

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 899 581**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2016 PCT/US2016/065179**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.06.2017 WO17100201**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2016 E 16826214 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.10.2021 EP 3386980**

54 Título: **Compuestos y métodos para la modulación de quinasas e indicaciones para estos**

30 Prioridad:

07.12.2015 US 201562264180 P

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

14.03.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WU, GUOXIAN;
WU, JEFFREY;
CHAN, KATRINA;
DONG, KEN;
EWING, TODD;
IBRAHIM, PRABHA N.;
LIN, JACK;
SPEVAK, WAYNE y
ZHANG, YING**

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 899 581 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 para estos

5 Campo

La presente divulgación se refiere a las proteínas quinasas y los compuestos que modulan selectivamente las quinasas y los usos para las mismas. 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 divulgación.

Antecedentes

La tirosina quinasa 3 similar a FMS (FLT3) está mutada en aproximadamente un tercio de los casos de leucemia mieloide aguda. Las mutaciones FLT3 más frecuentes en la leucemia mieloide aguda son las mutaciones por duplicación interna en tándem (ITD) en el dominio yuxtamembrana (23 %) y las mutaciones puntuales en el dominio tirosina quinasa (10 %). La mutación del dominio 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 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.

Las mutaciones secundarias en el dominio de la tirosina quinasa (KD) son una de las causas más comunes de resistencia clínica adquirida a los inhibidores de la 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 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 de duplicación interna en tándem (ITD) que activan constitutivamente (de 1 a 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 causar resistencia a los inhibidores de FLT3 de tipo II altamente potentes, como quizartinib, que 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 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 FLT3-ITD + AML, es ineficaz contra todos los mutantes que causan resistencia a quizartinib identificados, 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, lo cual incluye el inhibidor ponatinib de ABL/FLT3, el cual fue diseñado para retener la actividad contra el mutante T315I de control problemático en BCR-ABL (Smith y otros, Blood, 2013; 121: 3165-71).

Se ha descrito que los compuestos de 2,5-azaindol son activos contra dianas específicas. El documento de Estados Unidos 2013/0158049 describe compuestos de azaindol 2,5 sustituidos que modulan específicamente los canales de calcio activados por liberación de calcio (CRAC). En otro ejemplo, la Patente de Estados Unidos No. 6 770 643 describe compuestos de azaindol 2,5 sustituidos que inhiben selectivamente la quinasa Syk. En otro ejemplo, la Patente de Estados Unidos No. 8 785 489 describe compuestos de azaindol 2,5 sustituidos que inhiben la metaloproteasa MMP-13.

El documento WO 2013/092467 A1 describe compuestos para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias asociadas con la inhibición de IL-2 mediante la modulación de canales de calcio activados por la liberación de calcio (CRAC), y métodos para fabricar y usar los compuestos para el tratamiento de enfermedades asociadas con los canales CRAC.

El documento EP 2738172 A1 describe compuestos que son inhibidores de la actividad del canal CRAC, y composiciones farmacéuticas que los contienen, procesos para su preparación y su uso en terapia.

El documento US 2006/030583 A1 describe moduladores de pirrolo-piridin quinasa y los métodos de uso de los moduladores de pirrolo-piridin quinasa para tratar enfermedades mediadas por la actividad quinasa.

En la actualidad existe una necesidad desde hace mucho tiempo de nuevos inhibidores de FLT3 que puedan superar los inconvenientes de los inhibidores de FLT3 conocidos en la técnica. Existe una necesidad adicional de nuevos inhibidores de FLT3 que sean selectivos para FLT3 sobre otras dianas de quinasas para superar los inconvenientes de los inhibidores de FLT3 conocidos en la técnica.

Resumen

La presente divulgación se refiere a compuestos que modulan selectivamente quinasas FLT3, composiciones de las mismas y usos para las mismas. Las modalidades particulares contemplan los compuestos de la presente divulgación para su uso en el tratamiento de las indicaciones de las enfermedades, los cuales son apropiados para el tratamiento por modulación de la actividad quinasa.

Una modalidad de la divulgación se refiere a nuevos compuestos de azaindol 2,5 sustituidos, como se describe en este documento, o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde estos nuevos compuestos pueden modular FLT3. Los nuevos compuestos de azaindol 2,5 sustituidos descritos en este documento pueden modular el FLT3 que tiene una mutación ITD y opcionalmente una mutación F691L y/o una mutación D835Y. Los compuestos descritos en el presente documento son selectivos para la quinasa FLT3 sobre la quinasa c-kit. Los compuestos descritos en el presente documento modulan el receptor (TGF- β) tipo 2 (TGFB2).

Otra modalidad de la divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene cualquiera de las Fórmulas descritas en esta divulgación, que incluye cualquiera de los compuestos enumerados en la Tabla 1 o Tabla 2, 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.

Otra modalidad de la divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene cualquiera de las Fórmulas descritas en esta divulgación, que incluye cualquiera de los compuestos enumerados en la Tabla 1 o Tabla 2, o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos, otro agente terapéutico y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otra modalidad de la divulgación se refiere a un compuesto que tiene cualquiera de las Fórmulas descritas en esta divulgación, que incluye cualquiera de los compuestos enumerados en la Tabla 1 o la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un análogo deuterado, un tautómero o un estereoisómero del mismo, o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, para su uso en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda, eliminación de células madre y mielopreparación para el trasplante de células madre, esclerosis múltiple progresiva primaria, síndrome del dolor regional complejo, distrofia simpática refleja, distrofia muscular, distrofia muscular de duchenne, causalgia, neuroinflamación, trastornos neuroinflamatorios, olvido benigno, HIV, demencia de tipo binswager, demencia con cuerpos de lewy, prosencefalia, microencefalia, microencefaly, parálisis cerebral, hidrocefalo congénito, hidropesía abdominal, parálisis supranuclear progresiva, glaucoma, trastornos de adicción, dependencias, alcoholismo, temblores, enfermedad de Wilson, demencias vasculares, demencia multiinfarto, demencia frontotemporal, pseudodemencia, cáncer de vejiga, carcinoma de células basales, colangiocarcinoma, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer esofágico, sarcoma de Ewing, cáncer gástrico, glioma, carcinoma hepatocelular, linfoma de Hodgkin, carcinoma de laringe, leucemia, cáncer hepático, cáncer de pulmón, melanoma, mesotelioma, cáncer de páncreas, cáncer rectal, cáncer renal, carcinoma de células escamosas, linfoma de células T, cáncer de tiroides, leucemia monocítica, feocromocitoma, tumor de células nerviosas periféricas malignas, tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos, (MPNST), neurofibromas cutáneos y plexiformes, fibromas, fibromas uterinos, leiomiomas, cáncer papilar tireoideo, cáncer anaplásico de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer folicular de tiroides, carcinoma de células de Hurthle, cáncer de tiroides, ascitis, ascitis maligna, mesotelioma, tumores de las glándulas salivares, carcinoma mucoepidermoide de las de las glándulas salivares, carcinoma de células acínicas de las glándulas salivares, tumores estromales gastrointestinales (GIST), tumores que causan derrames en espacios potenciales del cuerpo, derrames pleurales, derrames pericárdicos, derrames peritoneales también conocidas como ascitis, tumores de células gigantes (GCT), GCT de hueso, angiogénesis tumoral, o crecimiento tumoral paracrino.

Otra modalidad de la divulgación se refiere a un compuesto que tiene cualquiera de las Fórmulas descritas en esta divulgación, que incluye cualquiera de los compuestos enumerados en la Tabla 1 o la Tabla 2, o una sal, un solvato, un análogo deuterado, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por un receptor (TGF- β) tipo 2.

Otra modalidad de la divulgación se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad o afección como se describe en este documento, la composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene cualquiera de las Fórmulas descritas en esta divulgación, que incluye cualquiera de los compuestos enumerados en la Tabla 1 o Tabla 2, 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 seleccionado de la adozelesina, altretamina, bizelesina, busulfán, carboplatino, carbocuna, carmustina, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, fotemustina, hepsulfam, ifosfamida, improsulfán, irofulven, lomustina, meloretamina, melfalán, oxaliplatino, piposulfán, semustina, estreptozocina, temozolomida, tiotepa y treosulfán; ii) un antibiótico seleccionado de la bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, menogaril, mitomicina, mitoxantrona, neocarzinostatina, pentostatina y plicamicina; un antimetabolito, que incluye, pero no se limita a, la azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, citarabina, decitabina, floxuridina, fludarabina, 5-fluorouracilo, florafur, gemcitabina, hidroxiurea, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, raltitrexed, tioguanina, y trimetrexato; iii) una inmunoterapia seleccionada de un inhibidor de IDO (ejemplos no limitantes de un inhibidor de IDO incluyen el indoximod y NLG 919), o un agente de terapia con anticuerpos seleccionado 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, entre otros, el anastrozol, andrógenos, buserelina, dietilestilbestrol, exemestano, flutamida, fulvestrant, goserelina, idoxifeno, letrozol, leuprolida, magestrol, raloxifeno, tamoxifeno y toremifeno; iv) un taxano seleccionado de DJ-927, docetaxel, TPI 287, paclitaxel y DHA-paclitaxel; v) un retinoide seleccionado de la alitretinoína, bexaroteno, fenretinida, isotretinoína y tretinoína; vi) un alcaloide seleccionado del etopósido, homoharringtonina, tenipósido, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina; vii) un agente antiangiogénico seleccionado del AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-metoxiestradiol, lenalidomida y talidomida; viii) un inhibidor de la topoisomerasa seleccionado de la amsacrina, edotecarina, exatecán, irinotecán (también metabolito activo SN-38 (7-etil-10-hidroxi-camptotecina)), rubitecán, topotecán y 9-aminocamptotecina; ix) un inhibidor de quinasa seleccionado del 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-hidroxistauroporina), vemurafenib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib, selumetinib y vatalanib; x) un inhibidor de la transducción de señales dirigido seleccionado de bortezomib, geldanamicina y rapamicina; xi) un modificador de la respuesta biológica seleccionado de imiquimod, interferón-alfa e interleucina-2; y xii) un agente quimioterapéutico seleccionado de 3-AP (3-amino-2-carboxialdehído tiosemicarbazona), altrasentán, aminoglutetimida, anagrelida, asparaginasa, briostatina-1, cilengitida, elesclomol, mesilato de eribulina (E7389), ixabepilona, lonidamina, masoprocol, 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 quinasa como se describe en el presente documento; o xv) un inhibidor de EGFR.

Descripción detallada

I. Definiciones

Como se usa en el presente documento se aplican las siguientes definiciones a menos que se indique claramente lo contrario:

Se indica aquí que, como se usa en esta divulgación 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.

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 divulgación, y todas las modalidades de la misma, 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*, -alquiloxi-(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 este documento 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 algunas construcciones que normalmente no se considerarían como compuestos estables (es decir, estéricamente prácticas y/o sintéticamente factibles).

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

"Hidroxilo" o "hidroxi" se refiere al grupo -OH. El término "oxo" se refiere a C(O) o —O—.

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

El término "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 el presente documento (*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 alquilo, el resto o porción alquilo del mismo tendrá 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, 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. El término "deuteroalquilo" se refiere a un análogo deuterado de un grupo alquilo. El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo sustituido con de uno a siete átomos de halógeno. El término 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. 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 de 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. El término alquilo pretende abarcar alquenilo y alquinilo como se definen en el presente documento.

El término "alquilenilo" 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; alquilenilo C₁₋₆ se entiende que incluye el metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno, hexileno y similares). El término alquilenilo 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 alquilenilo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, de preferencia 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 un resto alquilenilo, el resto de alquilenilo o porción del mismo 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.

El término "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 doble enlace. Por ejemplo, alquenilo (C₂-C₆) se entiende que incluye etenilo, propenilo y similares. 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 triples enlaces carbono-carbono, *por ejemplo*, 1, 2 o 3 triples enlaces 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 alquenilo o alquinilo, el resto alquenilo o alquinilo o porción del mismo 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 "alquenileno" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado que tiene al menos un doble enlace y el número de átomos de carbono indicado en el prefijo. De manera similar, 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. 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.

El "cicloalquilo" o "carbociclo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, a menos que se indique de otra manera, se refiere 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, que tienen 3-10, además 3-8, y además 3-6, miembros de anillo por anillo, tales como el 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). El "cicloalquilo" o "carbociclo" puede formar un anillo puenteado o un anillo espiro. El grupo cicloalquilo puede tener uno o más enlaces dobles o triples, en cuyo caso se denominarían cicloalquenilo y cicloalquinilo respectivamente. El término "cicloalquilcarbonilo" se refiere a un grupo -cicloalquil-C(O)-, en donde cicloalquilo es como se define en el presente

documento. El término "alquilcarbonilo" se refiere a -alquil-C(O)-, en donde alquilo es como se define en el presente documento.

El "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo -(alquileo)-cicloalquilo donde el alquileo como se define en el presente documento tiene el número indicado de átomos de carbono o si no se especifica, que tiene seis o menos, preferentemente cuatro o menos átomos de carbono de cadena principal; y cicloalquilo es como se define en el presente documento, que tiene el número indicado de átomos de carbono o si no se especifica, que tiene 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 de 1 a 2 átomos de carbono de cadena de alquileo. El cicloalquilalquilo ilustrativo incluye, por ejemplo, el ciclopropilmetileno, ciclobutiletieno, ciclobutilmetileno y similares.

El "cicloalqueno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, a menos que se indique de otra manera, se refiere a un sistema de anillos de carbono monocíclico, bicíclico o tricíclico no aromático que tiene el número de átomos de carbono indicado en el prefijo o si no se especifica, que tiene de 3-10, y también de 3-8, y también de 3-6, miembros del anillo por anillo, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El cicloalqueno ilustrativo incluye, por ejemplo, el 1-ciclohexeno, 4-ciclohexeno, 1-ciclopentenilo, 2-ciclopentenilo y similares.

El "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo, donde alquilo es como se define en el presente documento. El término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más, tal como de uno a tres grupos alcoxi. El "cicloalcoxi" se refiere a un grupo -O-cicloalquilo, donde cicloalquilo es como se define en el presente documento. 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 de 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 "hidroxialquilo" o "hidroxialquileo" se refiere a un alquilo o alquileo como se define en el presente documento sustituido por al menos un grupo hidroxilo como se define en el presente documento. El término "carboxialquilo" se refiere a un grupo -C(O)-alquilo, en donde el alquilo es como se define en el presente documento. El término "alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo -C(O)-alcoxi, en donde el alcoxi es como se define en el presente documento. El término "cianoalquilo" o "cianoalquileo" se refiere a un alquilo o alquileo como se define en el presente documento sustituido por al menos un grupo ciano como se define en el presente documento. El término "cianocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo como se define en el presente documento sustituido con al menos un grupo ciano, y el término "cianocicloalquilalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilalquilo como se define en el presente documento sustituido con al menos un grupo ciano.

El término "amino" o "amina" indica el grupo -NH₂. El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

El "alquilamino" se refiere a un grupo -NH-alquilo, donde alquilo es como se define en el presente documento. Los grupos alquilamino ilustrativos incluyen CH₃NH-, etilamino y similares.

El "alquilsulfonilo" se refiere a un grupo -SO₂-alquilo, donde alquilo es como se define en el presente documento. Los grupos alquilsulfonilo ilustrativos incluyen CH₃ SO₂ -, etil SO₂ - y similares.

El "alquilsulfonilalquilo" se refiere a un grupo -alquil-SO₂-alquilo, donde alquilo es como se define en el presente documento. Los grupos alquilsulfonilalquilo ilustrativos incluyen CH₃ SO₂-CH₂ -, acetato de SO₂-CH₂-, y similares.

El "dialquilamino" se refiere a un grupo —N(alquilo)(alquilo), donde cada alquilo es independientemente como se define en el presente documento. Los grupos dialquilamino ilustrativos incluyen dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino y similares. El "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 el presente documento. El término "cicloalquilaminocarbonilo" se refiere a un grupo cicloalquilamino-C(O), donde el cicloalquilamino es como se define en el presente documento.

El "arilo" 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 el presente documento.

El "arilalquilo" o "aralquilo" se refiere a -(alquileo)-arilo, donde el grupo alquileo es como se define en el presente documento y tiene el número indicado de átomos de carbono, o si no se especifica, que 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 el presente documento. Los ejemplos de arilalquilo incluyen el bencilo, fenetilo, 1-metilbencilo y similares.

El "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 seleccionados independientemente del grupo que consiste en el 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, indolizínilo, benzo[b]tienilo, quinazolinilo, purínilo, indolilo, quinolinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, isoxazolilo, oxatiadiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, triazolilo, furanilo, benzofurilo, indolilo, triazinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizínilo, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiazolilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, pteridinilo y tiadiazolilo. El "heteroarilo que contiene nitrógeno" se refiere al heteroarilo en donde cualquiera de los heteroátomos es N.

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

El "heteroarilalquilo" se refiere a -(alquileo)-heteroarilo, donde el grupo alquileo es como se define en el presente documento y tiene el número indicado de átomos de carbono, o si no se especifica, que 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 el presente documento.

El "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo no aromático saturado o no saturado que contiene de uno a cinco heteroátomos del anillo seleccionados 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 del 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 seleccionados 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 fusionado (que incluye grupos espirocíclicos) con un anillo cicloalquilo, un arilo o un heteroarilo. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, benzofuranilo, pirazolidinilo, morfolinilo, oxetanilo y similares. Puede unirse un grupo heterocicloalquilo al resto de la molécula a través de un carbono del anillo o un heteroátomo. El término "heterocicloalquileo" se refiere a un heterocicloalquilo divalente, en donde el heterocicloalquilo es como se define en el presente documento. El término "heterocicloalquilsulfonilo" se refiere a un grupo -S(O)₂-heterocicloalquilo en donde el heterocicloalquilo es como se define en el presente documento. El "heterocicloalquilenilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo como se define en el presente documento que contiene al menos un grupo alquileo como se define en el presente documento.

El término "heterocicloalquileo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un heterocicloalquilo divalente, donde el heterocicloalquilo es como se define en el presente documento.

El "heterocicloalquilalquilo" o "heterocicloalquilo" se refiere a -(alquileo)-heterocicloalquilo, donde el grupo alquileo es como se define en el presente documento y tiene el número indicado de átomos de carbono, o si no se especifica, que 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 el presente documento.

El término "alquilcarbonilaminoalquilo" se refiere a alquil-C(O)-NH-alquileo, en donde el alquilo y alquileo son como se definen en el presente documento. El término "alquilsulfonilo" se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular original a través de un grupo sulfonilo. El término "cicloalquilsulfonilo" se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular original a través del grupo sulfonilo. El término "alquilsulfonilaminoalquilo" se refiere a alquil-S(O)₂-NH-alquileo, en donde el alquilo y alquileo son como se definen en el presente documento. El término "aminocarbonilalquilo" se refiere a H₂N-C(O)- alquileo, en donde el alquileo es como se define en el presente documento. El término "alquilaminosulfonilo" se refiere a un -grupo alquilo-NH-SO₂, en donde alquilo es como se define en este documento y el resto molecular original está unido a través del grupo sulfonilo. El término "alquilaminoalquilo" se refiere a un grupo alquil-NH-alquileo, en donde alquilo y alquileo son como se definen en el presente documento.

El "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 and P.G. Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC CHEMISTRY, (Wiley, 4th ed. 2006), Beaucage and Iyer, Tetrahedron 48:2223-2311 (1992), and Harrison and Harrison et al., COMPENDIUM OF SYNTHETIC ORGANIC METHODS, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons. 1971-1996). Los grupos protectores de amino representativos incluyen el formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo (CBZ), *tert*-butoxicarbonilo (Boc), trimetilsililo (TMS), 2-trimetilsililo-etanosulfonilo (SES), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), nitro-veratriloxicarbonilo (NVOC), tri-isopropilsililo (TIPS), fenilsulfonilo y similares (véase también, Boyle, A.

L. (Editor), carbamatos, amidas, derivados de N-sulfonilo, grupos de fórmula $-C(O)OR$, en donde R es, *por ejemplo*, metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, $CH_2=CHCH_2-$ y similares, grupos de la fórmula $-C(O)R'$, en donde R' es, *por ejemplo*, metilo, fenilo, trifluorometilo, y similares, grupos de la fórmula $-SO_2R''$, 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-butildimetilsililo, triisopropilsililo y similares, CURRENT PROTOCOLS IN NUCLEIC ACID CHEMISTRY, John Wiley and Sons, Nueva York, Volumen 1, 2000).

El término "opcional" u "opcionalmente", tal como se usa en toda la divulgación, significa que el evento o circunstancia descrita posteriormente puede producirse o no, y que la descripción incluye casos en los que se produce el evento o circunstancia y casos en los que no se produce. 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.

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

El término "aceptable farmacéuticamente" 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.

El término "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 el presente documento. Cuando los compuestos de la presente divulgación 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 solvente inerte adecuado. Las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganeso, potasio, sodio, zinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de aminas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, que incluye las aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como la arginina, betaína, cafeína, colina, N, N'-dibenziletilendiamina, 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, tripropilamina, trometamina, N,N'-dibenziletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, meglumina (N-metilglucamina) y similares. Cuando los compuestos de la presente divulgación 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 solvente inerte adecuado. Las sales derivadas de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen el acético, trifluoroacético, propiónico, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, camfosulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glicólico, glucónico, glucorónico, glutámico, hippúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, naftalenosulfónico, nicotínico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, hidroyódico, 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.

También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y 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). Ciertos compuestos específicos de la presente divulgación contienen funcionalidades básicas y ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de ácido.

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 ciertas propiedades físicas, tal como la solubilidad en solventes polares, pero por otra parte las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los fines de la presente divulgación.

Como se usa en el presente documento en relación con los compuestos de la divulgación, el término "sintetizar" y términos similares significan la síntesis química a partir de uno o más materiales precursores.

Los compuestos de la presente divulgación 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 radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como *por ejemplo* el 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 divulgación ya sean radiactivas o no, estén abarcadas dentro del alcance de la presente divulgación.

El término "deuterado" como se usa en el presente documento solo o como parte de un grupo, significa átomos de deuterio sustituidos. El término "análogo deuterado", como se usa en el presente documento solo o como parte de un grupo, significa átomos de deuterio sustituidos en lugar de hidrógeno. El análogo deuterado de la divulgación puede ser un derivado sustituido totalmente o parcialmente con deuterio. En algunas modalidades, el derivado sustituido con deuterio de la divulgación contiene un grupo alquilo, arilo o heteroarilo total o parcialmente sustituido con deuterio.

La divulgación también abarca compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación que son idénticos a los enumerados en el presente documento, pero por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados 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 divulgación 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). Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación (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 ciertas 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 divulgación generalmente pueden prepararse al seguir procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y en los Ejemplos del presente documento más abajo, mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente con un reactivo marcado no isotópicamente.

El término "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 hidroxilo, amino, carboxilo o sulfhidrilo en un compuesto de Fórmula I está unido a cualquier grupo que pueda escindirse *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, los ésteres (p. Ej., derivados de acetato, formiato y benzoato), amidas, guanidinas, carbamatos (p. Ej., N, N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo en los compuestos de Fórmula I y similares. La preparación, selección y uso de profármacos se discute en T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the 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.

El término "tautómero" significa compuestos producidos por el fenómeno en donde un protón de un átomo de una molécula se desplaza a otro átomo. Véase, Jerry March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures, 4ta 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 incluyen tautómeros ceto-enol, tales como acetona/propen-2-ol, tautómeros imina-enamina y similares, tautómeros de cadena anular, tales como la glucosa/2,3,4,5,6-pentahidroxihexanal y similares, las formas tautoméricas de los grupos heteroarilo que contienen una disposición de átomos del anillo $-\text{N}=\text{C}(\text{H})-\text{NH}$, tales como los 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 el presente documento 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 divulgación.

El término "isómeros" significa compuestos que tienen una Fórmula molecular idéntica pero que difieren en la naturaleza o secuencia de enlace 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". Los términos "estereoisómero" y "estereoisómeros" se refieren a compuestos que existen en diferentes formas estereoisoméricas si poseen uno o más centros asimétricos o un enlace doble con sustitución asimétrica y, por consiguiente, 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 "diastereoisómeros" 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 del mismo. Una mezcla que contiene proporciones iguales de enantiómeros se denomina "mezcla racémica". A menos que se indique lo contrario, se pretende que la descripción incluya estereoisómeros individuales, así como mezclas. Los procedimientos para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros son bien conocidos 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 quiralidad de uno o más estereocentros.

Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden existir en formas no solvatadas, así como también en formas solvatadas, que incluyen las formas hidratadas. El término "hidrato" se refiere a un complejo formado por la combinación de moléculas de agua con moléculas o iones del soluto. El término "solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación de moléculas del solvente con moléculas o iones del soluto. El solvente puede ser un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico o una mezcla de ambos. El solvato se entiende que incluye hidrato. Algunos ejemplos de solventes 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 divulgación. Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente divulgación y se destinan a estar dentro del alcance de la presente divulgación.

La "forma sólida" se refiere a una preparación sólida (es decir, una preparación que no es ni gas ni líquido) de un compuesto farmacéuticamente activo que es adecuada para la administración a un sujeto animal pretendido con fines terapéuticos. La forma sólida incluye cualquier complejo, tal como una sal, un cocrystal o un complejo amorfo, así como cualquier polimorfo del compuesto. La forma sólida puede ser sustancialmente cristalina, semicristalina o sustancialmente amorfa. La forma sólida puede administrarse directamente o usarse en la preparación de una composición adecuada que tenga propiedades farmacéuticas mejoradas. Por ejemplo, la forma sólida puede usarse en una formulación que comprende al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en el presente documento 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 nucleicas, 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(los) 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 el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un organismo vivo que se trata con compuestos como se describe en el presente documento, que incluye, pero no se limita a, cualquier mamífero, tal como un ser humano, otros primates, animales deportivos, animales de interés comercial tal 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 supositorio, 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 se realiza por cualquier vía, que incluye la parenteral y transmucosa (*por ejemplo*, bucal, sublingual, palatal, gingival, nasal, vaginal, rectal o transdérmica). La administración parenteral incluye, *por ejemplo*, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular e intracraneal. Otros modos de suministro 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 y/o prolongar la supervivencia del sujeto que se trata. La cantidad terapéuticamente eficaz variará en dependencia del compuesto, la enfermedad, trastorno o 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 el presente documento, 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 Daltons o menos, o 1000 Daltons o menos, 800 Daltons o menos, o 600 Daltons 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 los mismos, como se usan en el presente documento, se refieren a un procedimiento para retardar o prevenir parcial o completamente la aparición o 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.

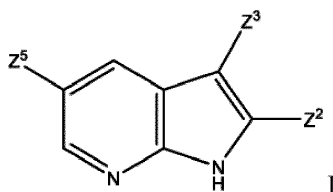
La "forma de dosificación unitaria" se refiere a una composición destinada a una sola administración para tratar a un sujeto que padece de una enfermedad o afección médica. Cada forma de dosificación unitaria típicamente comprende cada uno de los ingredientes activos de esta divulgación más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de formas de dosificación unitarias son tabletas individuales, cápsulas individuales, polvos a granel, soluciones líquidas, pomadas, cremas, gotas para los ojos, supositorios, emulsiones o suspensiones. El tratamiento de la enfermedad o 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 ser tomada por vía oral.

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

°C	Grado Celsius
AML	Leucemia mieloide aguda
ATP	Trifosfato de adenosina
BOC	terc-butoxicarbonilo
BSA	Albúmina de suero bovino
DCM	Diclorometano
DEAE	Dietilaminoetilo
DMEM	Medio Eagle modificado de Dulbecco
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DTT	Ditiotreitol
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
equiv.	equivalentes
FBS	Suero fetal bovino
G	Gramo
H o hr	Hora
HBTU	<i>N, N, N', N'</i> -Tetrametil- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetasulfónico
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
IMDM	Medio Dulbecco modificado de Iscove
L	litro
LC-MS o LC/MS	cromatografía líquida-espectrometría de masas (tándem)
M	Molar
Me	Metilo
MeOH	Metanol
MEM	Medio mínimo esencial
mg	Miligramo
mL o ml	Mililitro
MLL	Leucemia de linaje mixto
mM	Milimolar
mmol	Milimol
mol	Mol
MS ESI o MS (ESI)	Ionización por electropulverización por espectrometría de masas
MTBE	Metil terc-butil éter
N	Normal
nM	Nanomolar
NEAA	Aminoácidos no esenciales
PBS	Solución salina tamponada con fosfato
Ph	Fenilo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	triisopropilsililo
µg	Microgramo
µL o µl	Microlitro
µM	Micromolar

II. Compuestos

La modalidad 1 de esta divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula I:



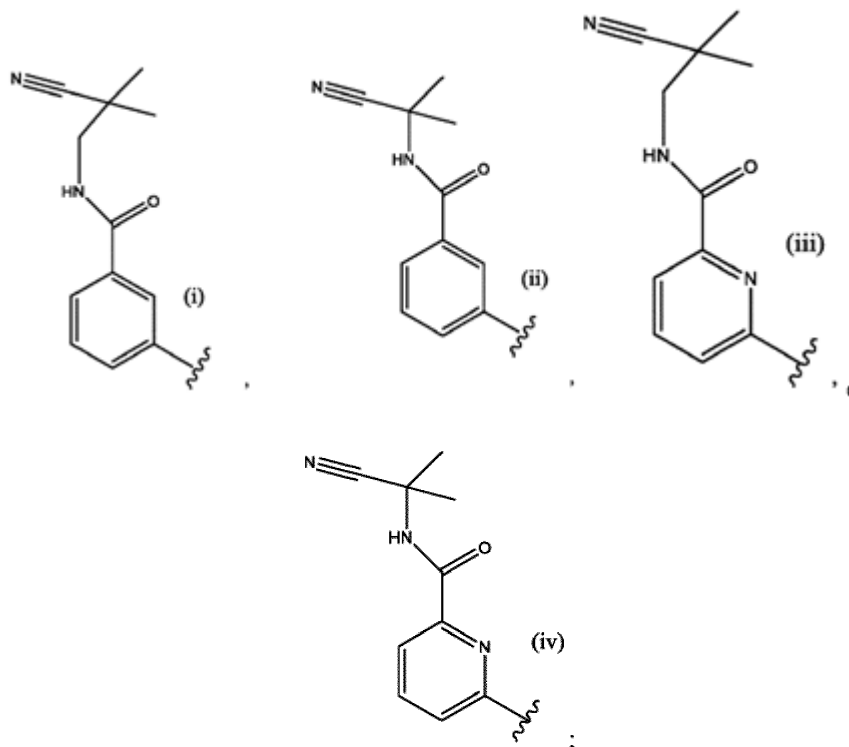
o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z^2 es alquilino C_{2-10} opcionalmente sustituido con R^b , arilo C_{6-14} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, heterocicloalquenilo de 3-12 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros, en

donde cada arilo C₆₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, heterocicloalqueno de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R¹;

Z³ es hidrógeno o halo;

Z⁵ es:



cada R¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo -C(O)-C₃₋₁₀, -alquilo C(O)-C₁₋₆, ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, ciano cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, halo, halo-alquilo C₁₋₆, oxo, arilo C₆₋₁₄, arilo C₆₋₁₄, alquilo C₁₋₆, cicloalquilsulfonilo C₃₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino-alquilo C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 R^a, heterocicloalquilo de 3-12 miembros -alquilo C₁₋₆, -NR⁶R⁷, -alquilo C₁₋₆, -NR⁶R⁷, -C(O)O- alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R^a, o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1-2 grupos R^e;

El R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilamino de 5-7 miembros o cicloalquilo de C₃₋₁₀, en donde cada uno de alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilamino de 5-7 miembros y cicloalquilo C₃₋₁₀ están opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos G;

El R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 grupos G;

o R⁶ y R⁷, junto con el átomo de N al que están unidos, se unen para formar un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde 1-2 átomos de carbono del resto heterocicloalquilo o heteroarilo están sustituidos con 1-2 grupos G;

cada G es independientemente alquilo C₁₋₆, haloalquilo -C₁₋₆, halo, amino, alquilo -NH-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, alquilo (alquilo C₁₋₆)-N(H)-alquilo C₁₋₆, -(alquilo C₁₋₆)-amino, -CN, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -CO₂H, -C(O)-N(H)-alquilo C₁₋₆, oxo, alquilo C₁₋₆-N(H)-C(O), -C(=NH)-NH₂, -OH, -N(H)-C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -N(H)-C(O)-N(H)-alquilo C₁₋₆, -N(H)-S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, -N(H)-cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros,

cada R^a es independientemente alquilo C₁₋₆, oxo, halo, o hidroxilo;

R^b es halo, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo de 5-10 miembros, -NR⁶R⁷, o hidroxilo;

cada R^d es independientemente alquilo C_{1-6} , halo, oxo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , hidroxi-alquilo C_{1-6} , o hidroxi; y

cada R^e es independientemente alquilo C_{1-6} , halo o hidroxi;

siempre que cuando G es cicloalquilo C_{3-10} , Z^2 es alquinilo opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{3-6} , $-NR^6R^7$, o hidroxi.

La modalidad 2 de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con la Modalidad 1, en donde:

Z^2 es etileno opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-14} , -alquilenos $C_{1-6}-NR^6R^7$ o hidroxi- C_{1-6} alquilenos; o

Z^2 es fenilo, ciclohexanilo, ciclohexenilo, pirazolilo, pirimidinilo, tiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, dihidropiranilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridilo, dihidrotiopiranilo, óxido de dihidrotiopiranilo, o dióxido de dihidrotiopiranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R^1 ;

El R^1 es hidrógeno, cicloalquilo C_{3-10} , $-C(O)-$ cicloalquilo C_{3-10} , alquilo C_{1-6} , ciano, hidroxi, alcoxi C_{1-6} , halo, haloalquilo C_{1-6} , oxo, fenilo, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, heterocicloalquilo de 3-12 miembros- alquilo C_{1-6} , alquilenos $C_{1-6}-NR^6R^7$, $-C(O)OC-$ alquilo C_{1-6} , o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R^e ;

cada G es independientemente alquilo C_{1-6} , halo, amino, $-NH-$ alquilo C_{1-6} , $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-(\text{alquilenos } C_{1-6})-$ $N(H)-$ alquilo C_{1-6} , $-CN$, $-C(O)-$ alquilo C_{1-6} , $-C(O)-N(H)-$ alquilo C_{1-6} , $-N(H)-C(O)-$ alquilo C_{1-6} , $-C(=NH)-NH_2$, $-N(H)-C(O)-OC$ alquilo C_{1-6} , $-N(H)-C(O)-N(H)-$ alquilo C_{1-6} , $-N(H)-S(O)_2-$ alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2-$ alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-N(H)-$ cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, siempre que cuando G es cicloalquilo C_{3-6} , Z^2 está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alquilenos $C_{1-6}-NR^6R^7$, o hidroxi alquilenos C_{1-6} ; y

cada R^a independientemente oxo, halo o hidroxi.

La modalidad X(a) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con la Modalidad 1 o 2, en donde Z^5 es el resto (i) o (ii) en la Modalidad 1.

La modalidad X(b) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con la Modalidad 1 o 2, en donde Z^5 es el resto (iii) o (iv) en la Modalidad 1.

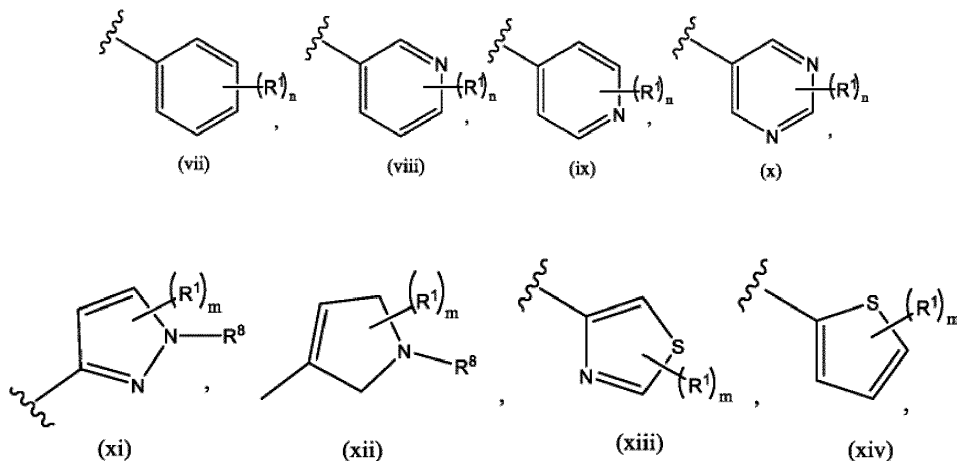
La modalidad X(c) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con la Modalidad 1 o 2, en donde Z^5 es el resto (i) en la Modalidad 1.

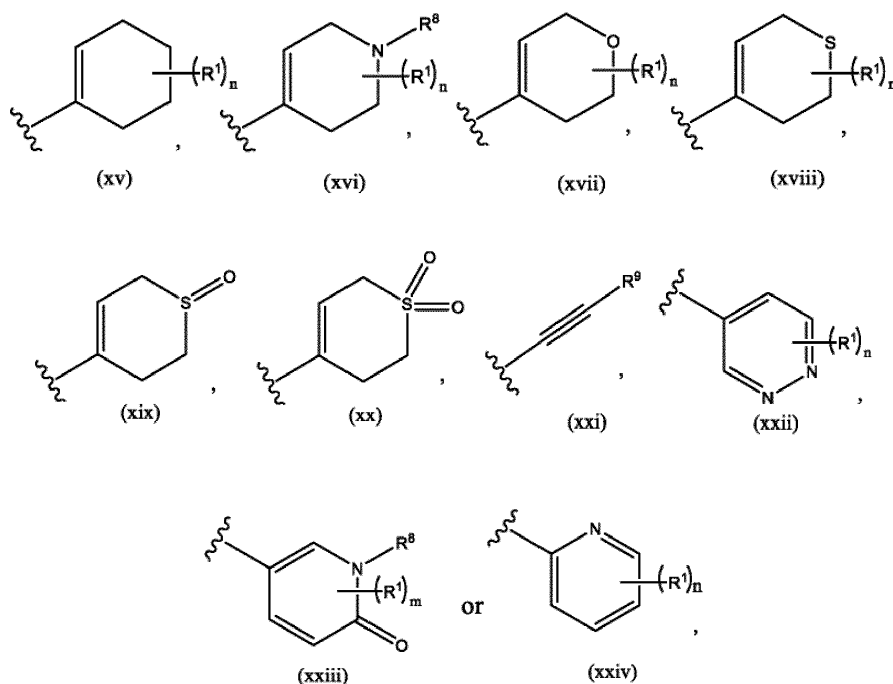
La modalidad X(d) de la presente divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con la Modalidad 1 o 2, en donde Z^5 es el resto (ii) en la Modalidad 1.

La modalidad X(e) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con la Modalidad 1 o 2, en donde Z^5 es el resto (iii) en la Modalidad 1.

La modalidad X(f) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con la Modalidad 1 o 2, en donde Z^5 es el resto (iv) en la Modalidad 1.

La modalidad 3(a) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2 y X(a) X(f), en donde Z^2 es:





en donde

m es 0-2;

n es 0-3;

R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-C(O)O-$ alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-C(O)$ cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-14} -alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ; y

R^9 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-14} , -alquilenos C_{1-6} - NR^6R^7 , hidroxi-alquilenos C_{1-6} o hidroxi.

La modalidad 3(b) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 2, X(a) -X(f) y 3(a), en donde Z^2 es el resto (viii), (ix), (x), (xxii), (xxiii) o (xxiv) en la Modalidad 3(a).

La modalidad 3(c) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a) -X(f) y 3(a), en donde Z^2 es el resto (xi), (xii), (xiii) o (xiv) en la Modalidad 3(a).

La modalidad 3(d) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a) -X(f) y 3(a), en donde Z^2 es el resto (xv), (xvi), (xvii) o (xviii) en la Modalidad 3(a).

La modalidad 3(e) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a) -X(f) y 3(a), en donde Z^2 es el resto (vii) en la Modalidad 3(a).

La modalidad 3(f) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a) -X(f) y 3(a), en donde Z^2 es el resto (viii) en la Modalidad 3(a).

La modalidad 3(g) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a) -X(f) y 3(a), en donde Z^2 es el resto (ix) en la Modalidad 3(a).

La modalidad 3(h) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a) -X(f) y 3(a), en donde Z^2 es el resto (x) en la Modalidad 3(a).

La modalidad 3(i) de la presente divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a) -X(f) y 3(a), en donde Z^2 es el resto (xi) en la Modalidad 3(a).

La modalidad 3(j) de la presente divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a) -X(f) y 3(a), en donde Z^2 es el resto (xii) en la Modalidad 3(a).

La modalidad 3(k) de la presente divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a) -X(f) y 3(a), en donde Z^2 es el resto (xiii) en la Modalidad 3(a).

La modalidad 3(l) de la presente divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a) -X(f) y 3(a), en donde Z^2 es el resto (xiv) en la Modalidad 3(a).

La modalidad 3(m) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a) -X(f) y 3(a), en donde Z^2 es el resto (xv) en la Modalidad 3(a).

La modalidad 3(n) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a) -X(f) y 3(a), en donde Z^2 es el resto (xvi) en la Modalidad 3(a).

La modalidad 3(o) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a) -X(f) y 3(a), en donde Z^2 es el resto (xvii) en la Modalidad 3(a).

La modalidad 3(p) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a)-X(f) y 3(a), en donde Z^2 es el resto (xviii) en la Modalidad 3 (a).

La modalidad 3(q) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 2, X(a)-X(f) y 3 (a), en donde Z^2 es el resto (xix) en la Modalidad 3 (a).

5 La modalidad 3(r) de la presente divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a)-X(f) y 3(a), en donde Z^2 es el resto (xx) en la Modalidad 3 (a).

La modalidad 3(s) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a)-X(f) y 3(a), en donde Z^2 es el resto (xxi) en la Modalidad 3 (a).

10 La modalidad 3(t) de esta modalidad se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 2, X(a) -X(f) y 3 (a), en donde Z^2 es el resto (xxii) en la Modalidad 3 (a).

La modalidad 3 (u) de la presente divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a)-X(f) y 3(a), en donde Z^2 es el resto (xiii) en la Modalidad 3 (a).

La modalidad 3(v) de la presente divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a)-X(f) y 3(a), en donde Z^2 es el resto (xxiv) en la Modalidad 3 (a).

15 La modalidad 4 de la presente divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a)-X(f) y 3(a)-3 (v), en donde R^1 es alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , alquilenos $-C_{1-3}-CN$, ciano, - (alquilenos C_{1-3} -alcoxi C_{1-3} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, cicloalquilo $-C(O)-C_{3-6}$.

20 La modalidad 5(a) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a) X (f), 3 (a)-3 (v) y 4, en donde R^1 es $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$, ciclopropilo, alquilenos $-C_{1-3} -CN$, ciano, metoxi- (C_{1-3} alquilenos)-, piperidinil, morfolinil, tetrahirofuranil, o $-C(O)$ -ciclopropilo.

La modalidad 5(b) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 2, X(a)-X(f), 3(a)-3(v), 4 y 5(a), en donde R^1 es $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ o $-CF_3$.

La modalidad 5(c) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a)-X(f), 3(a)-3(v), 4 y 5(a), en donde R^1 es $-CH_3$.

25 La modalidad 5(d) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 2, X(a)-X(f), 3(a)-3(v), 4 y 5(a), en donde R^1 es $-CHF_2$.

La modalidad 5(e) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 2, X(a) -X(f), 3(a)-3(v), 4 y 5(a), en donde R^1 es $-CH_2F$.

30 La modalidad 5(f) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a)-X(f), 3(a)-3(v), 4 y 5(a), en donde R^1 es $-CF_3$.

La modalidad 5(g) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a)-X(f), 3(a)-3(v) y 4, en donde R^1 es ciclopropilo.

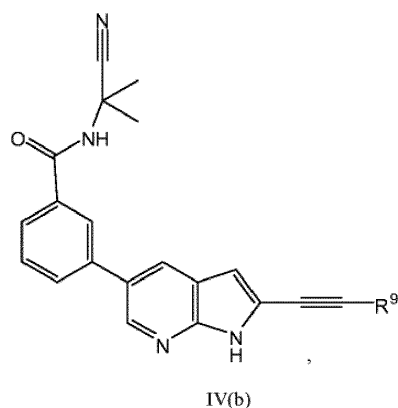
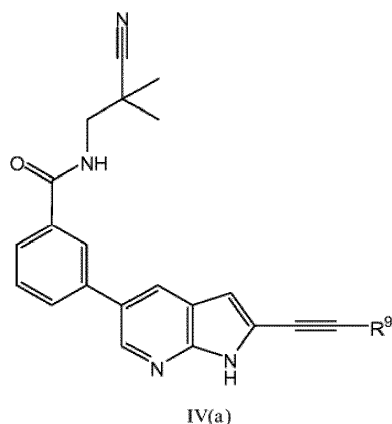
La modalidad 5(h) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a)-X(f), 3(a)-3(v) y 4, en donde R^1 - alquilenos (C_1-C_3) -CN o ciano.

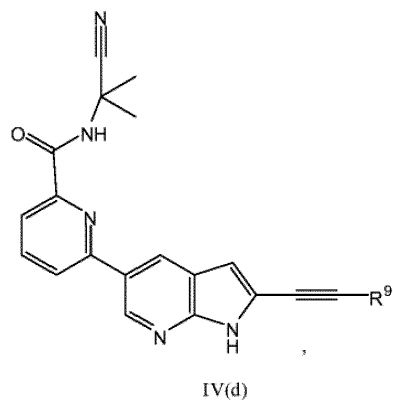
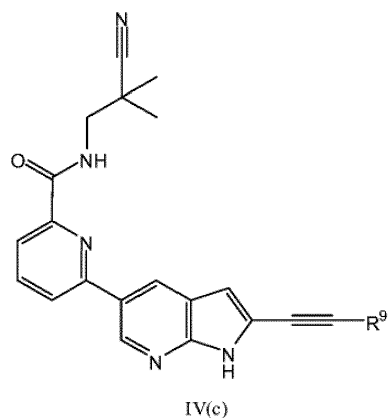
35 La modalidad 5(i) de la presente divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a)-X(f), 3(a)-3(v) y 4, en donde R^1 is metoxi-alquilenos (C_1-C_3)-.

La modalidad 5(j) de la presente divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a)-X(f), 3(a)-3(v) y 4, en donde R^1 es piperidinil, morfolinil, o tetrahidrofuranil.

40 La modalidad 5(k) de la presente divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a)-X(f), 3(a)-3(v) y 4, en donde R^1 es $-C(O)$ -ciclopropilo.

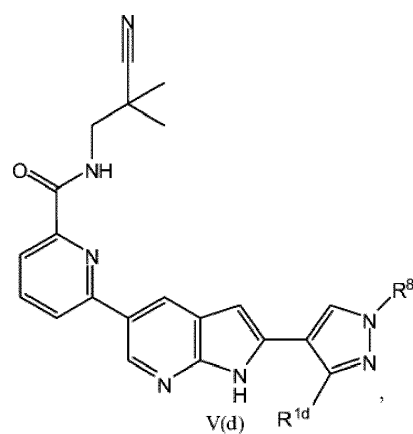
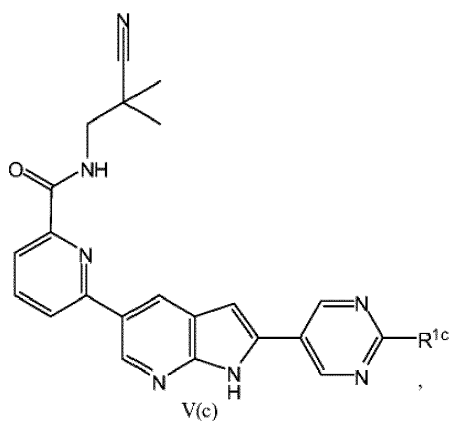
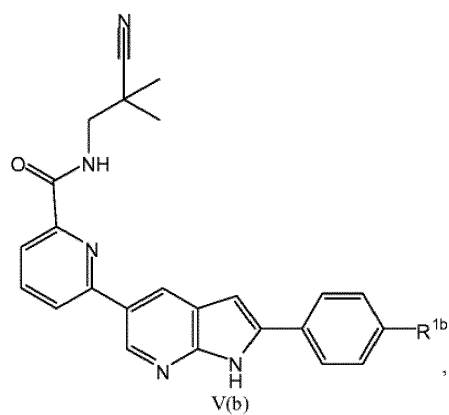
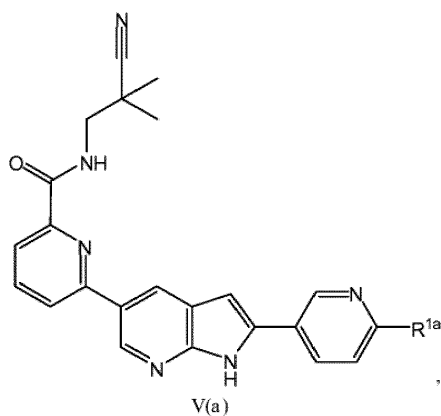
La modalidad 6 de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 2 y 3 (a) que tiene una de las siguientes Fórmulas:

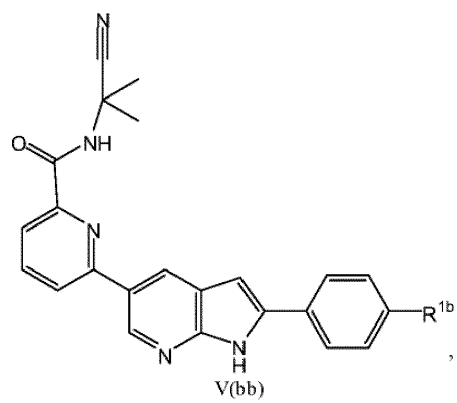
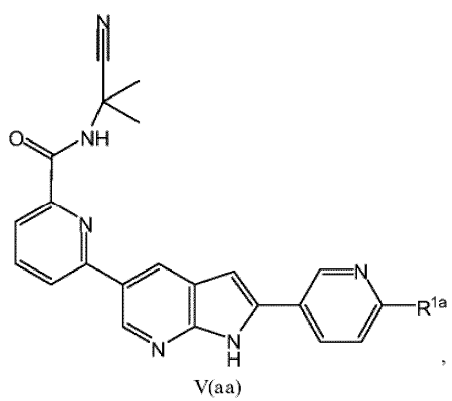
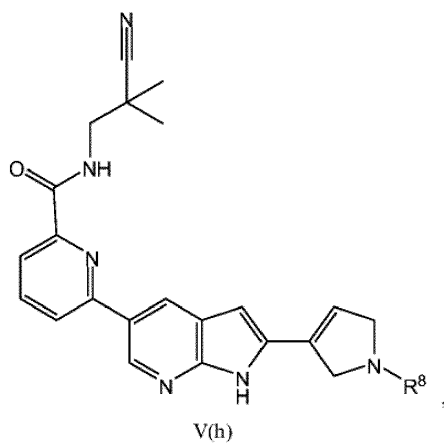
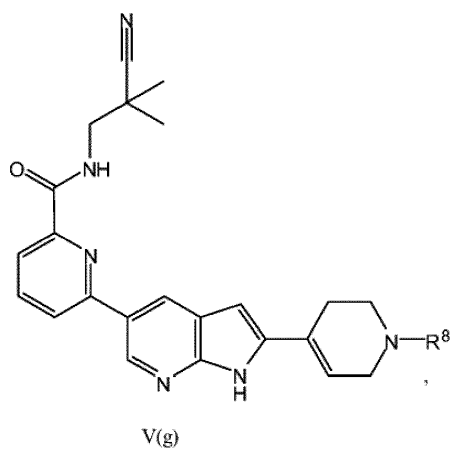
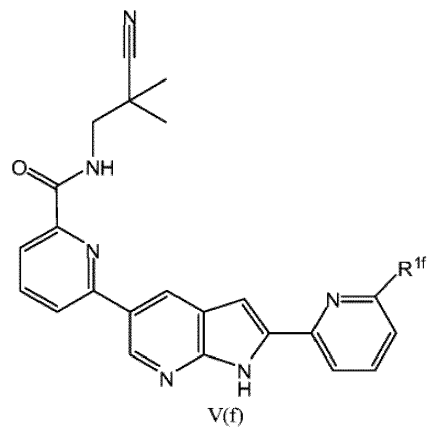
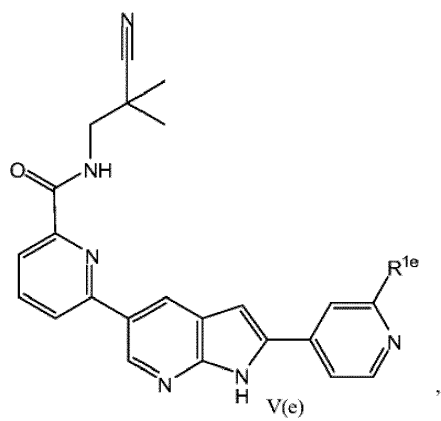


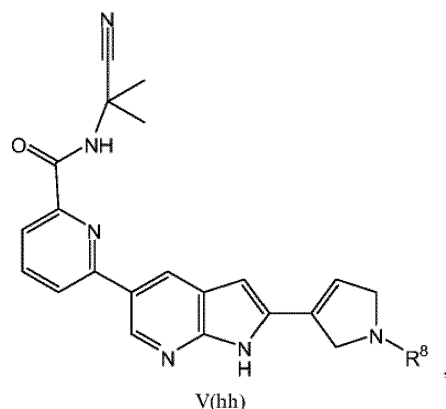
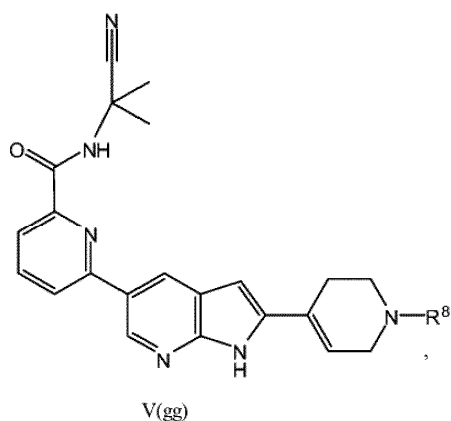
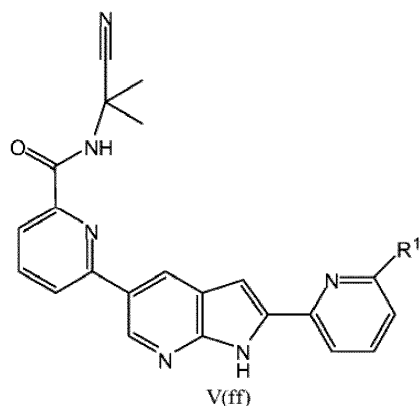
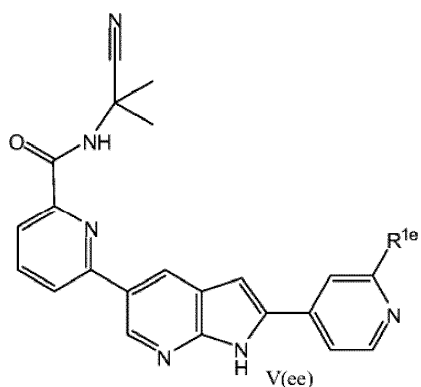
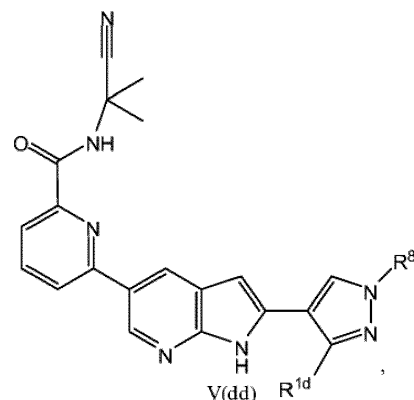
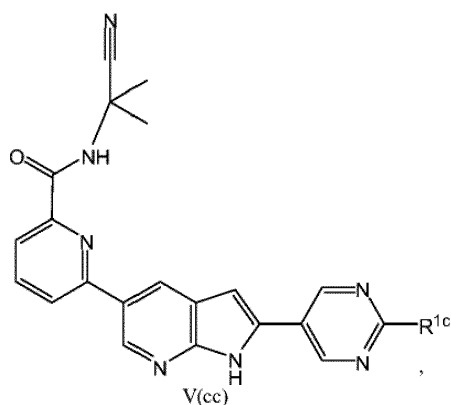


o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^9 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, $-(\text{alquileo } C_{1-6})-NR^6R^7$, o hidroxi-alquileo C_{1-4} .

La modalidad 7(a) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 2, X(a)-X(f), 3(a)-3(v), 4 y 5(a)-5(k) que tenga una de las siguientes fórmulas:







o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, y R^{1f} son tan definidas como R¹ en cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a)-X(f), 3(a)-3(v), 4 y 5(a)-5(k).

La modalidad 7(b) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con la Modalidad 7(a) que tiene la Fórmula V(a), o una sal, un solvato, un tautómero, un isómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo.

La modalidad 7(c) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con la Modalidad 7(a) que tiene la Fórmula V(b), o una sal, un solvato, un tautómero, un isómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo.

La modalidad 7(d) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con la Modalidad 7(a) que tiene la Fórmula V(c), o una sal, un solvato, un tautómero, un isómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo.

La modalidad 7(e) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con la Modalidad 7(a) que tiene la Fórmula V(d), o una sal, un solvato, un tautómero, un isómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo.

La modalidad 7(f) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con la Modalidad 7(a) que tiene la Fórmula V(e), o una sal, un solvato, un tautómero, un isómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo.

La modalidad 7(g) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con la Modalidad 7(a) que tiene la Fórmula V(f), o una sal, un solvato, un tautómero, un isómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptables del mismo.

La modalidad 7(h) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con la Modalidad 7(a) que tiene la Fórmula V(g), o una sal, un solvato, un tautómero, un isómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo.

La modalidad 7(i) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con la Modalidad 7(a) que tiene la Fórmula V(h), o una sal, un solvato, un tautómero, un isómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo.

La modalidad 7(j) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con la Modalidad 7(a) que tiene la Fórmula V(aa), o una sal, un solvato, un tautómero, un isómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo.

La modalidad 7(k) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con la Modalidad 7(a) que tiene la Fórmula V(bb), o una sal, un solvato, un tautómero, un isómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo.

La modalidad 7(l) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con la Modalidad 7(a) que tiene la Fórmula V(cc), o una sal, un solvato, un tautómero, un isómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptables del mismo.

La modalidad 7(m) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con la Modalidad 7(a) que tiene la Fórmula V(dd), o una sal, un solvato, un tautómero, un isómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo.

La modalidad 7(n) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con la Modalidad 7(a) que tiene la Fórmula V(ee), o una sal, un solvato, un tautómero, un isómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo.

La modalidad 7(o) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con la Modalidad 7(a) que tiene la Fórmula V(ff), o una sal, un solvato, un tautómero, un isómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo.

La modalidad 7(p) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con la Modalidad 7(a) que tiene la Fórmula V(gg), o una sal, un solvato, un tautómero, un isómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo.

La modalidad 7(q) de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con la Modalidad 7(a) que tiene la Fórmula V(hh), o una sal, un solvato, un tautómero, un isómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo.

La modalidad 8 de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con la Modalidad 7(a), en donde:

R^{1a} es hidrógeno, ciclopropilo, -OC(H)(CH₃)₂, morfolinilo, -CF₃, -CHF₂ o F;

R^{1b} es hidrógeno, F, ciano, ciclopropilo o cianociclopropilo;

R^{1c} es hidrógeno, ciclopropilo, metoxi, -OC(H)(CH₃)₂, pirrolidinilo, etoxi, -CH₃, -CF₃ o -CHF₂;

R^{1d} es hidrógeno o -CH₃;

R^{1e} es hidrógeno, metoxi, ciclopropilo, morfolinilo, -CF₃, -CHF₂, -CH₃, pirrolidinilo o F;

R^{1f} es hidrógeno o ciclopropilo; y

R⁸ es hidrógeno, -CH(CH₃)₂, -C(O)OC(CH₃)₃, ciclopropilo, -C(O)ciclopropilo, -(CH₂)₁₋₂-fenilo, -(CH₂)₁₋₂-morfolinilo, -(CH₂)₁₋₂-tetrahidrofuranilo, -(CH₂)₁₋₂-piperidinilo, CH₃, -CF₃ o -CHF₂.

La modalidad 9 de esta divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, 3(a), 4, 5(a), 6, 7(a) y 8, en donde G es amino, -N(H)C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-N(H)-alquilo C₁₋₆, -N(H)-C(O)-N(H)-alquilo C₁₋₆, -N(H)-S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -N(H)-alquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(=NH)-NH₂, -OH, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, -N(H)-cicloalquilo C₃₋₆, -alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, -CN, -C(O)-alquilo C₁₋₆, o -alquilenilo C₁₋₃-N(H)-alquilo C₁₋₃.

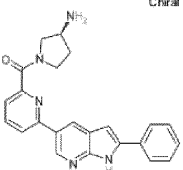
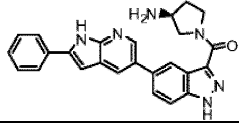
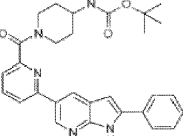
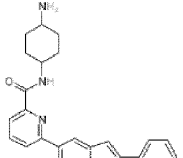
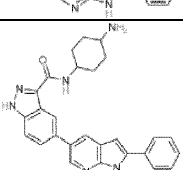
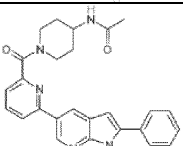
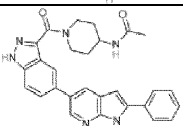
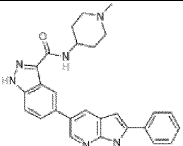
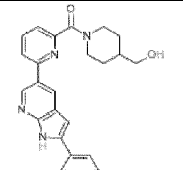
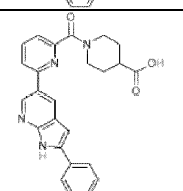
La modalidad 10 de la presente divulgación se refiere al compuesto de acuerdo con la Modalidad 9, en donde G es amino, -N(H)C(O)-alquilo C₁₋₄, -C(O)-N(H)-alquilo C₁₋₄, -N(H)-C(O)-N(H)-alquilo C₁₋₄, -N(H)-S(O)₂-alquilo C₁₋₃, -N(H)-CH₃, -N(CH₃)₂, -C(=NH)-NH₂, -OH, -alquilo C₁₋₃, -CF₃, fluoro, -N(H)-cicloalquilo C₃₋₆, -alcoxi C₁₋₃, morfolinilo, imidazolilo, -CN, -C(O)-alquilo C₁₋₃, o -alquilenilo C₁₋₂-N(H)-CH₃.

La modalidad 11 de la presente divulgación se refiere a un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, en donde R^a es oxo, fluoro, cloro, o hidroxilo.

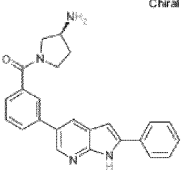
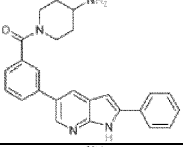
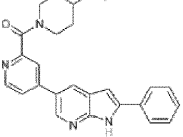
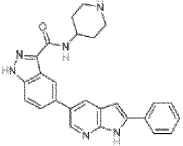
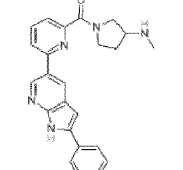
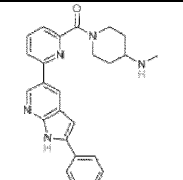
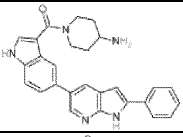
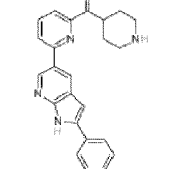
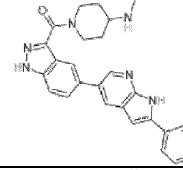
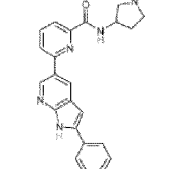
Esta divulgación se refiere a un compuesto de la Tabla 1:

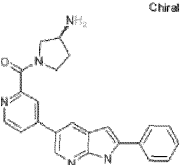
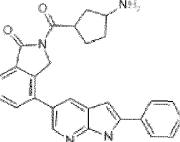
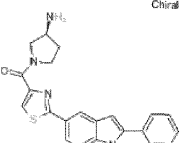
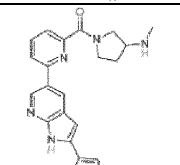
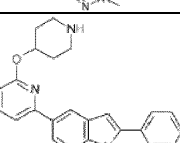
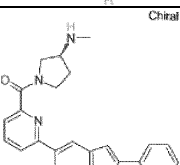
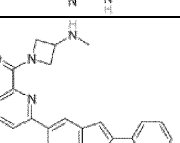
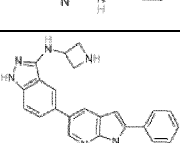
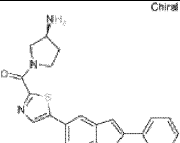
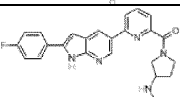
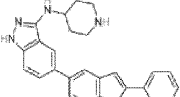
TABLA 1

	Estructura	Nombre del Compuesto	(M+H)+	Valores P
5		N-[1-[3-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2-yl]piridin-5-yl]benzoyl]-4-piperidylacetamida (Referencia)	457,30	P-0001
10		N-metoxi-N-metil-3-(2-fenil-1H-pirrol-2-yl)piridin-5-il]benzamida (Referencia)	358,15	P-0002
15		N-metoxi-3-(2-fenil-1H-pirrol-2-yl)piridin-5-il]benzamida (Referencia)	344,10	P-0003
20		N-ciclopropil-3-(2-etinil-1H-pirrol-2-yl)bencenosulfonamida (Referencia)	338,10	P-0004
25		[4-(2-fenil-1H-pirrol-2-yl)fenil]urea (Referencia)	329,12	P-0005
30		1-metil-3-[4-(2-fenil-1H-pirrol-2-yl)fenil]urea (Referencia)	343,23	P-0006
35		5-[3-(dimetilsulfamoi)amino]fenil]-2-fenil-1H-pirrol-2-yl]piridina (Referencia)	393,4	P-0007
40		N-ciclopropil-3-[2-(3-hidroxi)prop-1-yl]-1H-pirrol-2-yl]piridin-5-il]bencenosulfonamida (Referencia)	367,95	P-0008
45		N-ciclopropil-3-[2-[3-(dimetilamino)prop-1-yl]-1H-pirrol-2-yl]piridin-5-il]bencenosulfonamida (Referencia)	395,20	P-0009
50		3-[2-(2-ciclohexiletinil)-1H-pirrol-2-yl]-N-ciclopropil-bencenosulfonamida (Referencia)	420,25	P-0010
55		N-[1-[5-(2-fenil-1H-pirrol-2-yl)-1H-indazol-3-carbonil]-4-piperidil]carbamato de terc-butilo (Referencia)	537,00	P-0011
60		(4-amino-1-piperidil)-[5-(2-fenil-1H-pirrol-2-yl)-1H-indazol-3-il]metanona (Referencia)	436,90	P-0012
65		(4-amino-1-piperidil)-[6-(2-fenil-1H-pirrol-2-yl)-2-piridil]metanona (Referencia)	397,90	P-0013
70		N-ciclopropil-3-[2-(2-feniletinil)-1H-pirrol-2-yl]piridin-5-il]bencenosulfonamida (Referencia)	414,20	P-0014

	Estructura	Nombre del Compuesto	(M+H)+	Valores P
5		[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-[6-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-piridil]metanona (Referencia)	383,85	P-0015
10		[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-[5-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1H-indazol-3-il]metanona (Referencia)	422,90	P-0016
15		N-[1-[6-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)piridin-2-carbonil]-4-piperidil]carbamato de terc-butilo (Referencia)	498,00	P-0017
20		N-(4-aminociclohexil)-6-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)piridin-2-carboxamida (Referencia)	411,95	P-0018
25		N-(4-aminociclohexil)-5-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida (Referencia)	450,95	P-0019
30		N-[1-[6-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)piridin-2-carbonil]-4-piperidil]acetamida (Referencia)	439,90	P-0020
35		N-[1-[5-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1H-indazol-3-carbonil]-4-piperidil]acetamida (Referencia)	478,95	P-0021
40		N-(1-metil-4-piperidil)-5-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1-indazol-3-carboxamida (Referencia)	451,15	P-0022
45		[4-(hidroximetil)-1-piperidil]-[6-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-piridil]metanona (Referencia)	413,25	P-0023
50		Ácido 1-[6-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)piridin-2-carbonil] piperidin-4-carboxílico (Referencia)	427,25	P-0024

	Estructura	Nombre del Compuesto	(M+H)+	Valores P
5		1-[6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carbonil] piperidin-4-carboxilato de etilo (Referencia)	455,25	P-0025
10		[4-(aminometil)-1-piperidil]-[6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-piridil]metanona (Referencia)	412,25	P-0026
15		(4-metil-1-piperidil)-[5-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indazol-3-il]metanona (Referencia)	435,95	P-0027
20		[3-(metilamino-il)-[5-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indazol-3-il]metanona (Referencia)	436,9	P-0028
25		(3-aminoazetidin-1-il)-[5-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indazol-3-il]metanona (Referencia)	409,20	P-0029
30		N-metil-1-[6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carbonil] piperidin-4-carboxamida (Referencia)	440,30	P-0030
35		1-etil-3-[1-[6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carbonil] piperidin-4-carboxamida (Referencia)	440,30	P-0030
40		1-etil-3-[1-[6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carbonil]-4-piperidil]urea (Referencia)		P-0031
45		N-[1-[6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carbonil]-4-piperidil]metanosulfonamida (Referencia)	476,30	P-0032
50		(4-amino-1-piperidil)-[3-metil-6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-piridil]metanona (Referencia)	411,90	P-0033
55		1-[2-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-8-quinolil] piperidin-4-amina (Referencia)	420,25	P-0034
60		(4-amino-1-piperidil)-[2-metil-5-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil]metanona (Referencia)	410,95	P-0035
65		(4-amino-1-piperidil)-[2-metil-5-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil]metanona (Referencia)	410,95	P-0035

	Estructura	Nombre del Compuesto	(M+H)+	Valores P
5		[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-[3-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)fenil]metanona (Referencia)	382,85	P-0036
10		(4-amino-1-piperidil)-[3-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)fenil]metanona (Referencia)	396,90	P-0037
15		(4-amino-1-piperidil)-[4-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-piridil]metanona (Referencia)	397,90	P-00038
20		5-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-N-(4-piperidil)-1H-indazol-3-carboxamida (Referencia)	436,95	P-0039
25		[3-(nietilani-il)-[6-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-piridil]metanona (Referencia)	398,25	P-0040
30		[4-(metilamino)-1-piperidil]-[6-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-piridil]metanona (Referencia)	412,30	P-0041
35		(4-amino-1-piperidil)-[5-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1H-indol-3-il]metanona (Referencia)	435,90	P-0042
40		[6-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-piridil]- (4-piperidil) metanona (Referencia)	383,25	P-0043
45		[4-(metilamino)-1-piperidil]-[5-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1H-indazol-3-il]metanona (Referencia)	451,25	P-0044
50		6-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-N-pirrolidin-3-il-piridin-2-carboxamida (Referencia)	384,20	P-0045

	Estructura	Nombre del Compuesto	(M+H)+	Valores P
5		[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-[4-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-piridil]metanona (Referencia)	383,90	P-0046
10		2-(3-aminociclopentanocarbonil)-4-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il) isoindolin-1-ona (Referencia)	437,47	P-0047
15		[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-[2-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il) tiazol-4-il]metanona (Referencia)	389,80	P-0048
20				
25		[6-[2-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-piridil]-[3-(metilamino) pirrolidin-1-il]metanona (Referencia)	416,30	P-0049
30		2-fenil-5-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1H-pirrol-2,3-b)piridina (Referencia)	372,05	P-0050
35		[(3S)-3-(metilamino) pirrolidin-1-il]-[6-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-piridil]metanona (Referencia)	398,25	P-0051
40		[3-(metilamino) azetidin-1-il]-[6-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-piridil]metanona (Referencia)	384,25	P-0052
45				
50		N-(azetidin-3-il)-5-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1H-indazol-3-amina (Referencia)	381,85	P-0053
55		[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-[5-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il) tiazol-2-il]metanona (Referencia)	389,80	P-0054
60		[6-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-piridil]-[3-(metilamino) pirrolidin-1-il]metanona (Referencia)	416,25	P-0055
65		5-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-N-(4-piperidil)-1H-indazol-3-amina (Referencia)	408,90	P-0056

	Estructura	Nombre del Compuesto	(M+H)+	Valores P
5		4- [6-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)piridin-2-carbonil] piperazina-1-carboxamida (Referencia)	426,3	P-0057
10		[(3R)-3-(metilamino-1-il)-[6-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-piridil]metanona (Referencia)	398,25	P-0058
15		5-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-N-pirrolidin-3-il-1H-indazol-3-amina (Referencia)	396,10	P-0059
20		[6-[2-(2-metoxi-4-piridil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-piridil]-[3-(metilamino) pirrolidin-1-il]metanona (Referencia)	429,30	P-0060
25		[3-(metilamino) pirrolidin-1-il]-[6-[2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-piridil]metanona (Referencia)	470,30	P-0061
30		3-[5-[6-[3-(metilamino)pirrolidin-1-carbonil]-2-piridil]-1H-pirrol-2,3-b)piridin-2-il]benzonitrilo (Referencia)	423,30	P-0062
35		N-metil-1-[[6-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-piridil]sulfonil]pirrolidin-3-amina (Referencia)	434,20	P-0063
40		N-(1-metilpirrolidin-3-il)-6-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)piridin-2-carboxamida (Referencia)	398,15	P-0064
45		N-(1-metilpirazol-4-il)-6-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)piridin-2-carboxamida (Referencia)	395,15	P-0065
50		N-(1-metilpirazol-3-il)-6-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)piridin-2-carboxamida (Referencia)	395,15	P-0066
55		N-(1-metilpirazol-4-il)-6-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)piridin-2-carboxamida (Referencia)	395,15	P-0066
60		N-(1-metilpirazol-3-il)-6-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)piridin-2-carboxamida (Referencia)	395,15	P-0066
65		N-(1-metilpirazol-3-il)-6-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)piridin-2-carboxamida (Referencia)	395,15	P-0066

	Estructura	Nombre del Compuesto	(M+H)+	Valores P
5		(3-amino-1-piperidil)-[6-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-piridil]metanona (Referencia)	398,15	P-0067
10		(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[6-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-piridil]metanona (Referencia)	385,55	P-0068
15		(3-hidroxi-1-piperidil)-[6-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-piridil]metanona (Referencia)	399,35	P-0069
20		[6-[2-(4,4-dimetilciclohexen-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-2-piridil]-[3-(metilamino) pirrolidin-1-il]metanona (Referencia)	430,35	P-0070
25		N-(azetidin-3-il)-6-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-sulfonamida (Referencia)	406,00	P-0071
30		6-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-N-pirrolidin-3-il-piridin-2-sulfonamida (Referencia)	420,10	P-0072
35		1-[[6-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-piridil]sulfonil]piperidin-4-amina (Referencia)	433,85	P-0073
40		(4-amino-1-piperidil)-[5-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)-2,5-dihidropitrol-3-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-1H-indazol-3-il]metanona (Referencia)	496,05	P-0074
45		N-(1-metilazetidin-3-il)-6-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carboxamida (Referencia)	384,3	P-0075
50		N-metil-6-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-N-pirrolidin-3-il-piridin-2-carboxamida (Referencia)	398,2	P-0076
55				
60				

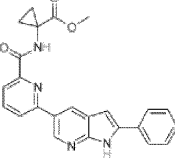
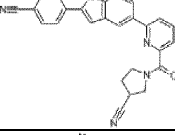
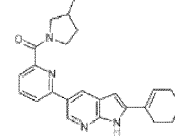
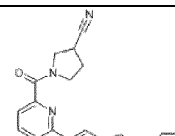
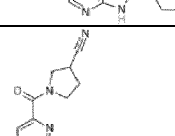
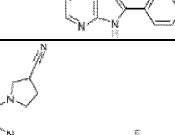
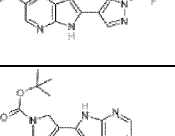
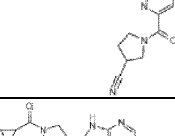
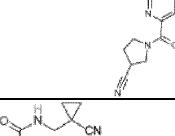
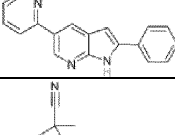
	Estructura	Nombre del Compuesto	(M+H)+	Valores P
5		[3-amino-3-(2-fluorophenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-2-pyridylmethanone (Referencia)	452,2	P-0077
10		(3-amino-3-metil-pirrolidin-1-il)-[6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-piridil]metanona (Referencia)	398,2	P-0078
15		[3-(metilaminometil)pirrolidin-1-il]-[6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-piridil]metanona (Referencia)	412,6	P-0079
20		[3-(metilamino)-1-piperidil]-[6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-piridil]metanona (Referencia)	412,6	P-0080
25		(4-amino-4-metil-1-piperidil)-[6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-piridil]metanona (Referencia)	412,3	P-0081
30		(3-amino-3-metil-1-piperidil)-[6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-piridil]metanona (Referencia)	412,3	P-0082
35		[(7S)-7-amino-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl]-[6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-piridil]metanona (Referencia)	410,5	P-0083
40		N-[6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-piridil]azetidina-3-carboxamida (Referencia)	369,85	P-0084
45		[3-(ciclopropilamino)pirrolidin-1-il]-[6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-piridil]metanona (Referencia)	424,30	P-0085
50		6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-N-(4-piperidil)piridin-2-sulfonamida (Referencia)	433,90	P-0086

	Estructura	Nombre del Compuesto	(M+H)+	Valores P
5		N-metil-1-[[6-(2-fenil-1H-pirrol-2-yl)piridin-5-il]-2-piridil] metil] pirrolidin-3-amina (Referencia)	383,95	P-0087
10		N-(4-aminociclohexil)-6-(2-fenil-1H-pirrol-2-yl)piridin-2-sulfonamida (Referencia)	447,95	P-0088
15		(4,4-difluoro-1-piperidil)-[6-(2-fenil-1H-pirrol-2-yl)piridin-5-il]-2-piridil]metanona (Referencia)	419,25	P-0089
20		(3,3-difluoroazetid-1-il)-[6-(2-fenil-1H-pirrol-2-yl)piridin-5-il]-2-piridil]metanona (Referencia)	391,15	P-0090
25		(3-metoxiazetid-1-il)-[6-(2-fenil-1H-pirrol-2-yl)piridin-5-il]-2-piridil]metanona (Referencia)	385,20	P-0091
30		metil4-metil-1-[6-(2-fenil-1H-pirrol-2-yl)piridin-5-il]piridin-2-carbonil] piperidin-4-carboxilato (Referencia)	455,30	P-0092
35		(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-[6-(2-fenil-1H-pirrol-2-yl)piridin-5-il]-2-piridil]metanona (Referencia)	405,2	P-0093
40		4-metil-1-[6-(2-fenil-1H-pirrol-2-yl)piridin-5-il]piridin-2-carbonil] piperidin-4-carbonitrilo (Referencia)	422,30	P-0094
45		(3-metoxipirrolidin-1-il)-[6-(2-fenil-1H-pirrol-2-yl)piridin-5-il]-2-piridil]metanona (Referencia)	399,25	P-0095
50		N-metil-1-[6-(2-fenil-1H-pirrol-2-yl)piridin-5-il]piridin-2-carbonil] pirrolidin-3-carboxamida (Referencia)	426,30	P-0096
55		(3-imidazol-1-il)pirrolidin-1-il)-[6-(2-fenil-1H-pirrol-2-yl)piridin-5-il]-2-piridil]metanona (Referencia)	435,30	P-0097
60		(3-imidazol-1-il)pirrolidin-1-il)-[6-(2-fenil-1H-pirrol-2-yl)piridin-5-il]-2-piridil]metanona (Referencia)	435,30	P-0097
65		(3-imidazol-1-il)pirrolidin-1-il)-[6-(2-fenil-1H-pirrol-2-yl)piridin-5-il]-2-piridil]metanona (Referencia)	435,30	P-0097

	Estructura	Nombre del Compuesto	(M+H)+	Valores P
5		(4-metoxi-1-piperidil)-[6-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-piridil]metanona (Referencia)	413,30	P-0098
10		N-(2-cianoetil)-6-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carboxamida (Referencia)	368,1	P-0099
15		N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carboxamida	396,4	P-0100
20		N-[1-[6-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carbonil] pirrolidin-3-il] metanosulfonamida (Referencia)	462,25	P-0101
25		(3-morfolinopirrolidin-1-il)-[6-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-piridil]metanona (Referencia)	452,25	P-0102
30		[6-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-piridil]-[3-(trifluorometil) pirrolidin-1-il]metanona (Referencia)	437,25	P-0103
35		[3-(dimetilamino) pirrolidin-1-il]-[6-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-piridil]metanona (Referencia)	411,90	P-0104
40		1-[6-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carbonil] pirrolidina-3-carbonitrilo (Referencia)	394,20	P-0105
45		[(3R)-3-(metilamino) pirrolidin-1-il]-[5-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-tienil]metanona (Referencia)	402,95	P-0106
50		N-(1-metilsulfonilpirrolidin-3-il)-6-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-sulfonamida (Referencia)	497,95	P-0107
55		N-(1-metilsulfonilpirrolidin-3-il)-6-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-sulfonamida (Referencia)	497,95	P-0107
60		N-(1-metilsulfonilpirrolidin-3-il)-6-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-sulfonamida (Referencia)	497,95	P-0107
65		N-(1-metilsulfonilpirrolidin-3-il)-6-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-sulfonamida (Referencia)	497,95	P-0107

	Estructura	Nombre del Compuesto	(M+H)+	Valores P
5		N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-sulfonamida (Referencia)	431,90	P-0108
10		N-ciclopropil-6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-sulfonamida (Referencia)	391,00	P-0109
15		(3-imidazol-1-ilpirrolidin-1-il)-[5-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-tienil]metanona (Referencia)	440,25	P-0110
20		N-(1-cianociclopropil)-6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carboxamida (Referencia)	379,80	P-0111
25		(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-[6-[2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-2-piridil]metanona (Referencia)	477,25	P-0112
30		N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	468,25	P-0113
35		N-(1-cianociclobutil)-6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carboxamida (Referencia)	394,10	P-0114
40		3-fluoro-1-[6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carbonil] pirrolidin-3-carbonitrilo (Referencia)	412,25	P-0115
45		1-(6-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carbonil] pirrolidin-3-carbonitrilo (Referencia)	412,25	P-0116
50		(3S)-1-[6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carbonil] pirrolidina-3-carbonitrilo (Referencia)	394,20	P-0117
55		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carboxamida	381,90	P-0118
60		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carboxamida	381,90	P-0118

	Estructura	Nombre del Compuesto	(M+H)+	Valores P
5		N-(2-cianoetil)-N-metil-6-(2-fenil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carboxamida (Referencia)	382,05	P-0119
10		1-[6-(2-(ciclohexen-1-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carbonil] pirrolidina-3-carbonitrilo (Referencia)	398,30	P-0120
15		1-[[6-(2-fenil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)-2-piridil]sulfonil]pirrolidina-3-carbonitrilo (Referencia)	430,25	P-0121
20		(3R)-1-[6-(2-fenil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carbonil]pirrolidin-3-carbonitrilo (Referencia)	394,25	P-0122
25		N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-(ciclohexen-1-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	400,30	P-0123
30		1-[6-(2-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)piridin-2-carbonil]pirrolidina-3-carbonitrilo (Referencia)	395,25	P-0124
35		6-(3-cloro-2-fenil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)-N-(2-cianoetil)piridin-2-carboxamida (Referencia)	401,80	P-0125
40		6-(3-bromo-2-fenil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)-N-(2-ciano-2-metilpropil)piridin-2-carboxamida	475,65	P-0126
45		N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-(3-yodo-2-fenil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carboxamida	521,80	P-0127
50		N-(3-cianopropil)-6-(2-fenil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carboxamida (Referencia)	382,30	P-0128
55				
60				
65				

	Estructura	Nombre del Compuesto	(M+H)+	Valores P
5		carboxilato de metil1-[[6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carbonil]amino]ciclopropano (Referencia)	412,90	P-0129
10		1-[6-[2-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carbonil] pirrolidina-3-carbonitrilo (Referencia)	433,25	P-0130
15		1-[6-[2-(4,4-dimetilciclohexen-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carbonil] pirrolidin-3-carbonitrilo (Referencia)	426,00	P-0131
20		1-[6-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carbonil] pirrolidina-3-carbonitrilo (Referencia)	399,90	P-0132
25		1-[6-[2-(3-cianofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carbonil] pirrolidina-3-carbonitrilo (Referencia)	418,95	P-0133
30		1-[6-[2-[1-(difluorometil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carbonil] pirrolidina-3-carbonitrilo (Referencia)	434,10	P-0134
35		terc-butil 3-[5-[6-(3-cianopirrolidin-1-carbonil)-2-piridil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,5-dihidropirrol-1-carboxilato (Referencia)	485,30	P-0135
40		1-[6-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)-2,5-dihidropirrol-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carbonil]pirrolidina-3-carbonitrilo (Referencia)	453,30	P-0136
45		N - [(1-cianociclopropil)metil]-6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carboxamida (Referencia)	393,85	P-0137
50		6-(3-cloro-2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-N-(2-ciano-2-metilpropil)piridin-2-carboxamida	429,85	P-0138
55				
60				
65				

	Estructura	Nombre del Compuesto	(M+H)+	Valores P
5		6-(3-cloro-2-fenil-1H-pirrol-2-yl)-N-(1-cianocitopropil)piridin-2-carboxamida (Referencia)	413,85	P-0139
10		N-terc-butil-6-(2-fenil-1H-pirrol-2-yl)piridin-2-carboxamida (Referencia)	370,90	P-0140
15		N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)-2,5-dihidropirrol-3-yl]-1H-pirrol-2-yl]piridin-2-carboxamida	455,3	P-0141
20		1-[6-[3-cloro-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-yl)-1H-pirrol-2-yl]piridin-2-carbonil]pirrolidina-3-carbonitrilo (Referencia)	433,85	P-0142
25		N-(2-cianoetil)-6-(3-yodo-2-fenil-1H-pirrol-2-yl)piridin-2-carboxamida (Referencia)	494,05	P-0143
30		N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2-yl]piridin-2-carboxamida	413,90	P-0144
35		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2-yl]piridin-2-carboxamida	399,90	P-0145
40		N-(1-cianociclopentil)-6-(2-fenil-1H-pirrol-2-yl)piridin-2-carboxamida (Referencia)	407,90	P-0146
45		6-(3-bromo-2-fenil-1H-pirrol-2-yl)-N-(2-cianoetil)piridin-2-carboxamida (Referencia)	448,95	P-0147
50		6-(3-cloro-2-fenil-1H-pirrol-2-yl)-N-[(1-cianociclopropil)metil]piridin-2-carboxamida (Referencia)	427,80	P-0148
55		6-(2-fenil-1H-pirrol-2-yl)-N-[1-(trifluorometil) ciclopentil]piridin-2-carboxamida (Referencia)	450,90	P-0149

	Estructura	Nombre del Compuesto	(M+H)+	Valores P
5		N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carboxamida (Referencia)	387,25	P-0150
10		N-[1-(hidroximetil) ciclopropil]-6-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carboxamida (Referencia)	384,90	P-0151
15		N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-(2-ciclopropil-4-piridil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	437,3	P-0152
20		N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-(1-(difluorometil)pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	436,15	P-0153
25		N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-(2-metoxi-4-piridil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	427,25	P-0154
30		N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-(1-metil-6-oxo-3-piridil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridina -2-carboxamida	427,25	P-0155
35		6-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-N-[1-(trifluorometil) ciclopropil]piridin-2-carboxamida (Referencia)	422,90	P-0156
40		N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	436,25	P-0157
45		3-[3-cloro-2-(2-ciclopropil-4-piridil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-N-(2-ciano-2-metil-propil)benzamida	471,25	P-0158
50		N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilo]piridin-2-carboxamida	417,90	P-0159

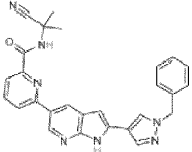
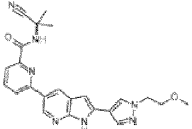
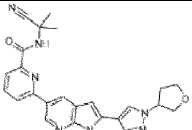
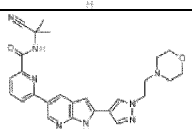
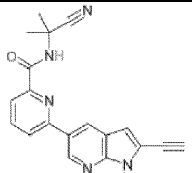
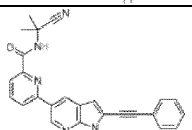
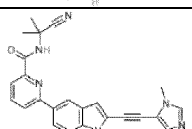
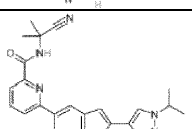
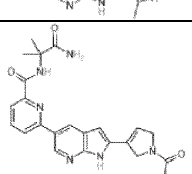
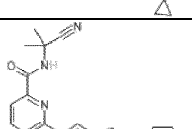
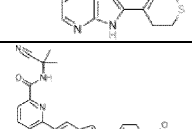
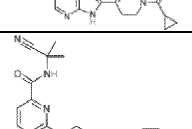
65

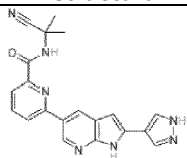
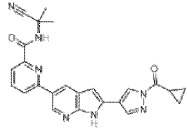
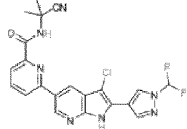
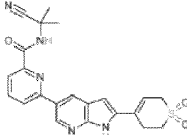
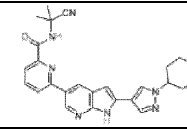
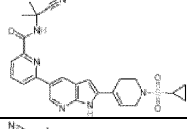
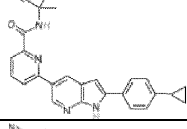
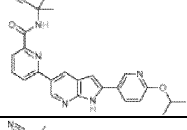
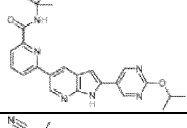
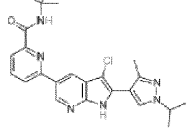
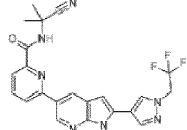
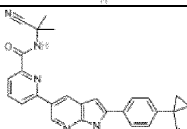
10

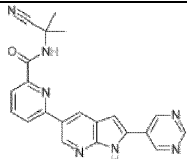
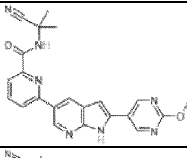
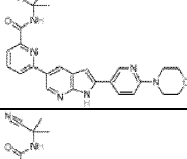
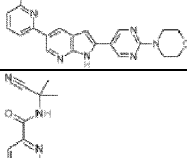
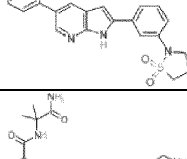
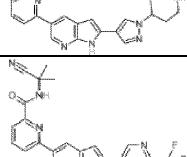
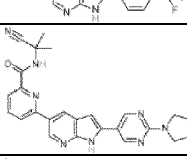
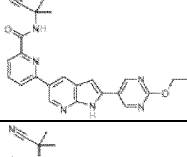
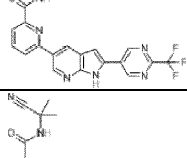
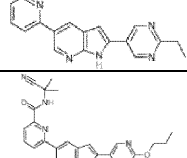
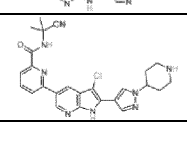

1520

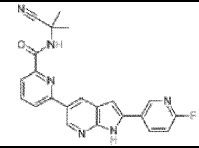
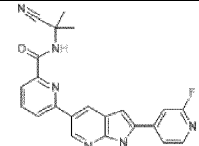
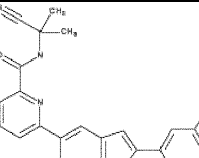
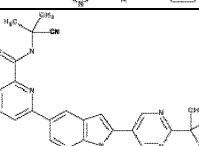
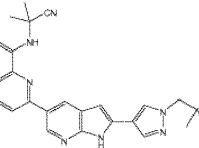
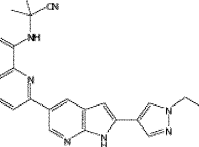
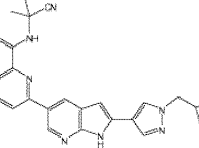
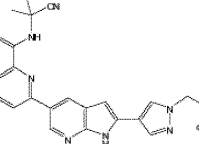
25

303540

	Estructura	Nombre del Compuesto	(M+H)+	Valores P
5		6-[2-(1-bencilpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-N-(1-ciano-1-metiletil)piridin-2-carboxamida	462,30	P-0171
10		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridina-2-carboxamida	430,30	P-0172
15		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(1-tetrahidrofuran-3-ilpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	442,30	P-0173
20		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[1-(2-morfolinoetil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	485,45	P-0174
25		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-(2-etinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carboxamida	329,80	P-0175
30		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-feniletinil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	406,25	P-0176
35		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[2-(3-metilimidazol-4-il)etinil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	409,90	P-0177
40		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(1-isopropil-3-metilpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	428,00	P-0178
45		N-(2-ammo-1,1-dimetil-2-oxo-etil)-6-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)-2,5-dihidropirrol-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida (Referencia)	460,25	P-0179
50		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(3,6-dihidro-2H-tiopian-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	404,2	P-0180
55		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	455,30	P-0181
60		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	387,25	P-0182
65				

	Estructura	Nombre del Compuesto	(M+H)+	Valores P
5		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	372,25	P-0183
10		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	440,25	P-0184
15		6-[3-cloro-2-[1-(difluorometil)pirazo1-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-N-(1-ciano-1-metiletil)piridin-2-carboxamida	455,85	P-0185
20		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(1,1-dioxo-3,6-dihidro-2H-tiopian-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	436,25	P-0186
25		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	455,05	P-0187
30		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(1-ciclopropilsulfonil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	491,30	P-0188
35		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(4-ciclopropilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	422,25	P-0189
40		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(6-isopropoxi-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	441,30	P-0190
45		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-isopropoxipirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	442,30	P-0191
50		6-[3-cloro-2-(1-isopropil-3-metil-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-N-(1-ciano-1-metil-etil)piridin-2-carboxamida	461,95	P-0192
55		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	454,25	P-0193
60		6-[2-[4-(1-cianociclopropil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-N-(1-ciano-1-metiletil)piridin-2-carboxamida	447,25	P-0194

	Estructura	Nombre del Compuesto	(M+H)+	Valores P
5		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-(2-pirimidin-5-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carboxamida	384,20	P-0195
10		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-metboxipirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	414,25	P-0196
15		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(6-morfolino-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	468,40	P-0197
20		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-morfolinopirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	469,30	P-0198
25		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[3-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	501,25	P-0199
30		N-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etil)-6-[2-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida (Referencia)	473,05	P-0200
35		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	451,25	P-0201
40		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	453,35	P-0202
45		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-etoxipirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	428,25	P-0203
50		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	452,25	P-0204
55		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-etilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	412,25	P-0205
60		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-propoxipirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	442,25	P-0206
65		6-[3-cloro-2-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-N-(1-ciano-1-metiletil)piridin-2-carboxamida	489,35	P-0207

	Estructura	Nombre del Compuesto	(M+H)+	Valores P
5		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(6-fluoro-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	401,20	P-0208
10		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-fluoro-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	401,20	P-0209
15		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-metil-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	397,30	P-0210
20		N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)pirimidin-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida	442,30	P-0211
25		N-(2-cianopropan-2-il)-6-(2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)picolinamida	444,10	P-0212
30		N-(2-cianopropan-2-il)-6-(2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)picolinamida	436,10	P-0213
35		N-(2-cianopropan-2-il)-6-(2-(1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)picolinamida	441,485	P-0214
40		N-(2-cianopropan-2-il)-6-(2-(1-((metilsulfonyl)metil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)picolinamida	463,512	P-0215

o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

La modalidad 12 de esta divulgación se refiere a un compuesto de la Tabla 2:

TABLA 2

	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carboxamida;	P-0100
5	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0113
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carboxamida;	P-0118
	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-(ciclohexen-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0123
	6-(3-bromo-2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-N-(2-ciano-2-metil-propil)piridin-2-carboxamida;	P-0126
10	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-(3-yodo-2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carboxamida;	P-0127
	6-(3-cloro-2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-N-(2-ciano-2-metil-propil)piridin-2-carboxamida;	P-0138
	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)-2,5-dihidropirrol-3-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0141
	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0144
15	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0145
	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-(2-ciclopropil-4-piridil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0152
	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-[1-(difluorometil)pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0153
20	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-(2-metoxi-4-piridil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0154
	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-(1-metil-6-oxo-3-piridil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0155
	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0157
25	3-[3-cloro-2-(2-ciclopropil-4-piridil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-N-(2-ciano-2-metil-propil)benzamida;	P-0158
	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0159
	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-(1,1-dioxo-3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0160
30	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-(1-oxo-3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0161
	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0162
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(6-metilpiridazin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0163
35	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[1-(difluorometil)pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0164
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(1-ciclopropilpirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0165
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0166
40	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-(2-tiazol-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carboxamida;	P-0167
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(6-ciclopropil-3-piridil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0168
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-isopropil-4-metil-tiazol-5-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0169
45	6-[2-[1-(2-cianoetil)pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-N-(1-ciano-1-metil-etil)piridin-2-carboxamida;	P-0170
	6-[2-(1-bencilpirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-N-(1-ciano-1-metil-etil)piridin-2-carboxamida;	P-0171
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0172
50	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(1-tetrahidrofuran-3-ilpirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0173
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[1-(2-morfolinoetil)pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0174
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-(2-etinil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0175
55	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-feniletinil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0176
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[2-(3-metilimidazol-4-il)etinil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0177
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(1-isopropil-3-metil-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0178
60	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0180

5	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0181
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0182
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0183
10	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0184
	6-[3-cloro-2-[1-(difluorometil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-N-(1-ciano-1-metil-etil)piridin-2-carboxamida;	P-0185
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(1,1-dioxo-3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0186
15	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridina-2-carboxamida;	P-0187
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(1-ciclopropilsulfonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0188
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(4-ciclopropilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0189
20	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(6-isopropoxi-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0190
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-isopropoxipirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0191
	6-[3-cloro-2-(1-isopropil-3-metil-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-N-(1-ciano-1-metil-etil)piridin-2-carboxamida;	P-0192
25	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0193
	6-[2-[4-(1-cianociclopropil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-N-(1-ciano-1-metil-etil)piridin-2-carboxamida;	P-0194
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-(2-pirimidin-5-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carboxamida;	P-0195
30	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0196
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(6-morfolino-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0197
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-morfolinopirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0198
35	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[3-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0199
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0201
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0202
40	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-etoxipirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0203
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0204
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-etilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0205
45	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-propoxipirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0206
	6-[3-cloro-2-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-N-(1-ciano-1-metil-etil)piridin-2-carboxamida;	P-0207
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(6-fluoro-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0208
50	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-fluoro-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0209
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-metil-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0210
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)pirimidin-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0211
55	N-(2-cianopropan-2-il)-6-(2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)picolinamida;	P-0212
	N-(2-cianopropan-2-il)-6-(2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)picolinamida;	P-0213
	N-(2-cianopropan-2-il)-6-(2-(1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)picolinamida;	P-0214
60	N-(2-cianopropan-2-il)-6-(2-(1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)picolinamida;	P-0215

o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

La modalidad 13 de esta divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1,2, X(a)-X(f), 3(a)-3(v), 4, 5(a)-5(k), 6, 7(a)-7(q), 8, 9, 10, 11 y 12 y un portador farmacéuticamente aceptable.

La modalidad 14 de esta divulgación se refiere a la composición farmacéutica de la Modalidad 13 que comprende además un segundo agente farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en un agente antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador y un agente inmunosupresor.

La modalidad 15 de esta divulgación se refiere a la composición farmacéutica de la Modalidad 14, en donde el segundo agente farmacéutico es i) un agente alquilante seleccionado de adozelesina, altretamina, bizelesina, busulfán, carboplatino, carbocina, 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 seleccionado de bleomicina, dactinomycin, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, 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, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, raltitrexed, tioguanina y trimetrexato; iii) un agente de terapia con anticuerpos seleccionado de alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, galiximab, gemtuzumab, panitumumab, pembrolizumab, pertuzumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab e ibritumomab tiuxetan 90 Y; una hormona o antagonista de hormonas, que incluye, entre otros, anastrozol, andrógenos, buserelina, dietilestilbestrol, exemestano, flutamida, fulvestrant, goserelina, idoxifeno, letrozol, leuprolida, magestrol, raloxifeno, tamoxifeno y toremifeno; iv) un taxano seleccionado de DJ-927, docetaxel, TPI 287, paclitaxel y DHA-paclitaxel; v) un retinoide seleccionado de alitretinoína, bexaroteno, fenretinida, isotretinoína y tretinoína; vi) un alcaloide seleccionado de etopósido, homoharringtonina, tenipósido, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina; vii) un agente antiangiogénico seleccionado de AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-metoxiestradiol, lenalidomida y talidomida; viii) un inhibidor de la topoisomerasa seleccionado de amsacrina, edotecarina, exatecán, irinotecán (también metabolito activo SN-38 (7-etil-10-hidroxi-camptotecina)), rubitecán, topotecán y 9-aminocamptotecina; ix) un inhibidor de quinasa seleccionado 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-hidroxistaurina), vemurafenib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib, selumetinib y vatalanib; x) un inhibidor de la transducción de señales dirigido seleccionado de bortezomib, geldanamycin y rapamicina; xi) un modificador de la respuesta biológica seleccionado de imiquimod, interferón- α e interleucina-2; xii) un inhibidor de IDO (*por ejemplo*, indoximod); y xiii) un agente quimioterapéutico seleccionado de 3-AP (3-amino-2-carboxialdehído tiosemicarbazona), altrasentan, aminoglutetimida, anagrelida, asparaginasa, briostatina-1, cilengitida, elesclomol, mesilato de eribulina (E7389), ixabepilona, lonidamida, masoprocol, 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*, geldanamycin, radicicol, tanespimycin), inhibidores de farnesiltransferasa (*por ejemplo*, tipifarnib) e inhibidores de Aromatasa (anastrozol letrozol exemestano); xiii) un inhibidor de Mek; xiv) un inhibidor de tirosina quinasa como se describe en el presente documento; o xv) un inhibidor de EGFR.

La modalidad 16 de esta divulgación se refiere a un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a)-X(f), 3(a)-3(v), 4, 5(a)-5(k), 6, 7(a)-7(q), 8, 9, 10, 11 y 12, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un análogo deuterado, un tautómero o un estereoisómero del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 13-15 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección modulada por una proteína quinasa FLT3, en donde la enfermedad es una enfermedad inflamatoria, una afección inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria o cáncer.

La modalidad 17 de esta divulgación se refiere a un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a)-X(f), 3(a)-3(v), 4, 5(a)-5(k), 6, 7(a)-7(q), 8, 9, 10, 11 y 12, o una sal, un solvato, un análogo deuterado u tautómero o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente estable, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 13-15 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediada por la proteína quinasa FLT3, 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, síndrome de dolor regional complejo, distrofia simpática refleja, distrofia muscular, distrofia muscular de Duchenne, causalgia, neuroinflamación, trastornos neuroinflamatorios, olvido benigno, HIV, demencia de tipo binswanger, demencia con cuerpos de Lewy, prosencefalia, microencefalia, 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, pseudodemencia, 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 laríngeo, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, mesotelioma, cáncer de páncreas, cáncer rectal, cáncer renal, carcinoma de células escamosas, linfoma de células T, cáncer de tiroides, leucemia monocítica, feocromocitoma, tumores malignos de células de nervios periféricos, tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST), neurofibromas cutáneos y plexiformes, tumor leiomioidenomatoides, fibromas, fibromas uterinos, leiomiomas, cáncer papilar de tiroides, cáncer anaplásico de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer folicular de tiroides, carcinoma de células de hurtle, cáncer tiroideo, ascitis, ascitis maligna, mesotelioma, tumores de glándulas salivales, carcinoma mucoepidermoide de la glándula salival, carcinoma de células acínicas de la glándula salival, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores que causan 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 o crecimiento tumoral paracrino.

La modalidad 18 de esta divulgación se refiere a un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1, 2, X(a)-X(f), 3(a)-3(v), 4, 5(a)-5(k), 6, 7(a)-7(q), 8, 9, 10, 11 y 12, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un análogo deuterado, un tautómero o un estereoisómero del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 13-15 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por una proteína quinasa FLT3, en donde la enfermedad o afección son trastornos de almacenamiento lisosómico seleccionados del grupo que consiste en mucopolisidosis, 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; mucopolisidosis tipo I (Sialidosis); mucopolisidosis tipo II (enfermedad de células I); mucopolisidosis tipo III (polidistrofia pseudo-Hurler); mucopolisidosis 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 Y(a) de esta divulgación se refiere al método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 16-18, en donde la proteína quinasa FLT3 es una forma mutada que comprende una mutación de duplicación en tándem interna (ITD) de FLT3.

La modalidad Y(b) de esta divulgación se refiere al método de acuerdo con la modalidad Y(a), en donde la proteína quinasa FLT3 mutada comprende además una mutación D835, una mutación F691L o mutaciones tanto D835 como F691L.

La modalidad Y(c) de esta divulgación se refiere al método de acuerdo con la Modalidad Y(b), en donde la proteína quinasa FLT3 mutada comprende además una mutación D835Y, una mutación F691L o mutaciones tanto D835Y como F691L.

La modalidad 19 de esta divulgación se refiere a un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un análogo deuterado, un tautómero o un estereoisómero del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades 13-15 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por un receptor (TGF- β) tipo 2, en donde la enfermedad o afección es fibrosis, enfermedad cardiovascular o cáncer. En una sub-modalidad de la Modalidad 19, el cáncer es cáncer de mama, cáncer de páncreas, carcinoma hepatocelular o cáncer de vejiga. En otra submodalidad de la Modalidad 19, el tratamiento del cáncer es la inmunoterapia del cáncer mediante la inhibición del receptor (TGF- β) tipo 2.

III. General

La presente divulgación se refiere a compuestos de Fórmula I, que incluyen uno o más de los compuestos P-0001 a P-0215, y cualquier otro compuesto como se describe en el presente documento, que sea útil como inhibidor de un FLT3 oncogénico o un mutante de FLT3, y el uso de los compuestos en el tratamiento de un sujeto que padece enfermedades mediadas por una quinasa FLT3 mutada. La presente divulgación también se refiere a compuestos de Fórmula I, que incluyen uno cualquiera o más de los compuestos P-0001 a P-0215, y cualquier otro compuesto como se describe en el presente documento, que sea selectivo para FLT3 sobre c-KIT.

Los compuestos que incluyen un grupo ciano o cianoalquilo en sustituyentes particulares dentro de cualquiera de las fórmulas descritas en esta divulgación, que incluyen uno cualquiera o más de los compuestos enumerados en las Tablas 1 o 2, exhiben una potencia sorprendente e inesperada contra FLT3. Los compuestos que incluyen un grupo ciano o cianoalquilo en sustituyentes particulares dentro de cualquiera de las fórmulas descritas en esta divulgación, que incluyen uno cualquiera o más de los compuestos enumerados en las Tablas 1 o 2, exhiben una potencia sorprendente e inesperada contra FLT3 ITD. En una modalidad, los compuestos que tienen un grupo ciano o cianoalquilo como parte de la variable Z⁵, como se describe dentro de cualquiera de las fórmulas en esta divulgación, que incluye uno o más de los compuestos enumerados en las Tablas 1 o 2, exhiben una potencia sorprendente e inesperada contra FLT3. En otra modalidad, los compuestos que tienen un grupo ciano o cianoalquilo como parte de la variable Z⁵, como se describe dentro de cualquiera de las fórmulas en esta divulgación, que incluye uno o más de los compuestos enumerados en las Tablas 1 o 2, exhiben una potencia sorprendente e inesperada contra FLT3 ITD.

La quinasa FLT3 es un receptor de tirosina quinasa involucrado en la regulación y 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. 4a Ed.) (2003). La quinasa FLT3 tiene cinco dominios similares a las inmunoglobulinas en su región extracelular, así como 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 FLT3, lo que provoca la dimerización del receptor. La dimerización de la quinasa FLT3 por el ligando FLT3 activa la actividad quinasa intracelular, así como una cascada de sustratos corriente abajo 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 col., *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.

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 normalmente 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 diferenciación de células dendríticas. Ver, *por ejemplo*, McKenna y otros, *Blood* 95: 3489-97 (2000).

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 células T y leucemias mielógenas crónicas. Ver, *por ejemplo*, Rasko y otros, *Leukemia* 9: 2058-66 (1995).

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 FLT3 y, por lo tanto, estimula a la célula para que crezca de forma continua.

Varios estudios han identificado inhibidores de la actividad quinasa FLT3 que también inhiben la actividad 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.

En algunas modalidades, el FLT3 oncogénico o FLT3 mutante está codificado por un gen FLT3 con una mutación de duplicación interna en tándem (ITD) en la yuxtamembrana como se describe en la Patente de Estados Unidos No. 6 846 630. En determinadas modalidades, el FLT3 oncogénico o FLT3 mutante codificado por FLT3 con las mutaciones ITD tiene una o más mutaciones en los residuos F691, D835, Y842 o combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, FLT3 oncogénico o FLT3 mutante tiene una o más mutaciones seleccionadas de F691L, D835V/Y, Y842C/H o sus combinaciones.

En algunas modalidades, el sujeto tiene una mutación del gen FLT3 que codifica un mutante FLT3 que tiene una sustitución de aminoácidos en los residuos F691, D835, Y842 o combinaciones de los mismos. En ciertos casos, la sustitución de aminoácidos se selecciona de F691L, D835V/Y, Y842C/H o combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, la divulgación proporciona un método para inhibir un FLT3 oncogénico o un FLT3 mutante. El método incluye poner en contacto la quinasa FLT3 con un compuesto como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, el FLT3 oncogénico o FLT3 mutante está codificado por un gen FLT3 que tiene una mutación ITD. En algunas modalidades, el FLT3 oncogénico o FLT3 mutante codificado por el gen FLT3 con mutaciones ITD tiene una o más mutaciones en los residuos F691, D835, Y842 o sus combinaciones. En algunas modalidades, el FLT3 oncogénico o FLT3 mutante tiene una o más mutaciones seleccionadas de F691L, D835V/Y, Y842C/H o sus combinaciones. En otra modalidad, el mutante FLT3 oncogénico está codificado por un gen FLT3 que tiene una mutación ITD. En otra modalidad, el mutante oncogénico FLT3 está codificado por un gen FLT3 que tiene una mutación ITD y una mutación F691L. En otra modalidad, el mutante oncogénico FLT3 está codificado por un gen FLT3 que tiene una mutación ITD y una mutación D835Y. En otra modalidad, el mutante oncogénico FLT3 está codificado por un gen FLT3 que tiene una mutación ITD, una mutación F691L y una mutación D835Y.

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 linfoma. La leucemia mielógena aguda (LMA) 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 p. Ej., Lowenberg otros, *N. Eng. J. Med.* 341: 1051-62 (1999) y Lopesde Menezes y col., *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 LMA es de aproximadamente el 14 %, con aproximadamente 7400 muertes por LMA 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 tándem (ITD) y mutación puntual en el lazo activador del dominio quinasa. Las mutaciones de 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 de 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 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 malignas infantiles y el 10 % de las leucemias agudas en adultos. Aunque se ha demostrado que cierta translocación 1 1q23 es esencial para la inmortalización de los progenitores hematopoyéticos *in vitro*, se requiere un evento genotóxico secundario para desarrollar 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).

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 (LLA) (Current Pharmaceutical Design (2005), 11:3449-3457).

Se ha demostrado que FLT3 es una proteína cliente de Hsp90, y se ha demostrado que 17AAG, un antibiótico de ansamicina 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 17 "AAG (Yao, y otros, Clinical Cancer Research (2003), 9: 4483-4493).

Se ha encontrado que los inhibidores de TGFBR2, tales como ITD-1, pueden ser valiosos para tratar enfermedades asociadas con procesos patológicos tales como cáncer, fibrosis o enfermedad cardiovascular (que incluye la enfermedad cardiovascular del adulto). (Willems y otros, Cell Stem Cell (3 de agosto de 2012); 11 (2): 242-252). También se ha descubierto que la neutralización de TGFBR2 tiene una potente actividad antimetastásica e inhibe el cáncer de páncreas. (Ostapoff y otros, Cancer Res; 74(18); 1-12). Además, se ha encontrado que la inhibición de TGFBR2 puede inhibir la progresión del carcinoma hepatocelular (HCC). (Dituri y otros, PLOS ONE, (junio de 2013), vol. 8, número 6, e67109). El TGFBR2 también se expresa en gran medida en las células de cáncer de mama, por lo que los inhibidores de TGFBR2 pueden inhibir la proliferación de células de cáncer de mama. Gaoy otros, PLOS ONE (9 de noviembre de 2015), <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0141412>. Además, se ha descubierto que la ablación de la señalización de TGF- β puede suprimir la progresión del cáncer de vejiga. Liang y otros, Scientific Reports (6:29479) DOI: 10.1038/srep29479. Los ligandos y receptores de TGF- β tienen una potente actividad inmunosupresora en células T y células NK, y los antagonistas de TGF- β pueden suprimir significativamente la tumorigénesis y mejorar en gran medida la eficacia de la quimioterapia inmunomoduladora en modelos preclínicos. (Simposio Satélite de Isarna Therapeutics CIMT, 7 de mayo de 2014).

Los compuestos descritos en el presente documento 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 células T (TALL); Leucemia linfocítica aguda de tipo de células B (B-ALL); leucemia 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, como psoriasis y dermatitis atópica.

En otra modalidad, la presente divulgación también proporciona un método para modular la actividad de FLT3 al poner en contacto un FLT3 o un FLT3 mutante con la administración de una cantidad eficaz de un compuesto que tiene cualquiera de las Fórmulas descritas en esta divulgación, que incluye cualquiera de los compuestos enumerados en la Tabla 1 o la Tabla 2, o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos. En algunas modalidades, el compuesto se proporciona a un nivel suficiente para modular la actividad del FLT3 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 μ M, 100 μ M o 1 mM, o en un rango de 1-100 nM, 100-500 nM, 500-1000 nM, 1-100 μ M, 100- 500 μ M o 500-1000 μ M. En algunas modalidades, el contacto se lleva a cabo *in vitro*. En otras modalidades, el contacto se lleva a cabo *in vivo*.

Como se usa en el presente documento, 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 curso de la enfermedad o afección, y/o en la cual la modulación de FLT3 altera el desarrollo, curso y/o síntomas. Estas mutaciones atenúan la actividad de la 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 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 el presente documento, proporcionan un beneficio terapéutico al sujeto que padece o está en riesgo de la enfermedad o 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).

Los términos "FLT3", (también referido en el presente documento como Flt3) o "FLT3 quinasa" o "proteína quinasa FLT3", significan una quinasa enzimáticamente activa que contiene una porción con mayor que 90 % de identidad de secuencia aminoacídica 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 mayor que 90 % de identidad de secuencia aminoacídica con al menos 200 aminoácidos contiguos de FLT3 nativo y retiene la actividad 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 activantes).

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 este documento.

El término "proporción 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.

Las "células que contienen la mutación FLT3/ITD" incluyen cualquiera de las células que tienen una mutación por duplicación en tándem ausente en humanos sanos en una región de exones 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 FLT3 mutante, etc. Las "células cancerosas que contienen la mutación FLT3/ITD" incluyen cualquiera de las células cancerosas que tienen una mutación por duplicación en tándem 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 causadas por la mutación, células cancerosas que expresan altamente la proteína FLT3 mutante, etc. Las "células leucémicas que contienen la mutación FLT3/ITD" incluyen cualquiera de las células leucémicas que tienen una mutación por duplicación en tándem ausente en humanos sanos en una región de los exones 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 causadas por la mutación, células leucémicas que expresan altamente la proteína FLT3 mutante, etc.

Los términos "modular", "modulación" y similares se refieren a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función y/o 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*. Dicha actividad se indica típicamente en términos de una concentración inhibidora (IC₅₀) o concentración de excitación (EC₅₀) del compuesto para un inhibidor o activador, respectivamente, con respecto a, *por ejemplo*, la proteína quinasa. La modulación, como se describe en este documento, incluye la inhibición, antagonismo, antagonismo parcial, activación, agonismo o agonismo parcial de una función o característica asociada con FLT3, ya sea directa o indirectamente, y/o la regulación positiva o negativa de la expresión de FLT3, ya sea directamente o indirectamente. En otra modalidad, la modulación es directa. Los inhibidores o 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 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.

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 produce una actividad biológica diferente a la de unirse a la diana especificada. Normalmente, la especificidad se refiere a un conjunto limitado de otras biomoléculas, *por ejemplo*, en el caso de FLT3, otras tirosinas 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 el presente documento en relación con compuestos de unión o 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*, inhibición de la actividad 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 "específico para FLT3quinasa", "específico para FLT3" y términos de igual importancia significan que un compuesto particular se une a FLT3 en un grado estadísticamente mayor que a otras quinasas que pueden estar presentes 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*, inhibición de la actividad 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 LMA es la terapia basada en citarabina en la que la citarabina se administra a menudo en combinación con uno o más agentes seleccionados de daunorrubicina, idarrubicina, doxorubicina, mitoxantrona, tipifarnib, tioguanina o gemtuzumab ozogamicina. Los regímenes habituales utilizados en la terapia basada en citarabina incluyen la terapia "7 + 3" o "5 + 2" que comprende la administración de citarabina 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 doxorubicina. Otra terapia de primera línea para la LMA es la terapia basada en etopósido en la que se administra etopósido, a menudo en combinación con mitoxantrona y, opcionalmente, con citarabina. Otra terapia de primera línea para la AML (para el subtipo M3, también llamada leucemia promielocítica aguda) es el ácido transretinoico (ATRA). Se reconoce que lo que los expertos en la técnica consideran "terapia de primera línea" evolucionará a medida que se desarrollen 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 (consulte, *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 (consulte, *por ejemplo*, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultAML/HealthProfessional/page5>).

El término "refractario" se refiere a cuando un sujeto no responde o es resistente a la terapia o tratamiento del 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.

IV. Ensayos de unión

Los métodos de la presente divulgación 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 utilizan para distinguir la unión de 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 divulgación.

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 inhibitoria (IC₅₀) o una concentración eficaz (CE₅₀) superior a 1 µM en condiciones estándar. Por "actividad muy baja" se entiende un IC₅₀ o CE₅₀ de por encima de 100 µM en condiciones estándar. Por "actividad extremadamente baja" se entiende un IC₅₀ o CE₅₀ de por encima de 1 mM bajo condiciones estándar. Por "actividad moderada" se quiere decir un IC₅₀ o CE₅₀ de 200 nM a 1 mM bajo condiciones estándar. Por "actividad moderadamente alta" se entiende un IC₅₀ o CE₅₀ de 1 nM a 200 nM. Por "alta actividad" se entiende un IC₅₀ o EC₅₀ de por debajo de 1 nM en condiciones estándar. El IC₅₀ o CE₅₀ 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 es perdido o ganado en relación con el rango 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 producido por la ocurrencia de una reacción enzimática, u otra actividad por una proteína que se mide.

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 una 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.

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:

$$\sigma^2 = \frac{(1-2)^2 + (2-2)^2 + (3-2)^2}{3} = 0,667.$$

3

Resonancia de plasmones de superficie

Los parámetros de unión pueden medirse mediante el uso de la resonancia de plasmón de superficie, *por ejemplo*, con un BIAcore® chip (Biacore, Japón) recubierto con componentes de unión inmovilizados. La resonancia de plasmón 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 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; Alfthan, (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 Suppl 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; Van Regenmortel, (1994) Use of biosensors to characterize recombinant proteins, *Developments in Biological Standardization*. 83:143-51; and 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.

El BIAcore® utiliza las propiedades ópticas de la resonancia de plasmón 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)

El HTS normalmente utiliza ensayos automatizados para buscar en un gran número de compuestos una actividad deseada. Normalmente, los ensayos de HTS se utilizan 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 causa una enfermedad. Los métodos de alto rendimiento permiten a los investigadores analizar miles de productos químicos diferentes contra cada molécula objetivo muy rápidamente mediante el uso de sistemas de manipulación robótica y análisis automatizado de resultados.

Como se usa en el presente documento, "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.

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

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 aumento) resultante en la actividad enzimática puede utilizarse como comparador o control. Se apreciará que los moduladores también pueden combinarse con los activadores o inhibidores enzimáticos para encontrar moduladores que inhiban la activación o represión enzimática que de otro modo es causada por la presencia del modulador enzimático conocido.

Medición de Reacciones Enzimáticas y de Unión Durante los Ensayos de Detección

Las técnicas para medir la progresión de las reacciones enzimáticas y de unión, *por ejemplo*, en portadores multicontenedores, son conocidas en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, las siguientes.

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

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 es bien conocido 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.; and Bell, (1981) *Spectroscopy In Biochemistry*, Vol. I, pp. 155-194, CRC Press.

En los métodos espectrofluorométricos, las enzimas se exponen a sustratos que cambian su fluorescencia intrínseca cuando se procesan por la enzima diana. Normalmente, el sustrato no es fluorescente y se convierte en un fluoróforo a través de una o más reacciones. Como ejemplo no limitativo, la actividad de SMase puede detectarse mediante el uso del Amplex[®] Red reagent (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 betaína. Finalmente, el H₂O₂, en presencia de peroxidasa de rábano picante, reacciona con Amplex[®] Rojo para producir el producto fluorescente, resorufina, y la señal del mismo se detecta mediante el uso de espectrofluorometría.

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 deseable 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*, Parkery 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 PF 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) esfingosilfosfocolina (BODIPY® FL C5-esfingomielina); N-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indaceno-3-dodecanoil) esfingosilfosfocolina (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 No. 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 materia.

Los lectores de fluorescencia normales-y-polarizada de ejemplo incluyen el Polarión sistema de polarización de fluorescencia POLARION® (Tecan AG, Hombrechtikon, Suiza). Se encuentran disponibles lectores de placas multipocillo generales para otros ensayos, 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; and Selviny 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, como un fluorómetro multipocillo 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 utiliza 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 Patentes de Estados Unidos No. 4 626 513 y 4 568 649, y Patente Europea No. 0 154 734. Un sistema disponible comercialmente utiliza placas recubiertas centelleantes 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 centelleantes 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 agregan 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 radiativamente 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 centelleante de los pocillos. El ensayo puede medirse inmediatamente o dejar que alcance el equilibrio. De cualquier manera, cuando un radiomarcaje se acerca lo suficiente al recubrimiento centelleante, produce una señal detectable por un dispositivo como un contador de centelleo de microplacas

TOPCOUNT NXT® (Packard BioScience Co., Meriden Conn.). Si un producto de expresión radiomarcado se une a la molécula diana, el radiomarcaje permanece en la proximidad del centelleante 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 centelleante el tiempo suficiente para producir una señal por encima del fondo. Cualquier tiempo pasado cerca del centelleo causado por el movimiento Browniano aleatorio tampoco resultará en una cantidad significativa de señal. Asimismo, el radiomarcador residual no incorporado utilizado 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 causarán un cierto nivel de señal de fondo que puede eliminarse matemáticamente. Si se obtienen demasiadas señales, se pueden agregar 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 Quinasa

Pueden utilizarse varios ensayos diferentes para la actividad 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 utilizarse y pueden modificar un ensayo para una aplicación particular. Por ejemplo, numerosos documentos sobre quinasas describen ensayos que pueden usarse.

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 de resonancia fluorescente (FRET), o mediante el uso de un formato de AlphaScreen (ensayo de proximidad luminescente homogéneo amplificado) al variar los reactivos de donante y aceptor que se unen a la estreptavidina o anticuerpos específicos para el fósforo.

VI. Formas o Derivados de Compuestos Alternativos

(a) Isómeros, Profármacos y Metabolitos Activos

Los compuestos contemplados en el presente documento 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 divulgación. 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

Se entiende que algunos compuestos pueden exhibir tautomerismo. En dichos casos, las Fórmulas proporcionadas en el presente documento representan expresamente solo una de las posibles formas tautoméricas. Por consiguiente, debe entenderse que las fórmulas proporcionadas en el presente documento 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.

De igual manera, algunos de los compuestos de acuerdo con la presente divulgación 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 los mismos se pretende que estén dentro del alcance de la presente divulgación. A menos que se especifique lo contrario, todas dichas formas estereoisoméricas están incluidas dentro de las Fórmulas proporcionadas en el presente documento.

En algunas modalidades, un compuesto quiral de la presente divulgación está en una forma que contiene al menos 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.

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

5 (c) Profármacos y Metabolitos

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

Los profármacos son compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos 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.

En este contexto, un ejemplo común de profármaco es un éster de alquilo de un ácido carboxílico. En relación con los compuestos de esta divulgación, otros ejemplos incluyen, sin limitación, un derivado de amida o carbamato en el nitrógeno pirrol (es decir, N1) del núcleo de azaindol.

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 bioprecusores y profármacos portadores. Generalmente, los profármacos bioprecusores son compuestos que son inactivos o tienen baja actividad en comparación con el correspondiente compuesto farmacológico 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. Por lo general, la formación de un compuesto de fármaco activo implica un proceso o reacción metabólica que es uno de los siguientes tipos:

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 dobles enlaces 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 otras reacciones oxidativas.

Reacciones reductoras: Las reacciones reductoras se ejemplifican sin limitación a reacciones tales como la reducción de funcionalidades carbonilo, reducción de funcionalidades alcohol y dobles enlaces carbono-carbono, reducción de grupos funcionales que contienen nitrógeno y otras reacciones de reducción.

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 haluro de hidrógeno y otras reacciones similares.

Los profármacos portadores son compuestos farmacológicos que contienen un resto de transporte, *por ejemplo*, que mejora la captación y/o la entrega localizada a un sitio(s) de acción. Deseablemente para tal 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, normalmente la liberación del resto de transporte debería ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar un resto que proporcione una liberación lenta, *por ejemplo*, ciertos polímeros u otros restos, tales como las ciclodextrinas. (Ver, *por ejemplo*, Cheng y otros, Publicación de Patente de Estados Unidos No. 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 lipofilicidad, aumento de la duración de los efectos farmacológicos, aumento de la especificidad del sitio, disminución de la toxicidad y reacciones adversas y/o mejora en la formulación del medicamento (*por ejemplo*, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica indeseable). Por ejemplo, la lipofilicidad se puede incrementar mediante la esterificación de grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipófilos o de grupos de ácido carboxílico con alcoholes, *por ejemplo*, alcoholes alifáticos. Wermuth, *supra*.

Los profármacos pueden pasar de la forma de profármacos a la forma activa en un solo paso o pueden tener una o más formas intermedias que pueden tener actividad o pueden ser inactivas.

Los metabolitos, *por ejemplo*, los metabolitos activos, se superponen con los profármacos como se describió anteriormente, *por ejemplo*, profármacos bioprecusores. 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.

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, *supra*.

(d) Sales farmacéuticamente aceptables

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 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.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido 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 el 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.

Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen las sales de adición de base como las que contienen benzatina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etanolamina, *t*-butilamina, etilendiamina, meglumina, procaina, 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, 19ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA, vol. 2, pág. 1457, 1995. Dichas sales pueden prepararse mediante el uso de las bases correspondientes apropiadas.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante técnicas estándar. Por ejemplo, la forma de base libre de un compuesto puede disolverse en un solvente adecuado, tal como en una solución acuosa o alcohol-acuosa que contiene el ácido apropiado y aislarse 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 solvente orgánico.

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.

De manera similar, si el compuesto particular es un ácido, la sal aceptable 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, amoniaco, 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.

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); Dramamine) y diversos complejos de inclusión de ciclodextrina.

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

(e) Otras formas de compuestos

En el caso de los agentes que son sólidos, los expertos en la materia 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 amorfa, o puede ser cualquier combinación de los mismos (*por ejemplo*, parcialmente cristalino, parcialmente amorfo o mezclas de polimorfos), todos los cuales están destinados a estar dentro del alcance de la presente divulgación 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 ácida/base con una base de adición o ácido de adición correspondiente, respectivamente, lo que da como resultado una interacción de carga iónica, los 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 divulgación forman complejos con un ácido o una base, que incluyen sales de adición de bases tales como amonio, dietilamina, etanolamina, etilendiamina, dietanolamina, t-butilamina, piperazina, meglumina; sales de adición de ácido, tales como acetato, acetilsalicilato, besilato, camsilato, citrato, formiato, fumarato, glutarato, hidrociorato, maleato, mesilato, nitrato, oxalato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato y tosilato; y aminoácidos tales como alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina. Al combinar el compuesto de la divulgación con el ácido o la base, se forma preferentemente un complejo amorfo en lugar de un material cristalino tal como una sal o cocrystal típico. En algunos casos, la forma amorfa 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 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) y copolímero de ácido metacrílico (*por ejemplo*, Eudragit® L100-55), que además estabilizan la naturaleza amorfa 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 amorfo es fácilmente friable, lo que proporciona una compresión mejorada para la carga del sólido en forma de cápsula o tableta.

Además, las fórmulas están destinadas a cubrir formas hidratadas o solvatadas, así como no hidratadas o 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 solvente adecuado, tal como isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina.

VII. Formulaciones y Administración

Los procedimientos y compuestos se usarán típicamente en la terapia para sujetos humanos. Sin embargo, 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 objetivo. Otros factores son bien conocidos 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 formulaciones generalmente pueden encontrarse en The Science and Practice of Pharmacy, 21ra edición, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005.

Pueden usarse portadores o excipientes para producir composiciones. Los portadores o 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 solventes 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 de dosificación oral convencionales, tales como cápsulas, tabletas, y preparaciones líquidas tales como jarabes, elixires y gotas concentradas.

Para inhalantes, los compuestos de la divulgación 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 tampón. Dichas soluciones o suspensiones pueden administrarse por inhalación por pulverización, bomba, atomizador, o nebulizador, y similares. Los compuestos de la divulgación también pueden usarse en combinación con otros tratamientos inhalados, *por ejemplo* corticosteroides 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, tal 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 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, cargas 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, hidroxipropilmetilcelulosa, 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 los mismos, 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 solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para 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 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 carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles (PEG) líquidos. Además, pueden agregarse estabilizadores.

En algunas modalidades, puede usarse inyección (administración parenteral), *por ejemplo*, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y/o subcutánea. Para inyección, los compuestos de la divulgación se formulan en soluciones líquidas estériles, tales como tampones 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, se utilizan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera a permear. Dichos penetrantes son generalmente conocidos 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 divulgación 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 vehículos son aquellos en los que el ingrediente activo es soluble. Además, pueden incluirse emulsionantes, estabilizantes, humectantes y antioxidantes, así como 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 solvente (*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 forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

Las cantidades de los diversos compuestos a ser administrados pueden determinarse por procedimientos estándar al considerar factores tales como el IC₅₀ del compuesto, la semivida biológica del compuesto, la edad, tamaño y 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.

Los compuestos de la divulgación también pueden usarse en combinación con otros tratamientos para tratar la misma enfermedad. Dicho uso combinado incluye la administración de los compuestos y uno o más de otros tratamientos en diferentes momentos, o la coadministración del compuesto y uno o más de otros tratamientos. En algunas modalidades, la dosificación puede modificarse para uno o más de los compuestos de la divulgación u otros tratamientos usados en combinación, *por ejemplo*, la reducción de la cantidad dosificada en relación con un compuesto o tratamiento usado solo, por procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Se entiende que el uso en combinación incluye el uso con otros tratamientos, fármacos, procedimientos médicos, etc., donde el otro tratamiento 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 divulgación, o al mismo tiempo que un compuesto de la divulgación. El uso en combinación también incluye el uso con un tratamiento o procedimiento médico que se administra una vez o con poca frecuencia, tal como una cirugía, junto con un compuesto de la divulgación administrado dentro de un tiempo corto o más largo antes o después del otro tratamiento o procedimiento. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona el suministro de compuestos de la divulgación y uno o más de otros fármacos terapéuticos suministrados 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 divulgación y uno o más de otros fármacos terapéuticos suministrados 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 una modalidad, la otra farmacoterapia puede coadministrarse con uno o más compuestos de la divulgación. El uso en combinación por coadministración incluye la administración de coformulaciones 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 coadministración de formulaciones separadas incluye la coadministración mediante 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 coformulaciones de los compuestos de la divulgación y uno o más tratamientos 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 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.

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 ha sido 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 del cáncer.

En determinadas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz utilizada en los métodos proporcionados en este documento es de al menos 10 mg por día de un compuesto que tenga cualquiera de las fórmulas descritas en esta divulgación, que incluye cualquiera de los compuestos enumerados en la Tabla 1 o la Tabla 2, o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos. 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. En determinadas modalidades, el compuesto se administra en una o más dosis diarias (como una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día y similares) o semanalmente (como una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces por semana y similares).

En determinadas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas descritas en esta divulgación, incluido cualquiera de los compuestos enumerados en la Tabla 1 o la Tabla 2, o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado de cualquiera de estos compuestos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por FLT3 o FLT3 oncogénico administrando a un mamífero que padece una enfermedad o afección con 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, y en donde el compuesto se administra con el estómago vacío.

VIII. Compuestos para Uso en el tratamiento de Afecciones Mediadas por Quinasas FLT3 o c-Kit

En otra modalidad, la presente divulgación proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está en riesgo de enfermedades o afecciones mediadas por la proteína quinasa FLT3 o c-Kit. El compuesto para su uso incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos que tienen cualquiera de las fórmulas descritas en esta divulgación, que incluye cualquiera de los compuestos enumerados en la Tabla 1 o Tabla 2, o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos, o una composición farmacéutica de los mismos. En determinadas modalidades, el compuesto para su uso involucra administrar al sujeto una cantidad eficaz de cualquiera o más compuestos como se describe en el presente documento en combinación con uno o más tratamientos adicionales para la enfermedad o afección. Los ejemplos no limitativos de una enfermedad o afección mediada por la proteína quinasa FLT3 incluyen as enfermedades o afecciones ilustrativas incluyen, la leucemia mieloide aguda, 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, HIV, demencia de tipo binswanger, demencia con cuerpos de Lewy, prosencefalia, microencefalia, 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, pseudodemencia, 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 laríngeo, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, mesotelioma, cáncer de páncreas, cáncer rectal, cáncer renal, carcinoma de células escamosas, linfoma de células T, cáncer de tiroides, leucemia monocítica, feocromocitoma, tumores malignos de células de nervios periféricos, tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST), neurofibromas cutáneos y plexiformes, tumor leiomiadenomatoide, fibromas, fibromas uterinos, leiomiocarcinoma, cáncer papilar de tiroides, cáncer anaplásico de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer folicular de tiroides, carcinoma de células de hurtle, cáncer tiroideo, angiosarcomas, liposarcomas, ascitis, ascitis maligna, mesotelioma, tumores de glándulas salivales, carcinoma mucoepidermoide de la glándula salival, carcinoma de células acínicas de la glándula salival, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores que causan 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 o crecimiento tumoral paracrino.

En un aspecto, la divulgación proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesita, al administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos como se describe en el presente documento, un profármaco de tal compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto o profármaco, o una formulación farmacéuticamente aceptable de tal compuesto o profármaco. El compuesto puede estar solo o puede ser parte de una composición. En una modalidad, la divulgación proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesita, al administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuesto (s) como se describe en el presente documento, un profármaco de dicho compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, o una formulación farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco en combinación con uno o más tratamientos adicionales adecuados para la enfermedad o afección.

En otra modalidad de esta divulgación, la enfermedad o afección que puede tratarse con uno o más compuestos que tienen cualquiera de las fórmulas descritas en esta divulgación, que incluye cualquiera de los compuestos enumerados en la Tabla 1 o la Tabla 2, o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos, es un trastorno de almacenamiento lisosómico. Los ejemplos no limitantes de trastornos de almacenamiento lisosómico incluyen la mucopolidosis, alfa-manosidosis, cistinosis, enfermedad de Danon, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, fucosidosis, galactosialidosis, enfermedad de Gaucher, gangliosidosis (*por ejemplo*, gangliosidosis GM1 y gangliosidosis GM2 variante AB), 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 la hialuronidasa, MPS VI-Maroteaux-Lamy, o MPS VII-síndrome de Sly), mucopolidosis tipo I (Sialidosis), mucopolidosis tipo II (enfermedad de células I); mucopolidosis tipo III (polidistrofia pseudo-Hurler), mucopolidosis tipo IV, deficiencia múltiple de sulfatasa; Niemann-Pick tipos A, B, C, enfermedad de Pompe (enfermedad de almacenamiento de glucógeno), picnodisostosis, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schindler; enfermedad de Salla/almacenamiento de ácido siálico; enfermedad de Tay-Sachs; y enfermedad de Wolman.

En aspectos y modalidades que involucran el tratamiento de una enfermedad o afección con uno o más compuestos descritos en el presente documento, la divulgación proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por y FLT3 en un sujeto que lo necesite (*por ejemplo*, un mamífero tal como un ser humano, otros primates, animales de deporte, animales de interés comercial como ganado, animales de granja como caballos o mascotas como perros y gatos), *por ejemplo*, una enfermedad o afección caracterizada por actividad anormal de FLT3 (*por ejemplo*, actividad de quinasa). En algunas modalidades, los compuestos para el uso pueden involucrar administrar al sujeto que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección mediada por

FLT3 una cantidad eficaz de uno o más compuesto(s) como se describe en el presente documento. 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 tándem (ITD). En otra modalidad, la mutación FLT3 incluye además D835Y, F691L o tanto D835Y como F691L. En otra modalidad, la enfermedad o afección se selecciona de leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda o leucemia mielógena crónica.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un método para inhibir la quinasa FLT3 mutante, tal como FLT3 ITD y mutantes FLT3 resistentes a fármacos tales como D835Y y F691L. El método incluye poner en contacto uno o más compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas descritas en esta divulgación, que incluye cualquiera de los compuestos enumerados en la Tabla 1 o la Tabla 2, o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un deuterado farmacéuticamente aceptables, análogo de cualquiera de estos compuestos, o una composición farmacéutica del mismo, con una célula o una proteína quinasa mutante FLT3 in vitro o in vivo.

En determinadas modalidades, la presente divulgación proporciona el uso de uno o más compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas descritas en esta divulgación, incluyendo cualquiera de los compuestos enumerados en la Tabla 1 o Tabla 2, o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos, o una composición farmacéutica del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección como se describe en el presente documento. En otras modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene cualquiera de las Fórmulas descritas en esta divulgación, que incluye cualquiera de los compuestos enumerados en la Tabla 1 o la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un tautómero, un estereoisómero, un análogo deuterado de cualquiera de estos compuestos, o una composición que comprende un compuesto que tiene cualquiera de las Fórmulas descritas en esta divulgación, que incluye cualquiera de los compuestos enumerados en la Tabla 1 o Tabla 2, o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección como se describe en el presente documento.

En determinadas modalidades, la enfermedad o afección es cáncer. En determinadas modalidades, la enfermedad o afección es un tumor sólido. En otra modalidad más, la enfermedad o afección es un tumor transmitido por la sangre. En otra modalidad más, la enfermedad o afección es leucemia. En determinadas modalidades, la leucemia es leucemia mieloide aguda. En determinadas modalidades, la leucemia es leucemia linfocítica aguda. En otra modalidad más, la leucemia es una leucemia refractaria o resistente a fármacos.

En determinadas modalidades, la leucemia resistente a fármacos es 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 de duplicación interna en tándem (ITD) de FLT3. En otra modalidad más, la leucemia mieloide aguda resistente a fármacos tiene una mutación de duplicación en tándem interna (ITD) de FLT3 y una mutación D835Y resistente a fármacos. En otra modalidad más, la leucemia mieloide aguda resistente a fármacos tiene una mutación de duplicación interna en tándem (ITD) de FLT3 y una mutación F691L resistente a fármacos. En otra modalidad más, la leucemia mieloide aguda resistente a fármacos tiene una mutación de duplicación interna en tándem (ITD) de FLT3 y mutaciones D835Y y F691L resistentes a fármacos.

VII. Tratamiento 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 el presente documento 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 el presente documento 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.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona una composición que comprende uno o más compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas descritas en esta divulgación, que incluye cualquiera de los compuestos enumerados en la Tabla 1 o Tabla 2, o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos, o una composición farmacéutica de los mismos, 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, busulfano, carboplatino, carboquona, carmofur, carmustina, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, etoglucid, fotemustina, hepsulfam, ifosfamida, improsulfán, irofulven, lomustina, manosulfán, mecloretamina, melfalán, mitobronitol, nedaplatino, nimustina, oxaliplatino, piposulfán, prednimustina, procarbazona, ranimustina, satraplatino, semustina, estreptozocina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, triaziquona, trietilenomelamina, tetranitrato de triplatino, trofosfamida, y uramustina; un antibiótico, que incluye, pero no se limita a, aclarubicina, amrubicina, bleomicina, dactinomycin, daunorrubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirubicina,

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, raltitrexed, tegafur-uracilo, tioguanina, trimetoprima, trimetrexato y vidarabina; una inmunoterapia, una terapia de anticuerpos, que incluye, pero no se limita a, alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, galiximab, gemtuzumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, brentuximab, 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 retinoide, 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-metoxiestradiol, 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-etil-10-hidroxi-camptotecina)), lucantona, mitoxantrona, pixantrona, rubitecán, tenipósido, topotecán y 9-aminocamptotecina; 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-hidroxistaurosporina), vemurafenib, dabrafenib, selumetinib y vatalanib; un inhibidor de transducción de señales dirigida que incluye, pero no se limita a, bortezomib, geldanamycin y rapamicina; un modificador de respuesta biológica, que incluye, pero no se limita a, imiquimod, interferón-alfa e interleucina-2; 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, lonidamina, masaprocol, 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*, 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).

En otra modalidad, cada compuesto para uso proporcionado en el presente documento puede comprender además la administración de un segundo agente terapéutico. En determinadas modalidades, el segundo agente terapéutico es un agente anticanceroso. 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 la 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).

En una modalidad, la presente divulgación proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la quinasa FLT3, que incluye la quinasa FLT3 mutante (como la FLT3 ITD y las mutantes de FLT3 resistentes a fármaco D835Y y F691L), al administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición que incluye uno o más compuestos como se describe en el presente documento en combinación con uno o más tratamientos adicionales adecuados para tratar la enfermedad.

En otra modalidad, la presente divulgación proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un cáncer en un sujeto que lo necesita al administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o una composición que incluye uno o más compuestos como se describe en el presente documento, en combinación con uno o más tratamientos o procedimientos médicos adicionales eficaces para tratar el cáncer. Otros tratamientos o procedimientos médicos incluyen el tratamiento anticáncer adecuado (*por ejemplo*, tratamiento con fármacos, tratamiento con vacunas, tratamiento génico, tratamiento fotodinámico) o procedimiento médico (*por ejemplo*, cirugía, tratamiento de radiación, calentamiento por hipertermia, trasplante de médula ósea o de células madre). En una modalidad, el uno cualquiera o más tratamientos o procedimientos médicos anticáncer adecuados se seleccionan de un tratamiento con un agente quimioterapéutico (*por ejemplo*, fármaco quimioterapéutico), un tratamiento de radiación (*por ejemplo*, rayos x, rayos γ , o haz de electrones, protones, neutrones o de partículas α), calentamiento por hipertermia (*por ejemplo*, microondas, ultrasonido, ablación por radiofrecuencia), tratamiento 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), tratamiento génico (*por ejemplo*, vector Ad5CMV-p53, adenovector que codifica MDA7, adenovirus 5-factor de necrosis tumoral alfa), tratamiento fotodinámico (*por ejemplo*, ácido aminolevulínico, motexafina luteo), cirugía o trasplante de médula ósea y células madre.

IX. Kits

En otra modalidad, la presente divulgación proporciona kits que incluyen uno o más compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas descritas en esta divulgación, que incluyen cualquiera de los compuestos enumerados en la Tabla 1 o Tabla 2, o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos, o una composición farmacéutica de los mismos.

En algunas modalidades, el compuesto o composición está envasado, *por ejemplo*, en un vial, botella, matraz, que puede estar envasado adicionalmente, *por ejemplo*, dentro de una caja, sobre o bolsa; el compuesto o 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 composición está aprobado para la administración a un mamífero, *por ejemplo*, un ser humano, para una enfermedad o afección mediada por proteína quinasa; los kits descritos en el presente documento pueden incluir instrucciones escritas para su uso y/u otra indicación de que el compuesto o composición es adecuado o está aprobado para la administración a un mamífero, *por ejemplo*, un ser humano, para una enfermedad o afección mediada por proteína quinasa; y el compuesto o composición puede envasarse en forma de dosis unitaria o de dosis única, *por ejemplo*, píldoras, cápsulas de dosis única o similares.

X. Diagnóstico Complementario

La divulgación proporciona un método para (1) identificar la presencia de un tumor en un paciente; y (2) tratar al paciente, identificado como que necesita el tratamiento, al administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas descritas en esta divulgación, que incluye cualquiera de los compuestos enumerados en la Tabla 1 o la Tabla 2, o una composición farmacéutica del mismo. 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.

El tumor puede identificarse mediante una biopsia. Los ejemplos no limitativos de biopsias que pueden emplearse incluyen la biopsia por aspiración con aguja fina, biopsia con aguja gruesa, biopsia asistida por vacío, biopsia guiada por imágenes, biopsia quirúrgica, biopsia incisional, biopsia endoscópica y biopsia de médula ósea.

La identificación del tumor puede realizarse mediante imágenes por resonancia magnética (IRM), que es una prueba que utiliza campos magnéticos para producir imágenes detalladas del cuerpo.

La identificación del tumor puede realizarse mediante una gammagrafía ósea. La identificación del tumor puede ser una tomografía computarizada (TC), también llamada exploración CAT.

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.

La identificación del tumor puede realizarse mediante una ecografía, que es una prueba de imágenes que utiliza ondas sonoras de alta frecuencia para localizar un tumor dentro del cuerpo.

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 FLT3 que está codificado por un gen FLT3 que tiene una mutación ITD. El diagnóstico complementario que puede utilizarse para ayudar a tratar a los pacientes, como una forma de medicina personalizada, puede emplearse al identificar a un paciente que tiene un mutante oncogénico de FLT3 que está codificado por un gen FLT3 que tiene una mutación ITD y una mutación F691L resistente a fármacos. 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 oncogénico FLT3 que está codificado por un gen FLT3 que tiene una mutación ITD y una mutación D835Y resistente al fármaco. El diagnóstico complementario que puede utilizarse para ayudar a tratar a los pacientes, como una forma de medicina personalizada, puede emplearse al identificar a un paciente que tiene un mutante oncogénico FLT3 que está codificado por un gen FLT3 que tiene una mutación ITD, una mutación F691L resistente a fármacos y una mutación resistente al fármaco D835Y.

XI. Manipulación de FLT3

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 mellas, amplificación), secuenciación, hibridación y similares están bien descritas en la literatura científica y de patentes, ver, p.ej, Sambrook, ed., Molecular Cloning: a Laboratory Manual (2nd 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).

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 son bien conocidos por el experto en la materia. Ver, *por ejemplo*, Saiki, "Amplification of Genomic DNA" in PCR Protocols, Innis et al., Eds., Academic Press, San Diego, CA 1990, pp 13-20; Wharam y cols., Nucleic Acids Res. 2001 Jun 1;29(11): E54-E54; Hafner et al., Biotechniques 2001 Apr;30(4):852-6, 858, 860 passim; Zhong y cols., Biotechniques 2001 Apr; 30(4):852-6, 858, 860 passim.

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 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, inmunolectroforesis, 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 señal métodos de amplificación, radiomarcage, recuento de centelleo y cromatografía de afinidad.

La obtención y manipulación de ácidos nucleicos usados para practicar los métodos de la divulgación 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 utilizadas en los métodos de la presente divulgación incluyen bibliotecas genómicas o de ADNc contenidas en, *por ejemplo*, cromosomas artificiales de mamíferos (MAC), véase, *por ejemplo*, Patentes de Estados Unidos Nos. 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 P1, ver, p. Ej., Woon (1998) Genómica 50: 306-316; Vectores derivados de P1 (PAC), ver, p. Ej., Kern (1997) Biotechniques 23: 120-124; cósmidos, virus recombinantes, fagos o plásmidos.

Los ácidos nucleicos usados para practicar los métodos de la presente divulgación 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 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 ciertos tipos de tejido de un organismo, pero no en otros tipos de tejido del mismo organismo. El término "operativamente enlazado" 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.

Los ácidos nucleicos usados para practicar los métodos de la presente divulgación 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 divulgación. Los vectores de expresión y los portadores de clonación utilizados para practicar los métodos de la presente divulgación pueden comprender partículas virales, baculovirus, fagos, plásmidos, fagémidos, cósmidos, fósidos, cromosomas artificiales bacterianos, ADN viral (*por ejemplo*, vaccinia, adenovirus, virus de la viruela fétida, pseudorrabia 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 métodos de la presente divulgación 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.

Los ácidos nucleicos usados para practicar los métodos de la presente divulgación 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 No. 5 426 039. Para facilitar la clonación de secuencias amplificadas, los sitios de enzimas de restricción pueden "construirse" en un par 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, Tijssen o Ausubel. Los vectores pueden aislarse de fuentes naturales, obtenerse de fuentes tales como bibliotecas ATCC o GenBank, o prepararse mediante métodos sintéticos o recombinantes. Por ejemplo, los ácidos nucleicos usados para practicar los métodos de la presente divulgación 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.

En una modalidad, los ácidos nucleicos usados para practicar los métodos de la presente divulgación se administran *in vivo* para la expresión *in situ* de los péptidos o polipéptidos usados para practicar los métodos de la divulgación. Los ácidos nucleicos pueden administrarse como "ADN desnudo" (ver, p. Ej., Patente de Estados Unidos No. 5 580 859) o en forma de un vector de expresión, *por ejemplo*, un virus recombinante. Los ácidos nucleicos 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, incluidos virus de ADN y ARN con o sin envoltura modificados recombinantemente, seleccionados entre baculoviridae, parvoviridae, picornaviridae, herpesviridae, poxviridae, adenoviridae o picornaviridae. También pueden emplearse vectores quiméricos que aprovechan los méritos ventajosos de cada una de las propiedades del vector parental (véase, *por ejemplo*, Feng (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 divulgación; y se puede diseñar adicionalmente para que sea deficiente en replicación, replicación condicional o competente en replicación. En modalidades alternativas, 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 No. 6 096 718; 6 110 458; 6 113 913; 5 631 236); genomas adenoasociados virales y retrovirales. Los vectores retrovirales pueden incluir los basados en el virus de la leucemia murina (MuLV), el virus de la leucemia del mono gibbon (GaLV), el virus de la inmunodeficiencia de simios (SIV), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y combinaciones de los mismos; ver, *por ejemplo*, Patentes de Estados Unidos No. 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 No. 6 110 456; 5 474 935; Okada (1996) Gene Ther. 3: 957-964.

La presente divulgación 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 divulgación puede fusionarse con un péptido o polipéptido heterólogo, tal como péptidos de identificación N-terminal que imparten características deseadas, tales como mayor estabilidad o purificación simplificada. Los péptidos y polipéptidos usados para practicar los métodos de la presente divulgación 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 células 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 utilizado en el sistema de purificación por afinidad/extensión FLAGS (Immunex Corp, Seattle WA). La inclusión de secuencias enlazadoras escindibles tales como Factor Xa o enteroquinasa (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 epítipo unida a seis residuos de histidina seguida de una tiorredoxina y un sitio de escisión de enteroquinasa (ver p. Ej., Williams (1995) Bioquímica 34: 1787-1797; Dobeli (1998) Protein Expr. Purif. 12: 404-414). Los residuos de histidina facilitan la detección y purificación, mientras que el sitio de escisión de la enteroquinasa proporciona un medio para purificar el epítipo del resto de la proteína de fusión. En una modalidad, un ácido nucleico que codifica un polipéptido usado para practicar los métodos de la presente divulgación se ensambla en la fase apropiada con una secuencia líder capaz de dirigir la secreción del polipéptido traducido o fragmento del mismo. 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 divulgación 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 microcentrífuga 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 etiqueta 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 (p. Ej., Al utilizar grupos tiol reactivos individuales de residuos de cisteína (ver, p. Ej., Colliud (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; the biotin/streptavidin system (see, e.g., Iwane (1997) Biophys. Biochem. Res. Comm. 230: 76-80);

metal chelating, e.g., Langmuir-Blodgett films (see, e.g., Ng (1995) Langmuir 11:4048-55); metal-chelating self-assembled monolayers (see, e.g., Sigal (1996) Anal. Chem. 68: 490-497) for binding of polyhistidine fusions.

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, aldehídos, epóxidos, haluros de sulfonilo, isocianato, isotiocianato 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, p. Ej., un extremo reactivo con amino y un extremo reactivo con tiol, mientras que los reactivos homobifuncionales tienen dos extremos reactivos similares, p. Ej., Bismaleimidohexano (BMH) que permite la reticulación de compuestos que contienen sulfhidrilo. 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 dihidrocloruro de dimetil adipimidato (DMA); diclorhidrato de dimetil pimelimidato (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-pirididitio) 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 divulgación a un soporte sólido. Esto puede hacerse directamente al unir anticuerpos específicos de péptidos a la columna o puede hacerse al crear quimeras de proteínas de fusión que comprenden péptidos que contienen motivos unidos a, *por ejemplo*, un epítipo conocido (*por ejemplo*, un marcador (*por ejemplo*, FLAG, myc) o una secuencia de dominio constante de inmunoglobulina apropiada (una "inmuno adhesina", ver, p. ej., Capon (1989) Nature 377: 525-531 (1989)).

Los ácidos nucleicos o polipéptidos usados para practicar los métodos de la presente divulgación 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 divulgación. Por ejemplo, en una modalidad de la divulgación, 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 divulgación. Una o más, o todas las transcripciones de una célula pueden medirse por hibridación de una muestra que comprende transcritos 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 divulgación. 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 este documento son una pluralidad de elementos diana, cada elemento diana comprende una cantidad definida de uno o más polipéptidos (incluidos anticuerpos) o ácidos nucleicos inmovilizados en un área de una superficie de sustrato. Al poner en práctica los métodos de la presente divulgación, puede incorporarse en su totalidad o en parte cualquier matriz y/o método conocido de fabricación y uso de matrices, o variaciones de la misma, como se describe, *por ejemplo*, en las Patentes de Estados Unidos No. 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 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 Solicitudes de Patente de Estados Unidos No. 20010018642; 20010019827; 20010016322; 20010014449; 20010014448; 20010012537; 20010008765.

Células Huésped y Células Transformadas

La presente divulgación también proporciona una célula transformada que comprende una secuencia de ácido nucleico utilizada para practicar los métodos de la presente divulgación, *por ejemplo*, una secuencia que codifica un polipéptido utilizado para practicar los métodos de la presente divulgación, o un vector utilizado para practicar los métodos de la presente divulgación. 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 ejemplares incluyen *E. coli*, *Streptomyces*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium* y varias especies

dentro de los géneros *Pseudomonas*, *Streptomyces* y *Staphylococcus*. Las células de insectos ejemplares incluyen *Drosophila* S2 y *Spodoptera* Sf9. Las células animales ejemplares incluyen CHO, COS o melanoma de Bowes o cualquier línea celular humana o de ratón. La selección de un hospedero apropiado está dentro de las capacidades de los expertos en la técnica.

Los vectores pueden introducirse en las células hospedadoras 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 con sea apropiado para activar promotores, seleccionar transformantes o amplificar los genes usados para practicar los métodos de la presente divulgación. 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 del mismo.

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 son bien conocidos 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 hidroxipatita y cromatografía de lectina. Las etapas de replegamiento de proteínas pueden usarse, de acuerdo con 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, como las líneas celulares C127, 3T3, CHO, HeLa y BHK.

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

También pueden emplearse sistemas de traducción sin células para producir un polipéptido usado para practicar los métodos de la presente divulgación. Los sistemas de traducción libres de células pueden usar ARNm transcritos a partir de una construcción de ADN que comprende un promotor unido operativamente a un ácido nucleico que codifica el polipéptido o fragmento del mismo. En algunas modalidades, la construcción de ADN puede linealizarse antes de realizar una reacción de transcripción *in vitro*. El ARNm transcrito 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 del mismo.

Los vectores de expresión pueden contener uno o más genes marcadores seleccionables para proporcionar un rasgo fenotípico para la selección de células hospedadoras transformadas como el 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*.

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, EE.UU.; Número 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 procariontes; 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 transcritos de ARN sentido y antisentido y un origen de plásmido de alta copia similar a Col E1. Un polienlazador se localiza apropiadamente corriente abajo del promotor CMV (y 3' del promotor T7).

El inserto de ADNc puede liberarse primero del fagémido anterior incorporado en los sitios de restricción apropiados en el polienlazador pcDNA1. Se puede realizar 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 hospedadora 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).

5 Para la expresión transitoria del ADN que codifica la proteína, *por ejemplo*, las células COS-1 pueden transfectarse con aproximadamente 8 g 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 de ejemplo 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 suplementado con FBS. Luego se retira el medio y las células se lavan en PBS y luego en medio. A continuación, se aplica una solución de transfección que contiene DEAE dextrano (0,4 mg/mL), cloroquina 100 μ M, NuSerum al 10 %, ADN (0,4 mg/mL) en medio DMEM/F12 sobre las células en un volumen de 10 mL. Después de la incubación durante 3 horas a 37 °C, las células se lavan en PBS y 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 medio suplementado 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 raspando. 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 se pueden preparar 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 corriente 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 ejemplar para introducir plásmidos contruidos 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 suplementado con FBS. Después de crecimiento durante 24 horas, se agrega 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, supra). Brevemente, se mezclan 3 μ g de ADN y se incuban con una solución tamponada de calcio durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agrega un volumen igual de solución tamponada 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 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 este documento. La síntesis de los compuestos descritos en el presente documento 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 este documento, 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 reconocería 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 divulgación. 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 ser sintetizados por el experto en la materia al utilizar moléculas precursoras y sintéticas disponibles comercialmente y métodos conocidos en la técnica.

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 ser sintetizados por el experto en la materia al utilizar el conocimiento y las técnicas conocidas en la materia. En la mayoría de los casos, pueden usarse técnicas alternativas. Los ejemplos pretenden ser ilustrativos y no son limitantes o restrictivos del alcance de la divulgación.

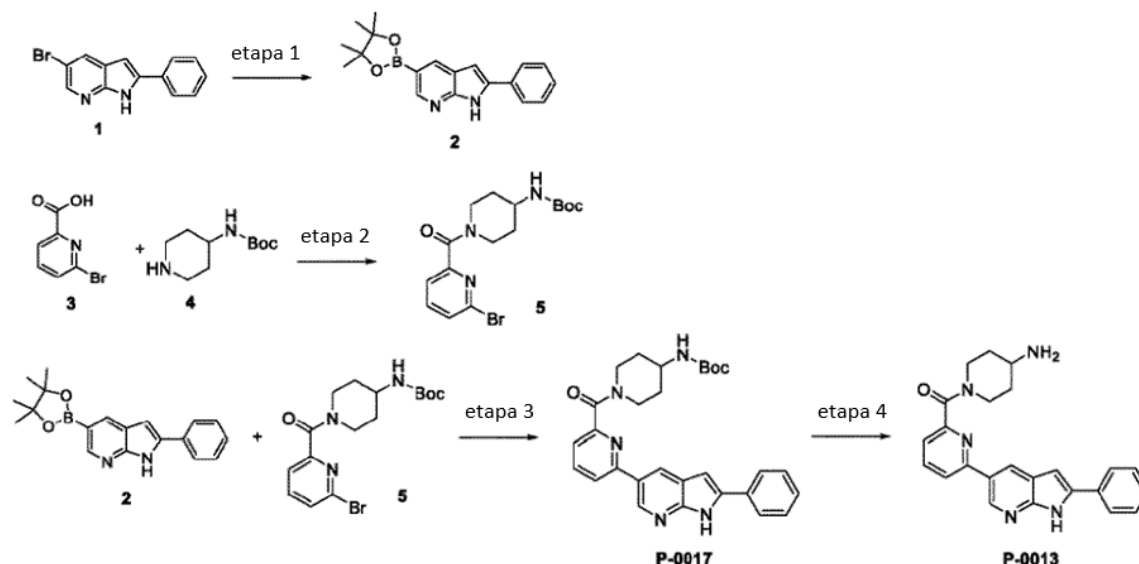
Ejemplos Sintéticos

Abreviaturas y acrónimos estándar de acuerdo con se definen en J. Org. Chem. 2007 72 (1): 23A-24A se utilizan en el presente documento. Otras abreviaturas y acrónimos usados en este documento se describen anteriormente.

Ejemplo 1

El compuesto P-0013 se prepara en cuatro pasos a partir de 5-bromo-2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 1, ácido 6-bromopicolínico 3 y *tert*-butilpiperidin-4-ilcarbamato 4 como se muestra en el esquema 1.

Esquema 1



Paso 1 - Preparación de 2-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 2: Al 5-bromo-2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 1 (21 g, 77 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (23,43 g, 92 mmol) en DMF (308 mL) se añadió acetato de potasio (22,64 g, 231 mmol) y el complejo [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (6,28 g, 7,69 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante la noche. Después de enfriar, la reacción se vertió en agua (10 volúmenes), se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite al lavar la torta con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se trituró con MTBE y el sólido se recogió por filtración, lo cual dio como resultado el compuesto 2 (12 g, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido marrón.

Paso 2- Preparación de N-[1-(6-bromopiridin-2-carbonil)-4-piperidil] carbamato de *tert*-butilo, 5: Al ácido 6-bromopicolínico (0,3 g, 1,49 mmol) 3 en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió HBTU (0,2 g, 0,53 mmol), seguido de trietilamina (0,2 mL, 1,43 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta suspensión se le añadió piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,35 g, 1,75 mmol) 4 en N, N-dimetilformamida (1 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua. El precipitado se recogió, se lavó con acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto 5 como un sólido blanquecino (0,2 g, 35 %). MS ESI [M (-BOC) + H⁺]⁺ = 284,85/286,55.

Paso 3 - Preparación de N-[1-[6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carbonil]-4-piperidil] carbamato de *tert*-butilo, P-0017: A una mezcla de 2-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,10 g, 0,31 mmol) 2, N-[1-(6-aminopiridin-2-carbonil)-4-piperidil]carbamato de *tert*-butilo (0,099 mg, 0,31 mmol) 5 y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (24 mg, 0,031 mmol) en dioxano (3 mL) se añadió hidróxido de potasio acuoso (1 mL, 1 M). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 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 anhidro. Después de la filtración del agente de secado y la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto P-0017 en forma de un sólido blanquecino (0,07 g, 45 %). MS (ESI) [M+H⁺]⁺ = 498,00.

Etapas 4 - Preparación de (4-amino-1-piperidil)-[6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-piridil]metanona. P-0013: A una solución de N-[1-[6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carbonil]-4-piperidil] carbamato de *tert*-butilo (0,06 g, 0,12 mmol) P-0017 en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió ácido clorhídrico (2 mL, 4 M). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo

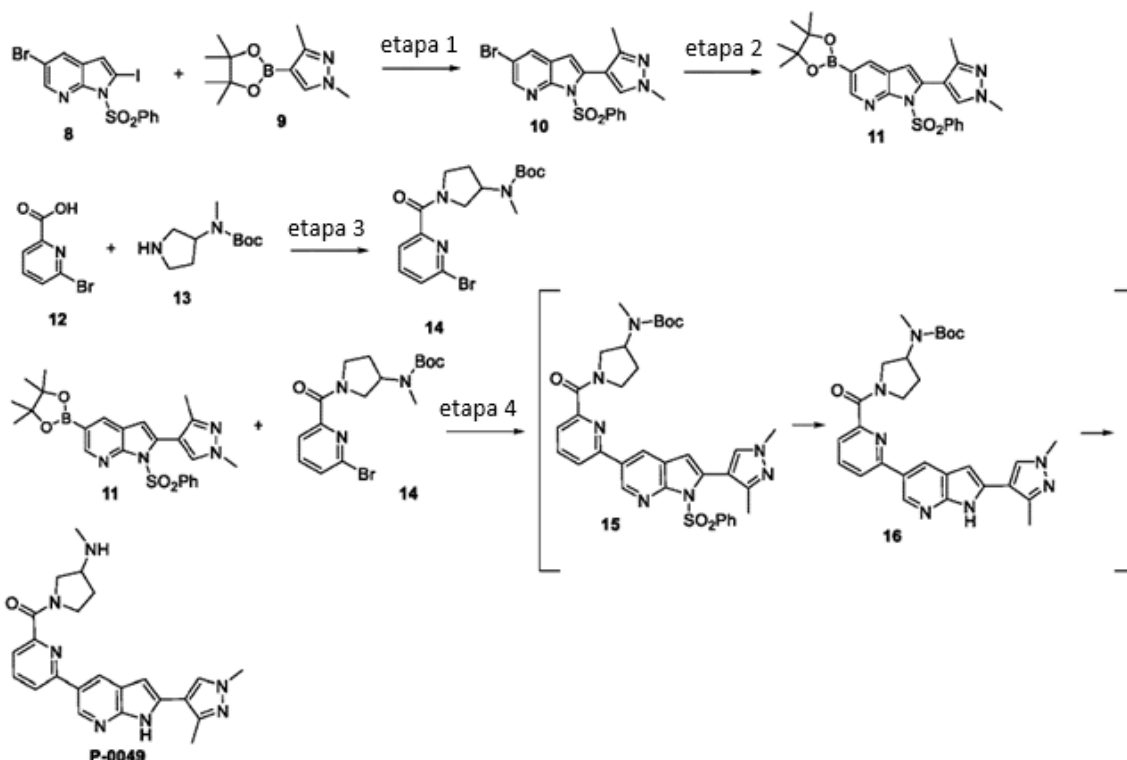
se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto P-0013 en forma de un sólido blanco (19 mg, 39 %). MS ESI $[M+H]^+$ = 397,90.

Los siguientes compuestos pueden prepararse mediante la ruta sintética representada en el Esquema 1: P-0003, P-0002, P-0005, P-0006, P-0030, P-0032, P-0034, P-0035, P-0046, P-0047, P-0048, P-0050, P-0098 y P-0140.

Ejemplo 2

El compuesto P-0049 se prepara en cuatro pasos a partir de 1-(bencenosulfonil)-5-bromo-2-yodo-pirrolo[2,3-b]piridina 8, 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol 9, ácido 6-bromopiridin-2-carboxílico 12 y N-metil-N-pirrolidin-3-il-carbamato de terc-butilo 13 como se muestra en el esquema 2.

Esquema 2



Paso 1- Preparación de 1-(bencenosulfonil)-5-bromo-2-(1,3-dimetilpirazol-4-il) pirrolo[2,3-b]piridina, **10**: Una mezcla de 1-(bencenosulfonil)-5-bromo-2-yodo-pirrolo[2,3-b]piridina **8** (0,5 g, 1,08 mmol), 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol **9** (0,31 g, 1,4 mmol), carbonato de potasio acuoso (1,08 mL, 2,5 M), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,06 g, 0,05 mmol) en dioxano se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se distribuyó entre acetato de etilo y una solución de cloruro de amonio (acuosa saturada). La capa orgánica se recogió y se lavó con salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el agente de secado por filtración y evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto **10** como un aceite incoloro (0,11 g, 24 %).

Paso 2-Preparación de 1-(bencenosulfonil)-2-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirrolo[2,3-b]piridina, **11**: Una mezcla de 1-(bencenosulfonil)-5-bromo-2-(1,3-dimetilpirazol-4-il) pirrolo[2,3-b]piridina **10** (110 mg, 0,26 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (80,96 mg, 0,32 mmol), complejo de diclorometano de [1,1'-bis (difenilfosfina) ferroceno] dicloropalladio (II) (0,04 g, 0,05 mmol) y acetato de potasio (0,05 mL, 0,77 mmol) en DMF con nitrógeno y se dejó agitar a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El pH del filtrado se ajustó con ácido clorhídrico acuoso (1 N) y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió y se lavó con salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el agente de secado por filtración y evaporación del disolvente, el residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto **11**. Este material se utilizó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación (0,1 g, 80 %).

Paso 3 - Preparación de N-[1-(6-bromopiridin-2-carbonil) pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo, **14**: Una mezcla de ácido 6-bromopiridin-2-carboxílico **12** (0,6 g, 2,97 mmol), trietilamina (1,45 mL, 10,4 mmol) y HBTU

(1,18 g, 3,11 mmol) en THF se dejaron agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, a esta mezcla se le añadió N-metil-N-pirrolidin-3-il-carbamato **13** de terc-butilo (0,65 g, 3,25 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó con ácido clorhídrico acuoso (1 N) y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la eliminación de agente secante y el solvente, el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto **14** (430 mg, 38 %).

Etapa 4 - Preparación de [6-[2-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-2-piridil]-[3-(metilamin) pirrolidin-1-il]metanona, P-0049: Una mezcla de 1-(bencenosulfonil)-2-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1, 3,2-dioxaborolan-2-il) pirrolo[2,3-b]piridina **11** (100 mg, 0,21 mmol), N-[1-(6-bromopiridin-2-carbonil) pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo **14** (72,3 mg, 0,19 mmol), carbonato potásico acuoso (0,2 mL, 2,5 M) y \ complejo [1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropalladio (II) diclorometano (0,03 g, 0,04 mmol) en DMF se dejó agitar a 115 °C durante 30 minutos con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El pH del filtrado se ajustó con cloruro de amonio acuoso y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto **15** que se usó sin purificación adicional.

Al compuesto **15** en THF se le añadió hidróxido de potasio en metanol (1,5 mL, 1 N). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por dos horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó con ácido clorhídrico acuoso (1 N) y luego se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se recogió y se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto **16** que se usó sin purificación adicional.

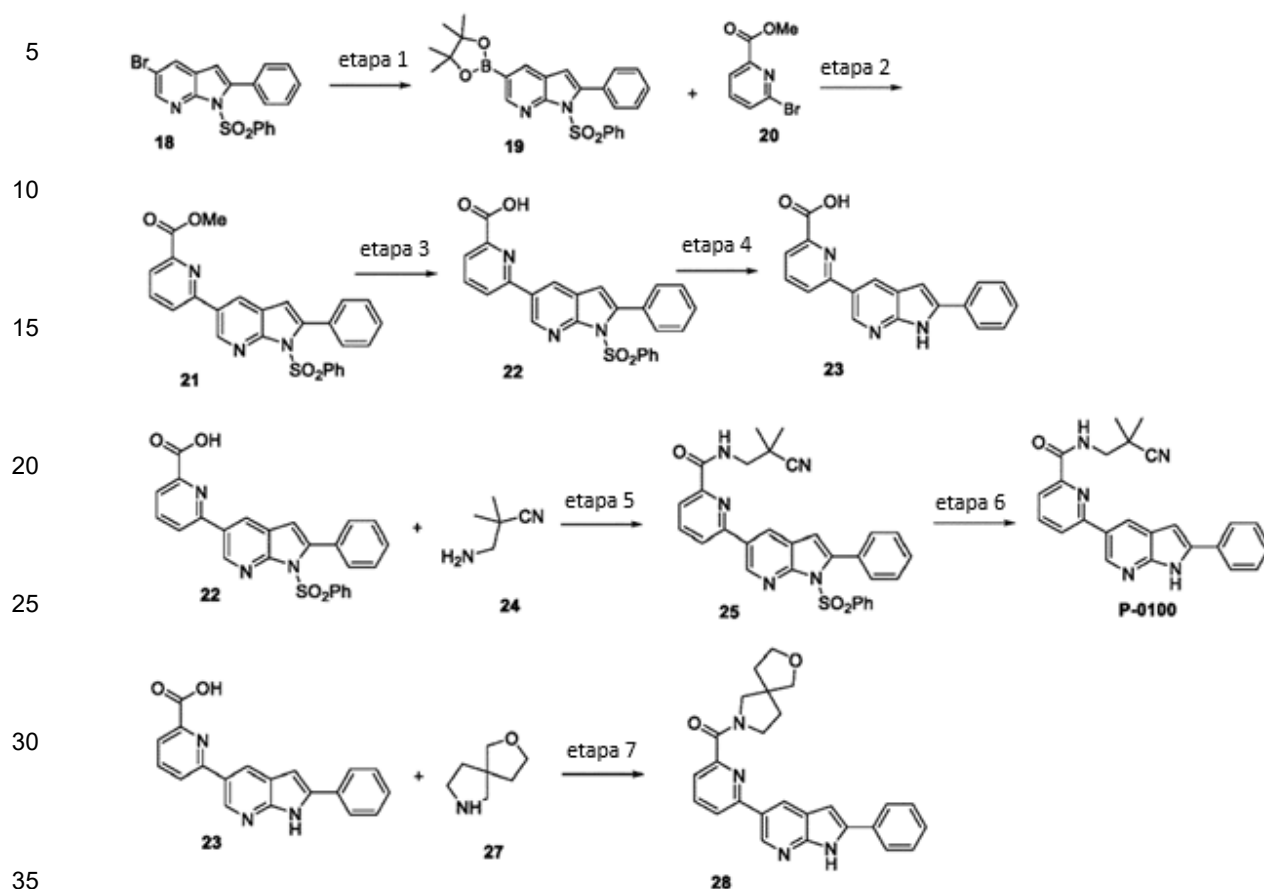
Al compuesto **16** en DCM se le añadió TFA (0,3 mL). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por dos horas. La mezcla de reacción se secó al vacío después de eliminar el disolvente a presión reducida. El residuo se distribuyó entre diclorometano y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se recogió y se lavó con salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la eliminación del agente secante y el solvente, el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice de fase reversa para proporcionar el compuesto P-0049 (9 mg, 10 %). MS ESI $[M+H]^+$ = 416,30.

Los siguientes compuestos pueden prepararse mediante la ruta sintética representada en el esquema 2: P-0001, P-0055, P-0058, P-0060, P-0061, P-0062, P-0112, P-0113, P-0064, P-0065, P-0116, P-0130, P-0133, P-0134, P-0144, P-0145, P-0152, P-0153, P-0154, P-0155 y P-0158.

Ejemplo 3

El Compuesto P-0100 y el Compuesto **28** se preparan a partir de 1-(bencenosulfonil)-5-bromo-2-fenil-pirrolo[2,3-b]piridina **18** (preparado de manera análoga al esquema 2), 6-bromopicolinato de metilo **20** como se muestra en el esquema 3.

Esquema 3



Etapa 1: Preparación de 2-fenil-1-(fenilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina, 19: una mezcla de 1-(bencenosulfonil)-5-bromo-2-fenil-pirrol[2,3-b]piridina 18 (50 g, 121 mmol), bis(pinacolato)diboro (36,9 g, 145 mmol, 1,2 equiv.), acetato de potasio (35,6 g, 363 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (9,88 g, 12,10 mmol) en DMF (484 ml) a 80 °C durante 4 horas. Después de enfriar, la reacción se vertió en agua (4 L) y se diluyó con acetato de etilo (1 L). La capa orgánica se separó, se filtró a través de Celite al lavar la torta con acetato de etilo (200 mL). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice al eluir con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100 % en heptanos. El producto se trituró con MTBE (~100 mL) para dar el compuesto 19 (26,7 g, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido rosa.

Etapa 2 - Preparación de 6-(2-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)picolinato de metilo, 21: Una suspensión de 2-fenil-1-(fenilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina 19 (16,7 g, 36,3 mmol), 6-bromopicolinato de metilo 20 (9,40 g, 43,5 mmol), carbonato de potasio (15,04 g, 109 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) diclorometano (1,48 g, 1,81 mmol) en dioxano (150 mL) y agua (30 mL) se calentó a 90 °C durante 2 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (500 mL) y agua (500 mL). La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto que se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, al eluir con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100 % en heptanos para dar el compuesto 21 (15 g, 88 % de rendimiento) como una espuma de color tostado.

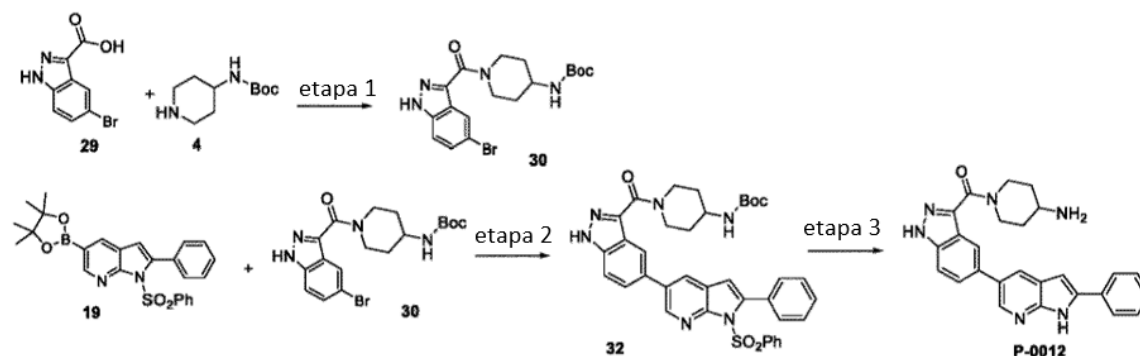
Etapa 3-Preparación de ácido 6-(2-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il) picolínico, 2 M de hidróxido de litio 22 (160 mL, 319 mmol) se añadieron a una solución de 6-(2-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)picolinato de metilo 21 (15 g, 31,9 mmol) en THF (320 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en HCl acuoso 1 N (0,5 L) y se extrajo con acetato de etilo (500 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida. El producto bruto se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, al eluir con un gradiente de metanol del 0 al 10 % en diclorometano. El sólido similar a una espuma se trituró con una mezcla 1 a 1 de heptanos y MTBE (~100 ml) para dar el compuesto 22 (12,5 g, rendimiento del 86%) en forma de un sólido blanquecino.

- Paso 4 - Preparación de ácido 6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il) picolínico, 23: Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (20,78 g, 65,9 mmol) a una solución de ácido 6 - (2-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il) picolínico **22** (7,5 g, 16,47 mmol) en THF (165 mL). Se dejó que la reacción se agitara a temperatura ambiente durante el fin de semana, momento en el que la CL/EM indicó que la reacción se había completado en su mayor parte. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con diclorometano (~ 50 mL) y se filtró para proporcionar la sal de tetrabutilamonio del producto que se suspendió en agua (200 mL) y se acidificó con HCl acuoso 1 N (~ 10 mL). El precipitado fino resultante se filtró, se lavó con agua (~ 100 mL) y se secó al vacío a 50 °C durante la noche para dar el compuesto **23** (1,9 g, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco.
- 10 Etapa 5-Preparación de 6-[1-(bencenosulfonil)-2-fenil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-N-(2-ciano-2-metil-propil) piridina-2-carboxamida, 25: Al ácido 6-[1-(bencenosulfonil)-2-fenil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxílico **22** (0,4 g, 0,88 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió HBTU (0,4 g, 1,1 mmol), seguido de trietilamina (0,5 mL, 3,6 mmol). La suspensión se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta suspensión se le añadió 3-amino-2,2-dimetilpropanonitrilo **24** (0,1 g, 1,43 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La 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 anhidro. Después de la eliminación del agente secante y el solvente, el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto **25** como un sólido blanco.
- 15 Etapa 6 - Preparación de N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il) piridin-2-carboxamida, P-0100: La 6-[1-(bencenosulfonil)-2-fenil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-N-(2-ciano-2-metil-propil) piridin-2-carboxamida **25** se disolvió en THF (20 mL) ya esta solución se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 N, 2 mL, 2 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (4 x 100 mL), salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il) piridin-2-carboxamida P-0100 como un sólido blanquecino (0,23 g, 66 %). MS (ESI) [M+H]⁺ = 395,90.
- 20 Etapa 7 - Preparación de 2-oxa-7-azaespiro [4.4] nonan-7-il-) 6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-piridil]metanona, 28: Al ácido 6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il) piridin-2-carboxílico **23** (21 mg, 0,07 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se le añadió HBTU (25 mg, 0,066 mmol), seguido de trietilamina (0,1 mL, 0,72 mmol). La suspensión se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta suspensión se le añadió 8-oxa-3-azaespiro [4,4]nonano **27** (10 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La 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 anhidro. Después de la eliminación del agente secante y el solvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto **28** como un sólido amarillo pálido (10 g, 34 %). MS (ESI) [M+H]⁺ = 424,90.
- 30 Los siguientes compuestos pueden prepararse mediante la ruta sintética representada en el esquema 3: P-0015, P-0013, P-0017, P-0018, P-0020, P-0023, P-0024, P-0025, P-0026, P-0031, P-0033, P-0036, P-0037, P-0038, P-0040, P-0041, P-0045, P-0046, P-0043, P-0057, P-0051, P-0052, P-0054, P-0066, P-0067, P-0068, P-0069, P-0075, P-0076, P-0077, P-0078, P-0079, P-0080, P-0081, P-0082, P-0083, P-0084, P-0085, P-0087, P-0089, P-0090, P-0091, P-0092, P-0093, P-0094, P-0095, P-0096, P-0097, P-0098, P-0099, P-0100, P-0101, P-0102, P-0103, P-0104, P-0105, P-0106, P-0110, P-0111, P-0114, P-0115, P-0117, P-0118, P-0119, P-0120, P-0122, P-0124, P-0128, P-0129, P-0137, P-0146, P-0149, P-0150, P-0156 y P-0151.
- 40
- 45

Ejemplo 4

- 50 El compuesto **P-0012** se prepara a partir de ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico **29**, piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo **4** y 2-fenil-1-(fenilsulfonil)-5-(4,4,5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **19** como se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4



Etapa 1 - Preparación de N-[1-(5-bromo-1H-indazol-3-carbonil) -4-piperidil] carbamato de terc-butilo, 30: Una solución de ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico se dejó agitar **29** (1 g, 4,15 mmol) y HBTU (2,36 g, 6,22 mmol) en dimetilformamida (20 mL) a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadieron N-(4-piperidil) carbamato de terc-butilo (1,08 g, 5,39 mmol) y N, N-diisopropiletilamina (1,08 ml, 6,22 mmol) y se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar N-[1-(5-bromo-1H-indazol-3-carbonil) -4-piperidil] carbamato de terc-butilo **30** (0,80 g, 46 %).

Etapa 2-Preparación de (1-(5-(2-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1H-indazol-3-carbonilo) piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo, 32: La 1-(bencenosulfonil)-2-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirrolo[2,3-b]piridina 19 (630 mg, 1,37 mmol), N-[1-(5-bromo-1H-indazol-3-carbonil) -4-piperidil] carbamato de terc-butilo 30 (695 mg, 1,64 mmol), y el complejo de 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno-paladio (ii) dicloruro y diclorometano (0,11 g, 0,14 mmol) se combinaron y se dejó agitar en 1,4-dioxano (13 mL). Luego, se añadió carbonato de potasio 1 M (4,11 mL) mediante una jeringa. La reacción se irradió en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. La solución orgánica bruta se evaporó sobre gel de sílice, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-15 % de metanol/diclorometano) para proporcionar (1-(5-(2-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1H-indazol-3-carbonil) piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo 32.

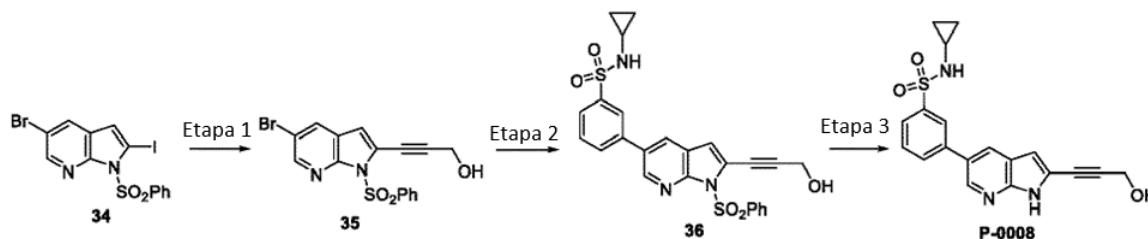
Etapa 3: Preparación de (4-amino-1-piperidil)-[5-(2-fenil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indazol-3-il]metanona, P-0012: A una solución de (1-(5-(2-fenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indazol-3-carbonyl) piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo **32** en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió hidróxido potásico en metanol (solución 1 M, 3 mL) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso 1 M y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad. Este producto bruto se disolvió en una solución al 25 % de ácido trifluoroacético en diclorometano (6 mL) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa C18 (0-45 % de acetonitrilo/agua) proporcionó el producto deseado, que se purificó adicionalmente mediante trituración con metanol para producir (4-amino-1-piperidil)-[5-(2-fenil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indazol-3-il]metanona P-0012 (89 mg, 15 % en los pasos 2 y 3).

Los siguientes compuestos se pueden preparar mediante la ruta sintética representada en el esquema 4: P-0011, P-0016, P-0019, P-0021, P-0022, P-0027, P-0028, P-0029, P-0039, P-0044, P-0042, P-0056, P-0053 y P-0059.

Ejemplo 5

El compuesto P-0008 se prepara a partir de 5-bromo-2-yodo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina 34 como se muestra en el Esquema 5.

Esquema 5



Etapa 1 - Preparación de 3-[1-(bencenosulfonyl)-5-bromo-pirrol[2,3-b]piridin-2-il] prop-2-in-1-ol, 35: Una mezcla de 5-bromo -2-yodo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina **34** (250 mg, 0,54 mmol), prop-2-in-1-ol (34 mg, 0,62 mmol), trietilamina (0,75 mL, 5,4 mmol), yoduro de cobre (15 mg, 0,08 mmol) y complejo de [1,1'-bis (difenilfosfina) ferroceno] dicloropaldio (II) diclorometano (30 mg, 0,038 mmol) en THF se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso (1 N). La capa orgánica se recogió y se lavó con salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la eliminación del agente secante y el solvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 3-[1-(bencenosulfonyl)-5-bromo-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]prop-2-in-1-ol **35** (70 mg, 33 %).

Etapa 2: Preparación de 3-[1-(bencenosulfonyl)-2-(3-hidroxirop-1-inil) pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-N-ciclopropil-bencenosulfonamida, 36: Una mezcla de 3-[1-(bencenosulfonyl)-5-bromo-pirrol[2,3-b]piridin-2-il] prop-2-in-1-ol **35** (70 mg, 0,18 mmol), ácido [3-(ciclopropilsulfamoyl)fenil] borónico (65 mg, 0,27 mmol), carbonato de potasio acuoso (0,17 mL, 2,5 M) y complejo de [1,1'-bis (difenilfosfina) ferroceno] dicloropaldio (II) diclorometano (0,020 g, 0,025 mmol) en acetonitrilo se dejó agitar a 130 °C durante 30 minutos con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El pH del filtrado se ajustó con cloruro de amonio acuoso y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió y se lavó con salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se secó al vacío para proporcionar 3-[1-(bencenosulfonyl)-2-(3-hidroxirop-1-inil) pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-N-ciclopropil-bencenosulfonamida **36**.

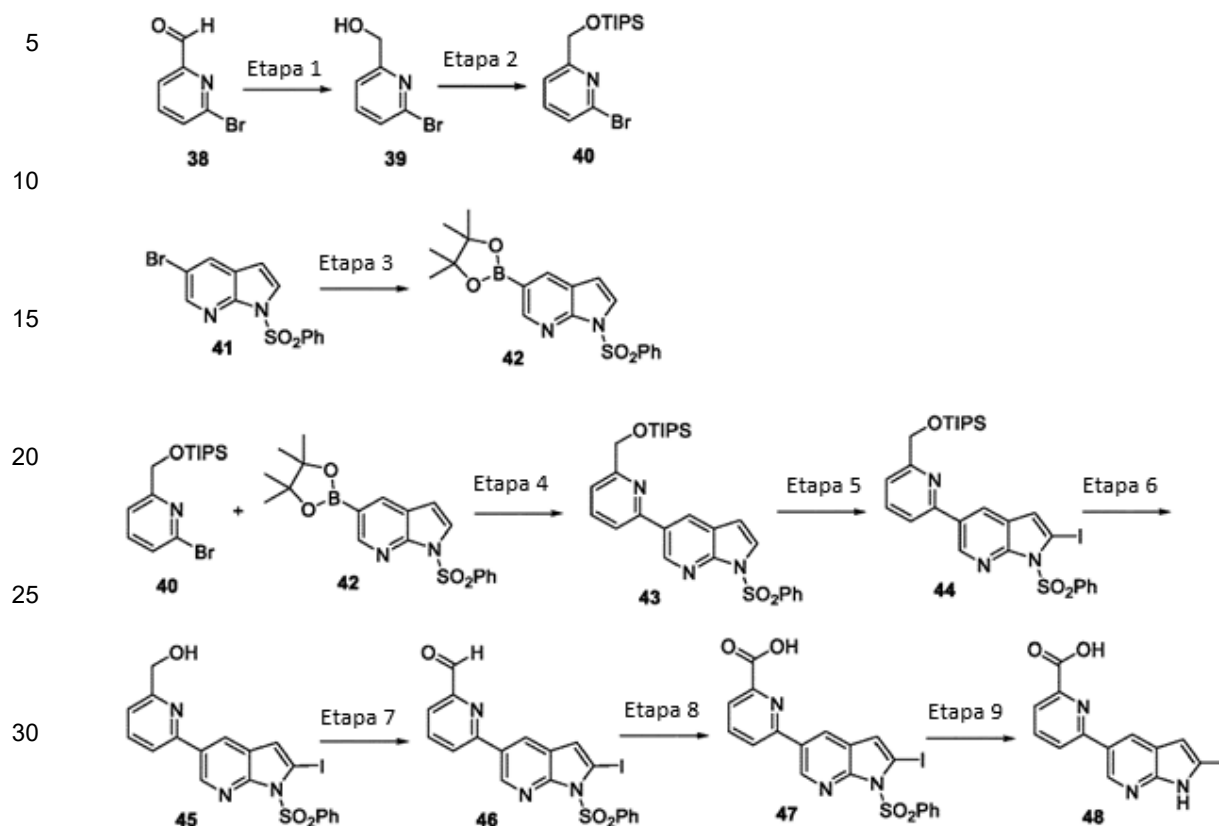
Etapa 3 - Preparación de N-ciclopropil-3-[2-(3-hidroxirop-1-inil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il] bencenosulfonamida, P-0008: Para 3-[1-(bencenosulfonyl)-2-(3-hidroxirop-1-inil) pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-N-ciclopropil-bencenosulfonamida **36** en THF se añadió hidróxido de potasio en metanol (1,0 mL, 1N). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por dos horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó con ácido clorhídrico acuoso (1 N) y luego se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se secó al vacío para proporcionar N-ciclopropil-3-[2-(3-hidroxirop-1-inil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]bencenosulfonamida P-0008 (8 mg, 12 % en las etapas 2 y 3).

Los siguientes compuestos pueden prepararse mediante la ruta sintética representada en el Esquema 5: P-0004, P-0009, P-0010, P-0014, P-0175, P-0176 y P-0177.

Ejemplo 6

El compuesto 48 se prepara a partir de 6-bromopicolinaldehído **38** y 5-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina **41** como se muestra en el Esquema 6.

Esquema 6



Etapa 1 - Preparación de (6-bromopiridin-2-il) metanol, 39: Se añadió borohidruro de sodio (20,34 g, 538 mmol) en porciones a una solución de 6-bromopicolinaldehído 38 (100 g, 538 mmol) en metanol (1,2 L) al mantener la temperatura por debajo de los 20 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (2 L) y agua (2 L). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada (1 L) y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (6-bromopiridin-2-il) metanol 39 (92,8 g, 92 % de rendimiento) como un aceite amarillo que solidificó lentamente hasta un sólido blanquecino.

Etapa 2 - Preparación de 2-Bromo-6 - (((triisopropilsilil) oxi) metil) piridina, 40: Se añadieron secuencialmente imidazol (45,0 g, 661 mmol) y cloruro de triisopropilsililo (103 mL, 481 mmol) a una solución de (6-bromopiridin-2-il) metanol 39 (82,8 g, 440 mmol) en diclorometano (1,65 L) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (2 L) y se lavó con agua (2 L) y salmuera saturada (1 L). La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, al eluir con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 25 % en heptanos para dar 2-Bromo-6 - (((triisopropilsilil) oxi) metil) piridina 40 (151 g, rendimiento del 100%) como un aceite transparente.

Etapa 3-Preparación de 1-(fenilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 42: Bis(pinacolato)diboro (111 g, 437 mmol), acetato de potasio (107 g, 1090 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (29,8 g, 36,5 mmol) se añadieron secuencialmente a una solución de 1-(bencenosulfonil)-5-bromo-pirrolo[2,3-b]piridina 41 (123 g, 365 mmol) en DMF (1,46 L). La mezcla se dejó agitar a 80 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se vertió en agua (15 L) y se diluyó con acetato de etilo (4 L). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 1-(fenilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 42 como un sólido de color tostado que se usó sin purificación adicional.

Etapa 4-Preparación de 1-(fenilsulfonil)-5-(6-(((triisopropilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 43: Una suspensión de 1-(Fenilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 42 (140 g teórico, 364 mmol), 2-Bromo-6-(((triisopropilsilil)oxi)metil)piridina 40 (151 g, 438 mmol), carbonato de potasio (151 g, 1093 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) diclorometano (14,88 g, 18,22 mmol) en dioxano (1,5 l) y agua (304 mL) se dejó agitar a 90 °C durante 4 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo

(1 L) y agua (1 L). La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, al eluir con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 50 % en heptanos para dar 1-(fenilsulfonyl)-5-(6 - (((trisiopropilsilil) oxi) metil) piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina 43 (99 g, rendimiento del 52 %) como un sólido blanquecino.

5 Etapa 5 - Preparación de 2-yodo-1-(fenilsulfonyl)-5-(6 - (((trisiopropilsilil) oxi) metil) piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina, 44: Se añadió gota a gota *n*-butil litio 2,5 M en hexanos (76 mL, 190 mmol) a una solución de 1-(fenilsulfonyl)-5-(6 - (((trisiopropilsilil) oxi) metil) piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina 43 (99 g, 189 mmol) en THF anhidro (1 L) y se mantuvo la temperatura interna por debajo de -70 °C. Después de agitar la reacción durante 1 hora, se inactivó una alícuota de la mezcla con óxido de deuterio y se analizó mediante ¹H RMN para confirmar la desprotonación completa. Se añadió yodo (96 g, 378 mmol) como un sólido en una porción a -78 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante 12 horas. La reacción se detuvo con una solución saturada de tiosulfato de sodio (1 L) y se diluyó con acetato de etilo (1 L). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada (1 L) y se concentró a presión reducida para dar 2-yodo-1-(fenilsulfonyl)-5-(6 - (((trisiopropilsilil) oxi) metil) piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina 44 (123 g, rendimiento del 100 %) como una espuma amarilla que se usó sin purificación adicional.

20 Etapa 6-Preparación de 6-(2-yodo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il) piridin-2-il) metanol, 45: 4 N de HCl en dioxano (562 mL, 2248 mmol) a una solución de 2-yodo-1-(fenilsulfonyl)-5-(6 - (((trisiopropilsilil) oxi) metil) piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina 44 (112 g, 173 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (1,73 L). Se dejó agitar la solución durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió lentamente en bicarbonato de sodio saturado (12 L) y se diluyó con acetato de etilo (4 L). La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida para dar 6-(2-yodo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il) piridin-2-il) metanol crudo 45 como un aceite marrón que se usó sin purificación adicional.

25 Etapa 7 - Preparación de 6-(2-yodo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il) picolinaldehído, 46: Se utilizó peryodinano de Dess-Martin (110 g, 259 mmol) añadido a una solución de 6-(2-yodo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-il) metanol 45 (85 g teórico, 173 mmol) en THF (1,73 L) a temperatura ambiente. Se dejó agitar la solución durante 2 horas. La reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado (1,5 L) y se diluyó con acetato de etilo (1 L). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada (1 L), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con diclorometano (500 mL) y se filtró para dar 6-(2-yodo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il) picolinaldehído 46 (46,8 g, 55 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

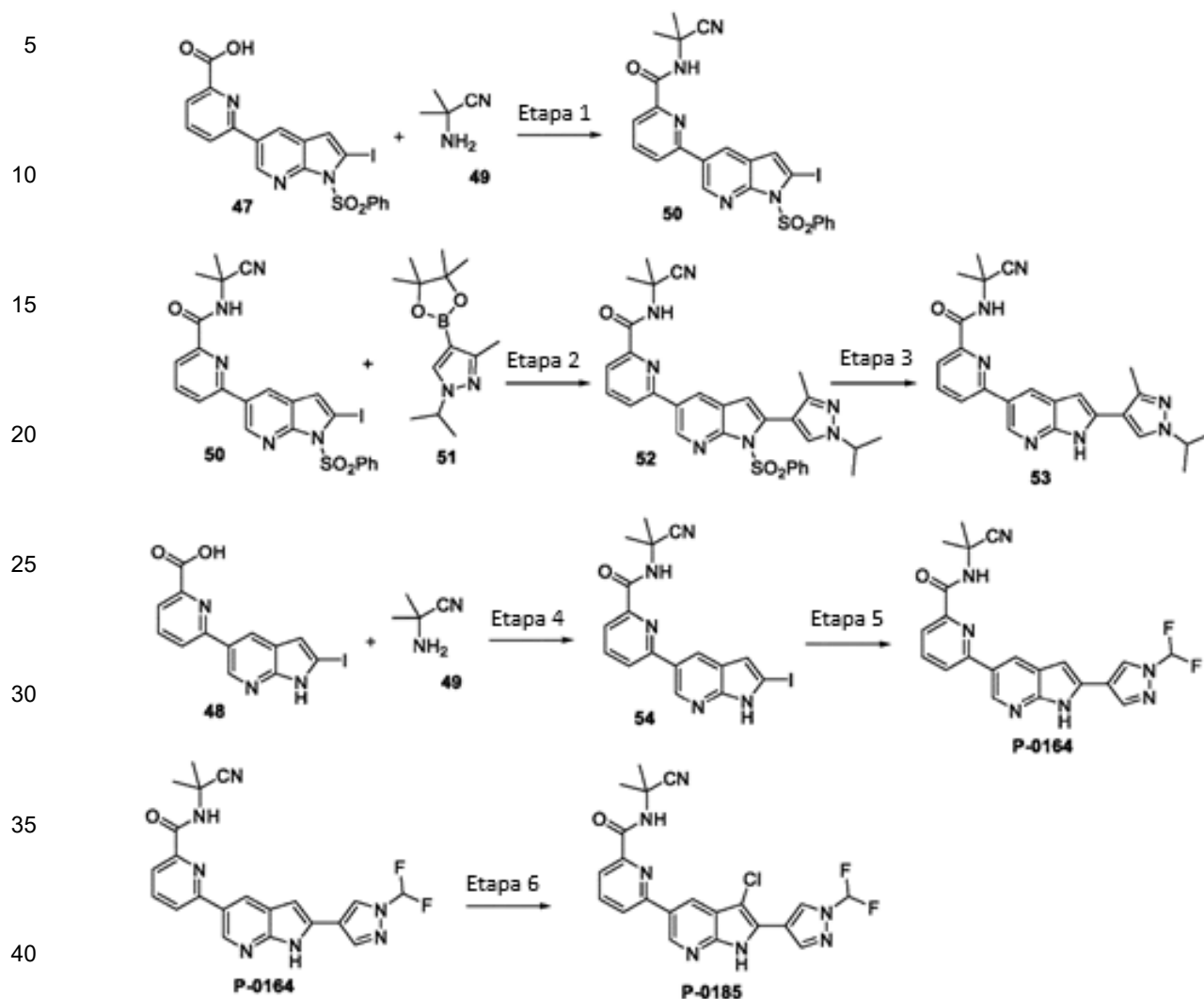
35 Etapa 8 - Preparación de ácido 6-(2-yodo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il) picolínico, 47: Se añadió monopersulfato de oxona (32,3 g, 105 mmol) a una solución de 6-(2-yodo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il) picolinaldehído 46 (25,7 g, 52,5 mmol) en DMF (263 mL) a temperatura ambiente. Se dejó agitar la suspensión durante 2 horas. La reacción se vertió en agua (2 L) y se diluyó con acetato de etilo (1 L). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada (1 L), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió con diclorometano (200 mL) y se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con MTBE (200 mL) y se filtró para dar ácido 6-(2-yodo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il) picolínico 47 (23,5 g, Rendimiento del 89 %) como un sólido blanco.

45 Etapa 9 - Preparación de ácido 6-(2-yodo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il) picolínico, 48: Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (58,7 g, 186 mmol) a una solución de ácido 6 - (2-yodo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il) picolínico 47 (23,5 g, 46,5 mmol) en THF (465 mL). La reacción se dejó agitar a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con diclorometano y se filtró para dar la sal de tetrabutilamonio del producto. Este sólido se suspendió en agua (500 mL) y se acidificó con HCl acuoso 1 N (~ 50 mL) lo cual dio como resultado un precipitado fino que se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío a 50 °C durante la noche para dar ácido 6-(2-yodo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il) picolínico 48 (10,3 g, rendimiento del 61 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 7

55 El compuesto P-0164 y el compuesto P-0185 se preparan a partir de ácido 6-(2-yodo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il) picolínico 47 y ácido 6-(2-yodo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il) picolínico 48 como se muestra en el Esquema 7.

Esquema 7



Etapa 1 - Preparación de N-(2-cianopropan-2-il)-6-(2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il) picolinamida, 50: En un matraz de fondo redondo, se disolvieron ácido 6-[1-(bencenosulfonil)-2-yodo-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxílico 47 (3 g, 5,94 mmol) y HBTU (3,04 g, 8,02 mmol) en tetrahidrofurano (125 mL). La reacción se dejó agitar durante 60 min. A continuación, se añadió 2-amino-2-metilpropanonitrilo 49 (0,75 g, 8,92 mmol) como una solución de tetrahidrofurano y después se añadió gota a gota trietilamina (2,9 mL, 20,79 mmol). Se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con cloruro de amonio saturado acuoso, luego se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar y concentrar a presión reducida, el residuo se trituró inicialmente con dimetilformamida para proporcionar 955 mg, y el filtrado se concentró a sequedad y se trituró con acetato de etilo para proporcionar 800 mg adicionales de 6-[1-(bencenosulfonil)-2-yodo-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-N-(1-ciano-1-metil-etil) piridin-2-carboxamida 50 como un sólido blanco.

Etapa 2-Preparación de N-(2-cianopropan-2-il)-6-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)picolinamida, 52: Una mezcla de 6-[1-(bencenosulfonil)-2-yodo-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-N-(1-ciano-1-metiletil)piridin-2-carboxamida 50 (200 mg, 0,35 mmol), 1-isopropil-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol 51 (0,13 g, 0,52 mmol), carbonato de potasio acuoso 2,5 M (0,42 mL) y complejo de diclorometano dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (33 mg, 0,04 mmol) en DMF se lavó abundantemente con argón, se tapó en un vial de microondas y se calentó a 70 °C durante 3 h. La reacción se filtró a través de Celite, luego se distribuyó 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. Después de la filtración, la cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en hexano) proporcionó N-(2-cianopropan-2-il)-6-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)picolinamida 52.

5

10

25

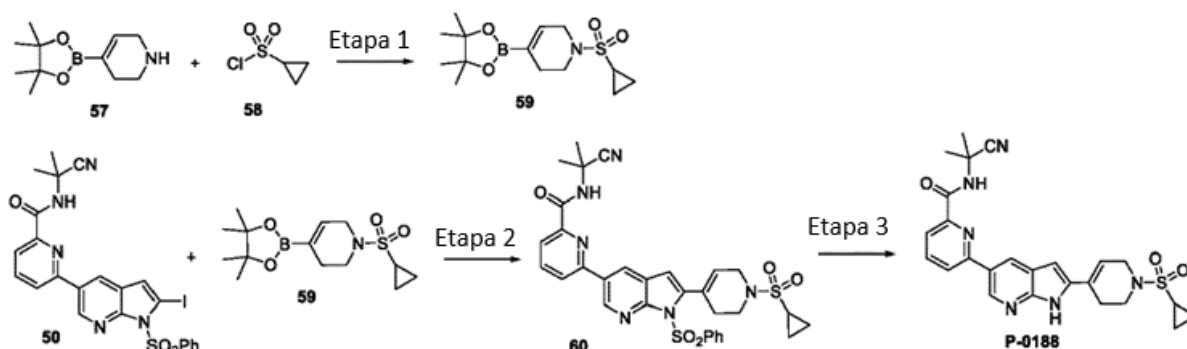
35

45

50

El compuesto P-0188 se prepara a partir de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina 57 y N-(2-cianopropano -2-il)-6-(2-yodo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il) picolinamida 50 como se muestra en el Esquema 8.

Esquema 8



Etapa 1 - Preparación de 1-(ciclopropilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, 59: En un matraz de fondo redondo se disolvió clorhidrato de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina 57 (300 mg, 1,22 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL). A esta mezcla se le añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo 58 (257 mg, 1,83 mmol), seguido de trietilamina (0,17 mL, 1,22 mmol) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante dos horas. Se inactivó con agua y se distribuyó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. La mezcla bruta se adquirió como un sólido por concentración de la capa orgánica hasta la sequedad. Esto proporcionó 1-(ciclopropilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina 59 (347 mg, 91 %), que se utilizó sin más purificación.

Etapa 2: Preparación de N-(2-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(1-(ciclopropilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-yl]-3-b]piridin-5-il]picolinamida, 60: En un matraz de fondo redondo se disolvió 6-[1-(bencenosulfonil)-2-yodo-pirrol-2-yl]-3-b]piridin-5-il]-N-(1-ciano-1-metil-etil)piridin-2-carboxamida 50 (250 mg, 0,44 mmol), 1-ciclopropilsulfonil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina 59 (137,04 mg, 0,44 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) (0,04 g, 0,04 mmol) y carbonato de potasio 1 M (1,31 mL) en dimetilformamida (80 mL). La reacción se dejó agitar a 60 °C durante seis horas. La reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y luego se distribuyó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar N-(2-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(1-(ciclopropilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-yl]-3-b]piridin-5-il]picolinamida 60.

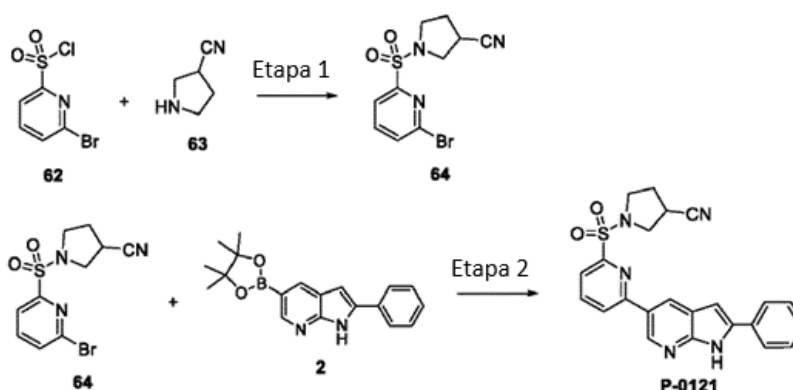
Etapa 3: Preparación de N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(1-(ciclopropilsulfonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-1H-pirrol-2-yl]-3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida, P-0188: A la N-(2-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(1-(ciclopropilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-yl]-3-b]piridin-5-il]picolinamida 60 (277 mg, 0,44 mmol teórico) en tetrahidrofurano (50 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,31 mL, 1 M). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por dos horas. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio saturado y se distribuyó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó repetidamente con salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se trituró con metanol para proporcionar N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(1-(ciclopropilsulfonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-1H-pirrol-2-yl]-3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida P-0188 como un sólido blanco (68 mg, 32 % para los pasos 2 y 3). MS (ESI) [M+H]⁺ = 491,30.

Los siguientes compuestos pueden prepararse mediante la ruta sintética representada en el esquema 8: P-0070, P-0074, P-0123, P-0131, P-0132, P-0135, P-0136, P-0141, P-0157, P-0159, P-0160, P-0161, P-0162, P-0179, P-0180, P-0181, P-0182 y P-0186.

Ejemplo 9

El compuesto P-0121 se prepara a partir del cloruro de 6-bromopiridin-2-sulfonilo 62 y la 2-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2-yl]piridina 2 como se muestra en el Esquema 9.

Esquema 9



Etapa 1- Preparación de 1-((6-bromopiridin-2-il)sulfonyl)pirrolidin-3-carbonitrilo, 64: Al cloruro de 6-bromopiridina-2-sulfonyl (100 mg, 0,39 mmol) se le añadió pirrolidina-3-carbonitrilo (37,48 mg, 0,39 mmol) y diclorometano (2 mL). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se inactivó con solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar 1-((6-bromopiridin-2-il) sulfonyl) pirrolidin-3-carbonitrilo 64. Este material se utilizó en el siguiente paso sin más purificación.

Etapa 2 - Preparación de 1-1[6-(2-fenil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-2-piridil]suifonil]pirrolidina-3-carbonitrilo, P-0121: En un vial de microondas se disolvió 2-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridina 2 (65 mg, 0,2 mmol), 1-[(6-bromo-2-piridil) sulfonyl] pirrolidina-3-carbonitrilo 64 (77,02 mg, 0,24 mmol), complejo dicloruro de 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno-paladio (II) diclorometano (17,19 mg, 0,02 mmol) y solución de carbonato de potasio (0,61 mL, 1 M) en N, N-dimetilformamida (3 mL). La reacción se dejó agitar a 125 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar un producto bruto que se trituró con metanol para producir 1-[[6-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-2- piridil] sulfonyl] pirrolidin-3-carbonitrilo P-0121 (16 mg, 18 %). MS (ESI) $[M+H]^+ = 430,25$.

Los siguientes compuestos pueden prepararse mediante la ruta sintética representada en el esquema 9: P-0007, P-0063, P-0071, P-0072, P-0073, P-0086, P-0088, P-0107, P-0108 y P-0109.

Los compuestos P-0212-P-0215 pueden prepararse mediante los esquemas apropiados descritos anteriormente.

Ejemplos Biológicos

Ejemplo 10: Ensayos basados en células de la actividad quinasa FLT3

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 FLT3 AC220. Los inhibidores de FLT3 también pueden evaluarse al usar células que se diseñan para expresar el FLT3 mutante. Para las células modificadas genéticamente, se transfectaron 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 las construcciones FLT3 hizo que estas células fueran dependientes de la actividad 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 del objetivo, respectivamente. Los inhibidores de la actividad de la 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 IC_{50} .

Las líneas celulares utilizadas en los ensayos de proliferación son las siguientes en la Tabla 3:

TABLA 3

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

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

Las células se sembraron a 1×10^4 células por pocillo de una placa de cultivo celular de 96 pocillos en 50 L de medio de cultivo celular. Los compuestos se disolvieron en DMSO a una concentración de 0,5 mM y se diluyeron en serie 1:3 para un total de ocho puntos y se agregaron a las células hasta concentraciones finales de 1, 0,33, 0,11, 0,37, 0,12, 0,0041, 0,0014 y 0,00046 μ M en 100 μ L de medio de cultivo celular (concentración final de DMSO al 0,2 %). Algunos de los compuestos más potentes se ejecutaron en un rango 10 veces menor. Las células se incubaron a 37 °C, 5 % de CO₂ durante tres días. El tampón CellTiter-Glo (catálogo de ensayo de viabilidad celular de Promega # G7573) y el sustrato se equilibraron a 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.

Para determinar el efecto de los compuestos sobre la actividad catalítica de FLT3, se han establecido ensayos de quinasas que utilizan 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 quinasas 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 quinasas se puede medir cuantitativamente. El sustrato peptídico es inmovilizado por las perlas del donante de estreptavidina AlphaScreen® y, tras la fosforilación por una tirosina quinasa, puede unirse a las perlas del aceptor 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 apaga 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 4:

TABLA 4

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 tampones utilizados se resumen en la Tabla 5.

TABLA 5

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

Reactivo 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 1,33 veces en el tampón de ensayo.

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

Agregar 15 µL de mezcla de enzima/sustrato a la placa de reacción.

Agregar 4 µL de ATP a la placa de reacción. Centrifugar durante 1 minuto, agite para mezclar e incube como se resume en la Tabla 6:

TABLA 6

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

Mezclar perlas Donante de Estreptavidina a una concentración final 6X en tampón de parada/detección.

Añada 5 µL de perlas de Donante de estreptavidina a la placa de reacción. Centrifugar durante 1 minuto, agitar para mezclar e incubar a temperatura ambiente durante 20 minutos.

Mezclar perlas de Aceptor de anti-fosfotirosina (PY20) a una concentración final 6X en tampón de parada/detección.

Agregar 5 µL de perlas de anti-fosfotirosina (PY20) a la placa de reacción.

Centrifugar 1 minuto, agitar para mezclar e incubar a temperatura ambiente durante 60 minutos.

Leer la placa en el lector de etiquetas múltiples Wallac EnVision™ 2103.

Ejemplo 11: Ensayo bioquímico de TGFβR2

- 5 El IC₅₀ de ciertos compuestos en esta divulgación contra TGFβR2 se llevó a cabo bajo contrato en Thermo Fisher Scientific, Life Sciences Solutions como parte de su servicio de perfiles SelectScreen™. El ensayo TGFβR2 utilizó el ensayo LanthaScreen® Europium Kinase Binding Assay. La unión de un conjugado de Alexa Fluor® Tracer 199 (100 nM) a TGFβR2 (5 nM) se detectó mediante la adición de un anticuerpo anti-etiqueta marcado con Eu (5 nM) en
10 tampón de quinasa A (50 mM HEPES pH 7,5, 0,01 % BRIJ- 35, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM) y DMSO final al 1 %. La unión del trazador y el anticuerpo a una quinasa dio como resultado un alto grado de FRET, mientras que el desplazamiento del trazador con un inhibidor de la quinasa dio como resultado una pérdida de FRET. El porcentaje de inhibición se calculó a partir de la relación de emisión de Alexa Fluor® y Europium de acuerdo con lo documentado por Thermo Fisher (www.thermofisher.com/kinaseprofiling). El IC₅₀ de ciertos compuestos en esta
15 divulgación se determinó al analizar una serie de diluciones del compuesto en duplicado en cinco concentraciones (1,0, 0,25, 0,062, 0,015 y 0,0039 M) y ajustar los datos de inhibición con un modelo de ajuste de la curva sigmoidal.

En otra modalidad de esta divulgación, los números de compuesto P-0164, P-0165, P-0166, P-0168, P-0185, P-0201, P-0204 y P-0205 tienen TGFβR2 valores de IC₅₀ que van desde 0,0001 M a 10 μM.

- 20 La siguiente Tabla 7 proporciona datos que indican la actividad inhibidora bioquímica de KIT, FLT3 ITD, D835Y y F69L para compuestos de ejemplo como se describe en el presente documento. 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.

TABLA 7

	P#	FLT3 D835Y 8pt GMean IC₅₀ (μM)	FLT3_ITD 8pt: IC₅₀ (μM)	Crecimiento 3d BaF3_FLT3 ITD/D835Y: IC₅₀ (μM)	Promedio de crecimiento 3d MOLM- 14 D835Y IC₅₀ (μM)	Promedio de crecimiento MOLM-14 F691L IC₅₀ (μM)	Promedio de Crecimiento KIT 100ATP 8pt IC₅₀ (μM)
5	P-0001 (referencia)	++	++	+++			+++
10	P-0002 (referencia)	+++	+++	+++			+++
	P-0003 (referencia)	+++	+++	+++			+++
15	P-0004 (referencia)	+++		+++		+++	+++
	P-0005 (referencia)	++	+++	+++			+++
20	P-0006 (referencia)	+++	+++	+++			+++
	P-0007 (referencia)	+++		+++			++
	P-0008 (referencia)	+++		+++			
25	P-0009 (referencia)	+++		+++		+++	
	P-0010 (referencia)	+		+++		+++	
30	P-0011 (referencia)	+++		+++			
	P-0012 (referencia)	+++	+++	+++	+++		+++
	P-0013 (referencia)	+++	+++	+++	+++		+++
35	P-0014 (referencia)	+		+++			
	P-0015 (referencia)	+++	+++	+++			+++
40	P-0016 (referencia)	+++	+++	+++			+++
	P-0017 (referencia)	+++	+++	+++			++
	P-0018 (referencia)	+++	+++	+++	+++		+++
45	P-0019 (referencia)	+++	+++				+++
	P-0020 (referencia)	+++	+++	+++			+++
50	P-0021 (referencia)	+++		+++			+
	P-0022 (referencia)	+++	+++	+++			+++
	P-0023 (referencia)	+++	+++	+++			+
55	P-0024 (referencia)	+++	+++				++
	P-0025 (referencia)	+++	+++	+++			+++
60	P-0026 (referencia)	+++	+++	+++			+++
	P-0027 (referencia)	+++	++	+++			+
65	P-0028 (referencia)	+++	+++	+++			+++

	P#	FLT3 D835Y 8pt GMean IC ₅₀ (um)	FLT3_ITD 8pt: IC ₅₀ (μM)	Crecimiento 3d BaF3_FLT3 ITD/D835Y: IC ₅₀ (μM)	Promedio de crecimiento 3d MOLM- 14 D835Y IC ₅₀ (μM)	Promedio de crecimiento MOLM-14 F691L IC ₅₀ (μM)	Promedio de Crecimiento KIT 100ATP 8pt IC ₅₀ (μM)
5	P-0029 (referencia)	+++	+++	+++			+++
10	P-0030 (referencia)	+++	+++	+++			+++
	P-0031 (referencia)	+++	+++	+++			+++
15	P-0032 (referencia)	+++	+++	+++			++
	P-0033 (referencia)	+++	+++	+++			+++
	P-0034 (referencia)	+++	+++	+++			+++
20	P-0035 (referencia)	+++	+++	+++			+++
	P-0036 (referencia)	+++	+++	+++			+++
25	P-0037 (referencia)	+++	+++	+++			+++
	P-0038 (referencia)	+++	+++	+++			+++
	P-0039 (referencia)	+++	+++	+++			+++
30	P-0040 (referencia)	+++	+++	+++	+++		+++
	P-0041 (referencia)	+++	+++	+++			+++
35	P-0042 (referencia)	+++	+++	+++			+++
	P-0043 (referencia)	+++	+++	+++			+++
40	P-0044 (referencia)	+++	+++	+++			+++
	P-0045 (referencia)	+++	+++	+++			+++
	P-0046 (referencia)	+++	+++	+++			+++
45	P-0047 (referencia)	+++	+++	+++			+++
	P-0048 (referencia)	++	+++	+			
50	P-0049 (referencia)	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	P-0050 (referencia)	+++	+++	+++		+++	+++
	P-0051 (referencia)	+++	+++				+++
55	P-0052 (referencia)	+++	+++	+++	+++		+++
	P-0053 (referencia)	+++	+++	+++			+++
60	P-0054 (referencia)	+++	+++	+++		+++	+++
	P-0055 (referencia)	+++	+++	+++	+++		+++
65	P-0056 (referencia)	+++	+++	+++			+++

	P#	FLT3 D835Y 8pt GMean IC₅₀ (um)	FLT3_ITD 8pt: IC₅₀ (μM)	Crecimiento 3d BaF3_FLT3 ITD/D835Y: IC₅₀ (μM)	Promedio de crecimiento 3d MOLM- 14 D835Y IC₅₀ (μM)	Promedio de crecimiento MOLM-14 F691L IC₅₀ (μM)	Promedio de Crecimiento KIT 100ATP 8pt IC₅₀ (μM)
5	P-0057 (referencia)	+++	+++	+++			+++
10	P-0058 (referencia)	+++	+++	+++	+++		+++
	P-0059 (referencia)	+++	+++	+++			+++
15	P-0060 (referencia)	+++	+++	+++	+++		+++
	P-0061 (referencia)	+++	+++	+++	+++		++
	P-0062 (referencia)	+++	+++	+++	+++		++
20	P-0063 (referencia)	+++	+++	+++	+++		+++
	P-0064 (referencia)	+++	+++	+++	+++		+++
25	P-0065 (referencia)	+++					++
	P-0066 (referencia)	+++	+++				+
	P-0067 (referencia)	+++	+++	+++			+++
30	P-0068 (referencia)	+++	+++	+++			+++
	P-0069 (referencia)	+++	+++	+++			++
35	P-0070 (referencia)	+++	+++	+++	+++		+++
	P-0071 (referencia)	+++	+++	+++	+++		++
40	P-0072 (referencia)	+++	+++	+++	+++		+++
	P-0073 (referencia)	+++	+++	+++	+++		+++
	P-0074 (referencia)	+++	+++	+++			++
45	P-0075 (referencia)	+++	+++	+++	+++		
	P-0076 (referencia)	+++	+++	+++			
50	P-0077 (referencia)	+++	+++	+++	+++		
	P-0078 (Referencia)	+++	+++	+++	+++		
	P-0079 (referencia)	+++	+++	+++	+++		
55	P-0080 (referencia)	+++	+++	+++			
	P-0081 (referencia)	+++	+++	+++			
60	P-0082 (referencia)	+++	+++	+++			
	P-0083 (referencia)	+++	+++	+++			
65	P-0084 (referencia)	+++	+++	+++	+++	+++	+++

P#	FLT3 D835Y 8pt GMean IC ₅₀ (um)	FLT3_ITD 8pt: IC ₅₀ (μM)	Crecimiento 3d BaF3_FLT3 ITD/D835Y: IC ₅₀ (μM)	Promedio de crecimiento 3d MOLM- 14 D835Y IC ₅₀ (μM)	Promedio de crecimiento MOLM-14 F691L IC ₅₀ (μM)	Promedio de Crecimiento KIT 100ATP 8pt IC ₅₀ (μM)
P-0085 (referencia)	+++	+++	+++	+++	+++	+++
P-0086 (referencia)	+++	+++	+++	+++	+++	+++
P-0087 (referencia)	+++	+++	+++			+++
P-0088 (referencia)	+++	+++	+++	+++	+++	+++
P-0089 (referencia)	+	+++	+++			+
P-0090 (referencia)	+++	+++	+++	+++		+
P-0091 (referencia)	+++	+++	+++	+++		+
P-0092 (referencia)	+++	+++	+++			+
P-0093 (referencia)	+++	+++	+++	+++		+
P-0094 (referencia)	+++	+++	+++			+
P-0095 (referencia)	+++	+++	+++	+++		++
P-0096 (referencia)	+++	+++	+++	+++		++
P-0097 (referencia)	+++	+++	+++	+++		+++
P-0098 (referencia)	+++	+++	+++			+
P-0099 (referencia)	+++	+++	+++	+++		+
P-0100	+++	+++	+++	+++		++
P-0101 (referencia)	+++	+++	+++			+
P-0102 (referencia)	+++	+++	+++			+
P-0103 (referencia)	+++	+++	+++			+
P-0104 (referencia)	+++	+++	+++			+++
P-0105 (referencia)	+++	+++	+++	+++		++
P-0106 (referencia)	+++	+++	+++	+++	+++	+++
P-0107 (referencia)	+++	+++	+++	+++		+
P-0108 (referencia)			+++	+++		+
P-0109 (referencia)	+++	+++	+++	+++	+++	+
P-0110 (referencia)						++
P-0111 (referencia)	+++	+++	+++	+++	+++	
P-0112 (referencia)	+++	+++	+++	+++	+++	++

P#	FLT3 D835Y 8pt GMean IC ₅₀ (μ M)	FLT3_ITD 8pt: IC ₅₀ (μ M)	Crecimiento 3d BaF3_FLT3 ITD/D835Y: IC ₅₀ (μ M)	Promedio de crecimiento 3d MOLM- 14 D835Y IC ₅₀ (μ M)	Promedio de crecimiento MOLM-14 F691L IC ₅₀ (μ M)	Promedio de Crecimiento KIT 100ATP 8pt IC ₅₀ (μ M)
P-0113	+++	+++	+++	+++	+++	+++
P-0114 (referencia)	+++	+++	+++	+++	+++	+
P-0115 (referencia)	+++	+++	+++	+++	+++	+
P-0116 (referencia)	+++	+++	+++		+++	+++
P-0117 (referencia)	+++	+++	+++	+++		+++
P-0118	+++	+++	+++	+++	+++	+
P-0119 (referencia)	+++	+++	+++	+++		+
P-0120 (referencia)	+++	+++	+++	+++		+++
P-0121 (referencia)	+++		+++	+++		
P-0122 (referencia)	+++	+++	+++	+++	+++	
P-0123	+++	+++	+++	+++	+++	+++
P-0124 (referencia)	+++	+++	+++	+++		
P-0125 (referencia)	+++	+++	+++	+++		
P-0126	+++	+++	+++	+++		
P-0127	+++	+++	+++	+++		
P-0128 (referencia)	+++			+++	+++	
P-0129 (referencia)	+++			+++		
P-0130 (referencia)	+++	+++		+++		
P-0131 (referencia)	+++	+++		+++	+++	
P-0132 (referencia)	+++	+++		+++	+++	
P-0133 (referencia)	+++	+++		+++		
P-0134 (referencia)	+++	+++		+++	+++	
P-0135 (referencia)	+++	+++		+++		
P-0136 (referencia)	+++	+++		+++	+++	
P-0137 (referencia)	+++	+++		+++	+++	
P-0138	+++	+++		+++	+++	
P-0139 (referencia)	+++	+++		+++		
P-0140 (referencia)	+++	+++		+++	+++	
P-0141	+++	+++		+++	+++	
P-0142 (referencia)	+++	+++		+++		
P-0143 (referencia)	+++	+++		+++		

P#	FLT3 D835Y 8pt GMean IC ₅₀ (μ M)	FLT3_ITD 8pt: IC ₅₀ (μ M)	Crecimiento 3d BaF3_FLT3 ITD/D835Y: IC ₅₀ (μ M)	Promedio de crecimiento 3d MOLM- 14 D835Y IC ₅₀ (μ M)	Promedio de crecimiento MOLM-14 F691L IC ₅₀ (μ M)	Promedio de Crecimiento KIT 100ATP 8pt IC ₅₀ (μ M)
P-0144	+++	+++		+++	+++	
P-0145	+++	+++		+++	+++	
P-0146 (referencia)	+++	+++		+++	+++	
P-0147 (referencia)	+++	+++		+++	+++	
P-0148 (referencia)	+++	+++		+++		
P-0149 (referencia)	+++	+++		+++		
P-0150 (referencia)	+++	+++		+++	+++	
P-0151 (referencia)	+++	+++		+++		
P-0152	+++	+++		+++		
P-0153	+++	+++		+++	+++	
P-0154	+++	+++		+++		
P-0155	+++	+++		+++		
P-0156 (referencia)	+++	+++		+++	+++	
P-0157	+++	+++		+++	+++	
P-0158	+++	+++		+++		
P-0159	+++	+++		+++		
P-0160	+++	+++		+++	+++	
P-0161	+++	+++		+++	+++	
P-0162	+++	+++		+++	+++	
P-0163	+++	+++		+++		
P-0164	+++	+++		+++	+++	+
P-0165	+++	+++		+++	+++	
P-0166	+++	+++		+++	+++	
P-0167	+++	+++			+++	
P-0168	+++	+++		+++	+++	
P-0169	+++	+++		+++	+++	
P-0170	+++	+++		+++	+++	
P-0171	+++	+++		+++	+++	
P-0172	+++	+++		+++	+++	
P-0173	+++	+++		+++	+++	
P-0174	+++	+++		+++	+++	
P-0175	+++	+++		+++		
P-0176	+++	+++		+++	+++	
P-0177	+++	+++		+++		
P-0178	+++	+++		+++	+++	
P-0179 (referencia)	+++	+++		+++		
P-0180	+++	+++		+++	+++	
P-0181	+++	+++		+++	+++	
P-0182	+++	+++		+++	+++	
P-0183	+++	+++		+++	+++	
P-0184	+++	+++			+++	
P-0185	+++	+++			+++	
P-0186	+++	+++			+++	
P-0187	+++	+++		+++	+++	
P-0188	+++	+++		+++	+++	
P-0189	+++	+++		+++		
P-0190	+++	+++		+++	+++	

P#	FLT3 D835Y 8pt GMean IC ₅₀ (μ M)	FLT3_ITD 8pt: IC ₅₀ (μ M)	Crecimiento 3d BaF3_FLT3 ITD/D835Y: IC ₅₀ (μ M)	Promedio de crecimiento 3d MOLM- 14 D835Y IC ₅₀ (μ M)	Promedio de crecimiento MOLM-14 F691L IC ₅₀ (μ M)	Promedio de Crecimiento KIT 100ATP 8pt IC ₅₀ (μ M)
P-0191	+++	+++		+++	+++	
P-0192	+++	+++		+++	+++	
P-0193	+++	+++		+++	+++	
P-0194	+++	+++		+++	+++	
P-0195	+++	+++		+++	+++	
P-0196	+++	+++		+++	+++	
P-0197	+++	+++		+++	+++	
P-0198	+++	+++		+++		
P-0199	+++	+++		+++		
P-0200 (referencia)	+++	+++		+++		
P-0201	+++	+++		+++	+++	+
P-0202	+++	+++		+++		
P-0203	+++	+++		+++	+++	
P-0204	+++	+++		+++	+++	+
P-0205	+++	+++		+++	+++	
P-0206	+++	+++		+++	+++	
P-0207	+++			+++	+++	
P-0208	+++	+++		+++	+++	+
P-0209	+++	+++				+
P-0210	+++	+++				+
P-0211	+++	+++		+++	+++	+

Otro aspecto de esta divulgación se refiere a uno o más compuestos de la Tabla 1 o la Tabla 2 que son más del doble de potentes para FLT3 que KIT. Otro aspecto de esta divulgación se refiere a uno o más compuestos de la Tabla 1 o la Tabla 2 que son más de 3 veces más potentes para FLT3 que KIT. Otro aspecto de esta divulgación se refiere a uno o más compuestos de la Tabla 1 o la Tabla 2 que son más de 5 veces más potentes para FLT3 que KIT. Otro aspecto de esta divulgación se refiere a uno o más compuestos de la Tabla 1 o la Tabla 2 que son más de 10 veces más potentes para FLT3 que KIT. Otro aspecto de esta divulgación se refiere a uno o más compuestos de la Tabla 1 o la Tabla 2 que son más de 100 veces más potentes para FLT3 que KIT. Otro aspecto de esta divulgación se refiere a uno o más compuestos de la Tabla 1 o la Tabla 2 que son más de 1000 veces más potentes para FLT3 que KIT.

ES 2 899 581 T3

Listado de secuencias

SEQ ID NO:1 Secuencia NP_04110.2

MPALARDGGQLPLLVVFSAMIFGTITNQDLPVIKCVLINHKNNND
SSVGKSSSYPMVSESPEDLGCALRPQSSGTVYEAAAVEVDVSASITLQVLVDAPGNIS
5 CLWVFKHSSLNCQPHFDLQNRGVVSMVILKMTETQAGEYLLFIQSEATNYTILFTVSI
RNTLLYTLRRPYFRKMENQDALVCISESVPEPIVEWVLCDSQGESCKEESPAVVKKEE
10 KVLHELFGTDIRCCARNELGRECTRLFTIDLNQTPQTTLPLFLKVGEPWIRCKAVH
VNHGFGLTWELENKALEEGNYFEMSTYSTNRMTIRILFAFVSSVARNDTGYTTCSSSK
15 HPSQSALVTIVEKGFINATNSSSEDYEIDQYEEFCFSVRFKAYPQIRCTWTFSRKSFPC
EQKGLDNGYSISKFCNHKHQPGEYIFHAENDDAQFTKMFTLNIRRKPVLAEASASQA
20 SCFSDGYPLPSWTWKKCSDKSPNCTEEITEGVWNRKANRKFVGQWVSSSTLNMSEAIK
GFLVKCCAYNSLGTSCETILLNSPGPFPIQDNISFYATIGVCLLFIVVLTLLICHKY
25 KKQFRYESQLQMVQVTGSSDNEYFYVDFREYDYDLKWEFPRENLEFGKVLGSGAFGK
V
30 MNATAYGISKTGVSIQVAVKMLKEKADSSEREALMSELKMMTQLGSHENIVNLLGACT
LSGPIYLIFEYCCYGDLLNYLRSKREKFHRTWTEIFKEHNFSFYPTFQSHPNSSMPGS
35 REVQIHPDSDQISGLHGNSFHSEDEIEYENQKRLEEEEDLNVLTFEDLLCFAYQVAKG
MEFLEFKSCVHRDLAARNVLVTHGKVVKICDFGLARDIMSDSNYVVRGNARLPVKWM
A
40 PESLFEGIYTIKSDVWSYGILLWEIFSLGVNPYPGIPVDANFYKLIQNGFKMDQPFYA
TEEIYIIMQSCWAFDSRKRPSPNLTSFLGCQLADAEAMYQNVDGRVSECPHTYQNR
45 RPFSREMDLGLLSPQAQVEDS

50 SEQ ID NO:2 Secuencia NM 44119

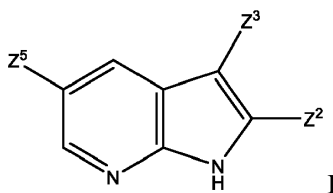
1 acctgcagcg cgaggcgcgc cgctccaggc ggcatcgag ggctgggccg gcgcggcctg
5 61 gggaccccg gctccggagg ccatgccggc gttggcgcgc gacggcggcc agctgccgct
121 gctcgttgtt tttctgcaa tgatatttg gactattaca aatcaagatc tgcctgtgat
10 181 caagtgtgtt ttaatcaatc ataagaacaa tgattcatca gtggggaagt catcatcata
241 tcccatggta tcagaatccc cggaagacct cgggtgtgcg ttgagacccc agagctcagg
15 301 gacagtgtac gaagctgccg ctgtggaagt ggatgtatct gttccatca cactgcaagt
361 gctggtcgac gccccaggga acatttctg tctctgggtc ttaagcaca gctccctgaa
20 421 ttgccagcca catittgatt tacaaaacag aggagtgtt tccatgttca tttgaaaat
481 gacagaaacc caagctggag aatacctact tttattcag agtgaagcta ccaattacac
25 541 aatattgttt acagtgagta taagaaatac cctgctttac acattaagaa gaccttactt
601 tagaaaaatg gaaaaccagg acgccctggt ctgcatatct gagagcgttc cagagccgat
30 661 cgtggaatgg gtgctttgcg attcacaggg ggaaagctgt aaagaagaaa gtccagctgt
721 tgttaaaaag gaggaaaaag tgcttcatga attatttggg acggacataa ggtgctgtgc
35 781 cagaaatgaa ctgggcaggg aatgcaccag gctgttcaca atagatctaa atcaaactcc
841 tcagaccaca ttgccacaat tatttcttaa agtaggggaa ccttatgga taaggtgcaa
40 901 agctgttcat gtgaaccatg gattcgggct cacctgggaa ttagaaaaca aagcactcga
961 ggagggaac tactttgaga tgagtaccta tcaacaaac agaactatga tacggattct
45 1021 gtttgccttt gtatcatcag tggcaagaaa cgacaccgga tactacactt gtctctcttc
1081 aaagcatccc agtcaatcag ctttgggttac catcgtagaa aagggaattt taaatgctac
50 1141 caattcaagt gaagattatg aaattgacca atatgaagag tttgtttt ctgtcaggtt
1201 taaagcctac ccacaaatca gatgtacgtg gaccttctct cgaaaatcat ttctttgtga
55 1261 gcaaaagggt cttgataacg gatacagcat atccaagttt tgcaatcata agcaccagcc
1321 aggagaatat atattccatg cagaaaatga tgatgcccaa ttaccacaaa tttcacgct
60 1381 gaataaaga aggaacctc aagtgtctgc agaagcatcg gcaagtcagg cgtcctgttt
1441 ctcggtatgga taccattac catcttggac ctggaagaag tgttcagaca agtctcccaa
65

1501 ctgcacagaa gagatcacag aaggagtctg gaatagaaag gctaacagaa aagtgtttgg
 1561 acagtgggtg tegagcagta ctctaaacat gagtgaagcc ataaaagggt tectgggtcaa
 5 1621 gtgctgtgca tacaattccc ttggcacatc ttgtgagacg atccttttaa actctccagg
 1681 ccccttccct ttcatccaag acaacatctc attctatgca acaattggtg ttgtctcct
 10 1741 cttcattgtc gttttaaccc tgctaattg tcacaagtac aaaaagcaat ttaggtatga
 1801 aagccagcta cagatggtac aggtgaccgg ctctcagat aatgagtact tctacgttga
 15 1861 ttccagagaa tatgaatatg atctcaaatg ggagtttcca agagaaaatt tagagtttgg
 1921 gaaggtacta ggatcagggtg cttttggaaa agtgaatgaac gcaacagctt atggaattag
 20 1981 caaacagga gtctcaatcc aggttgccgt caaatgctg aaagaaaaag cagacagctc
 2041 tgaaagagag gcactcatgt cagaactcaa gatgatgacc cagctgggaa gccacagaaa
 25 2101 tattgtgaac ctgctggggg cgtgcacact gtcaggacca atttacttga ttttgaata
 2161 ctgttgctat ggtgatcttc tcaactatct aagaagtaaa agagaaaaat ttacaggac
 30 2221 ttggacagag attttcaagg aacacaattt cagtttttac cccacttcc aatcacatcc
 2281 aaattccagc atgcctggtt caagagaagt tcagatacac ccgactcgg atcaaatctc
 35 2341 agggcttcat gggaattcat ttactctga agatgaaatt gaatatgaaa accaaaaaag
 2401 gctggaagaa gaggaggact tgaatgtgct tacatttgaa gatcttctt gctttgcata
 40 2461 tcaagttgcc aaaggaatgg aatttctgga atttaagtgc tgtgttcaca gagacctggc
 2521 cgccaggaac gtgcttgta cccacgggaa agtgggtgaag atatgtgact ttggattggc
 45 2581 tcgagatatc atgagtgaat ccaactatgt tgcaggggc aatgcccgc tgcctgtaaa
 2641 atggatggcc ccgaaagcc tgttgaagg catctacacc attagagtg atgtctggc
 50 2701 atatggaata ttactgtggg aaatctctc acttggtgtg aatccttacc ctggcattcc
 2761 ggttgatgct aactctaca aactgattca aaatggattt aaaatggatc agccatttta
 55 2821 tgctacagaa gaaatataca ttataatgca atcctgctgg gcttttgact caaggaaacg
 2881 gccatccttc cctaatttga ctctgtttt aggatgtcag ctggcagatg cagaagaagc
 60 2941 gatgtatcag aatgtggatg gccgtgttc ggaatgtcct cacacctacc aaaacaggcg
 3001 acctttcagc agagagatgg atttggggct actctctccg caggctcagg tcgaagattc
 65 3061 gtagaggaac aatttagttt taaggacttc atccctccac ctatccctaa caggctgtag

3121 attaccaaaa caagattaat ttcatcacta aaagaaaatc tattatcaac tgctgcttca
5 3181 ccagactttt ctctagaagc tgtctgcgtt tactcttggt ttcaaaggga cttttgtaaa
3241 atcaaatcat cctgtcaciaa ggcaggagga gctgataatg aactttattg gagcattgat
10 3301 ctgcatccaa ggccttctca ggctggcttg agtgaattgt gtacctgaag tacagtatat
3361 tcttgtaa atacataaaaca aaagcatttt gctaaggaga agctaatatg attttttaag
3421 tctatgtttt aaaataatat gttaaatttt cagctattta gtgatatatt ttatgggtgg
20 3481 gaataaaatt tctactacag aattgcccat tattgaattt ttacatggt ataattaggg
3541 caagtcttaa ctggagtca cgaaccccct gaaattgtgc acctatagcc acctacacat
25 3601 tccttccaga gcacgtgtgc tttacccca agatacaagg aatgtgtagg cagctatggt
30 3661 tgcacagcc taagatttct gcaacaacag ggggtgtatt gggggaagtt tataatgaat
3721 aggtgttcta ccataaagag taatacatca cctagacact ttggcggcct tcccagactc
35 3781 agggccagtc agaagtaaca tggaggatta gtattttcaa taaagttact ctgtcccca
40 3841 caaaaaaa

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula I:

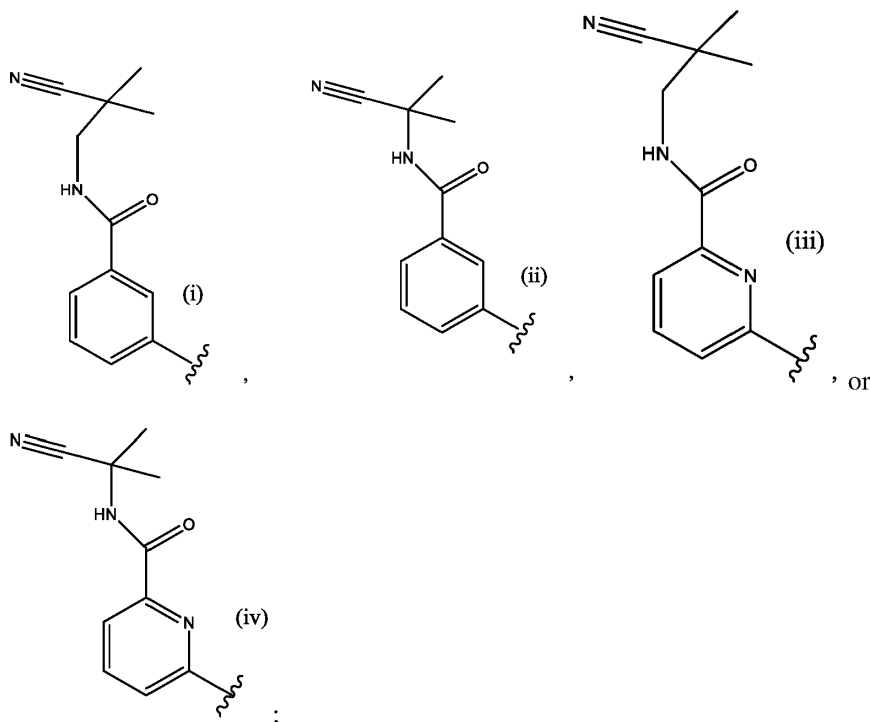


o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z^2 es alquilino C_{2-10} opcionalmente sustituido con R^b , arilo C_{6-14} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{3-10} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, heterocicloalqueno de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada arilo C_{6-14} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{3-10} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros, heterocicloalqueno de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^1 ;

Z^3 es hidrógeno o halo;

Z^5 es:



cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , $-C(O)-$ cicloalquilo C_{3-10} , $-C(O)-$ alquilo C_{1-6} , ciano, ciano-alquilo C_{1-6} , ciano-cicloalquilo C_{3-10} , ciano-cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , hidroxilo-alquilo C_{1-6} , halo, halo-alquilo C_{1-6} , oxo, arilo C_{6-14} , arilo C_{6-14} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilsulfonilo C_{3-10} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilcarbonilamino C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilsulfonilamino C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 R^a , heterocicloalquilo de 3-12 miembros-alquilo C_{1-6} , $-NR^6R^7$, -alquileo $C_{1-6}-NR^6R^7$, $-C(O)O-$ alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R^d groups, o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R^e ;

R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , cicloalquilamino de 5-7 miembros o cicloalquilo C_{3-10} , en donde cada uno de alquilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , cicloalquilamino de 5-7 miembros y cicloalquilo C_{3-10} están opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos G ;

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 grupos G ;

o R^6 y R^7 , junto con el átomo de N al que están unidos, se unen para formar un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde 1-2 átomos de carbono del resto heterocicloalquilo o heteroarilo están sustituidos con 1-2 grupos G ;

cada G es independientemente alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, amino, $-NH-$ alquilo C_{1-6} , $-N$ (alquilo C_{1-6})₂, (alquileo C_{1-6})- $N(H)-$ alquilo C_{1-6} , $-(alquileo C_{1-6})-$ amino, $-CN$, $-C(O)-$ alquilo C_{1-6} , $-C(O)-O-$ alquilo C_{1-6} ,

-CO₂H, -C(O)-N(H)-alquilo C₁₋₆, oxo, -N(H)-C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(=NH)-NH₂, -OH, -N(H)-C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -N(H)-C(O)-N(H)-alquilo C₁₋₆, -N(H)-S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, -N(H)-cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros,

cada R^a es independientemente alquilo C₁₋₆, oxo, halo o hidroxi;

R^b es halo, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo de 5-10 miembros, -NR⁶R⁷ o hidroxi;

cada R^d es independientemente alquilo C₁₋₆, halo, oxo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, hidroxi alquilo C₁₋₆ o hidroxi; y

cada R^e es independientemente alquilo C₁₋₆, halo o hidroxi;

siempre que cuando G es cicloalquilo C₃₋₁₀, Z² es alquinilo opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₆, -NR⁶R⁷ o hidroxi.

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

Z² es etinileno opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ cicloalquilo, arilo C₆₋₁₄, -alquilenos C₁₋₆-NR⁶R⁷ o hidroxi-alquilenos C₁₋₆; o

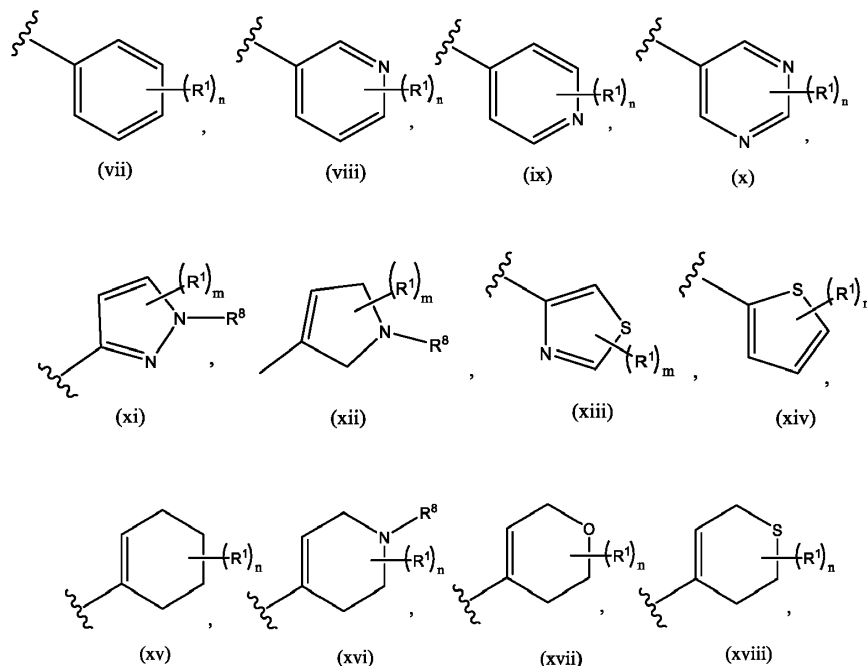
Z² es fenilo, ciclohexanilo, ciclohexenilo, pirazolilo, pirimidinilo, tiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, dihidropiranilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridilo, dihidrotiopiranilo, óxido de dihidrotiopiranilo o dióxido de dihidrotiopiranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R¹;

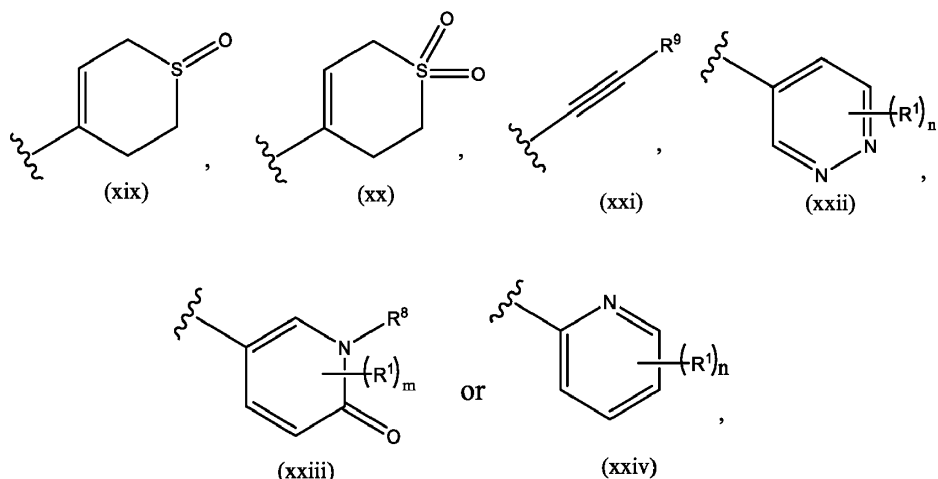
R¹ es hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₁₀, -C(O)-cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₁₋₆, ciano, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo, halo-alquilo C₁₋₆, oxo, fenilo, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, heterocicloalquilo de 3-12 miembros-alquilo C₁₋₆, -alquilenos C₁₋₆-NR⁶R⁷, -C(O)O-alquilo C₁₋₆ o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R^e;

cada G es independientemente alquilo C₁₋₆, halo, amino, -NH-alquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -(alquilenos C₁₋₆)-N(H)-alquilo C₁₋₆, -CN, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-N(H)-alquilo C₁₋₆, -N(H)-C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(=NH)-NH₂, -N(H)-C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -N(H)-C(O)-N(H)-alquilo C₁₋₆, -N(H)-S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -N(H)-cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, siempre que cuando G es cicloalquilo C₃₋₆, Z² está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -alquilenos C₁₋₆-NR⁶R⁷ o hidroxi-alquilenos C₁₋₆; y

cada R^a es independientemente oxo, halo o hidroxi.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde Z² es:





en donde

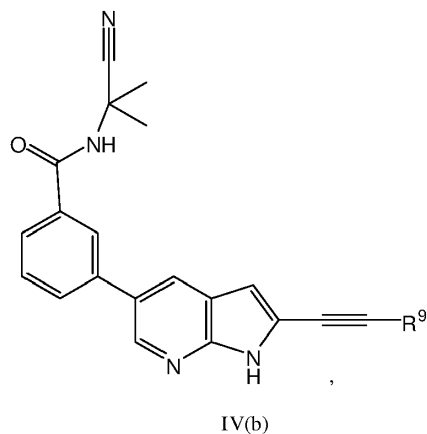
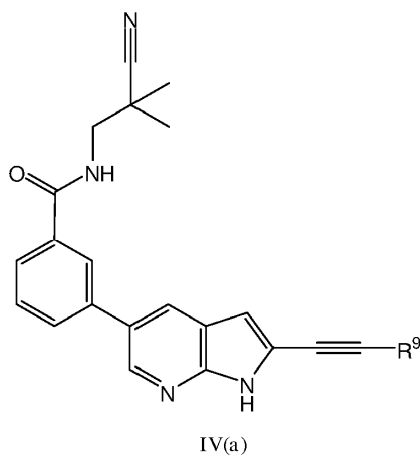
m es 0-2;

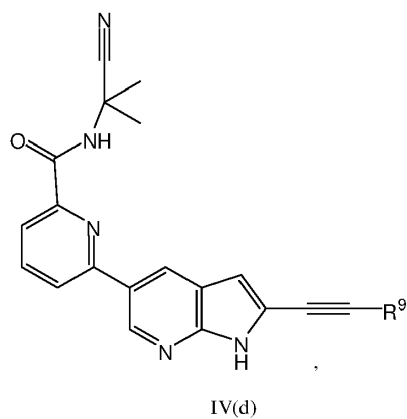
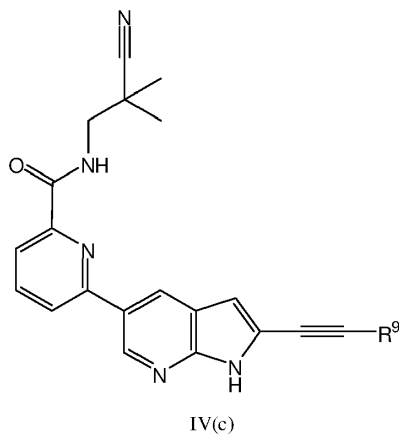
n es 0-3;

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)-cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆; y

R⁹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄, alquilenos C₁₋₆-NR⁶R⁷, hidroxi-alquilenos C₁₋₆ o hidroxi.

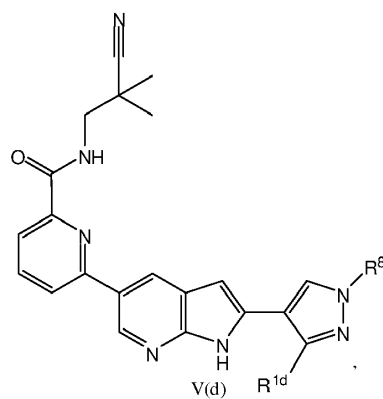
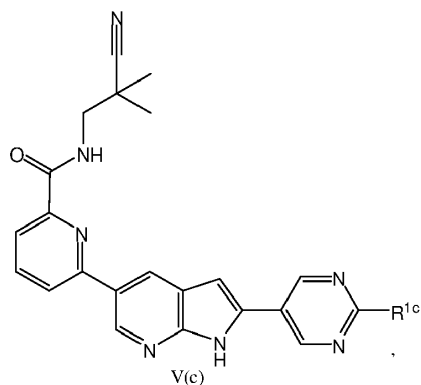
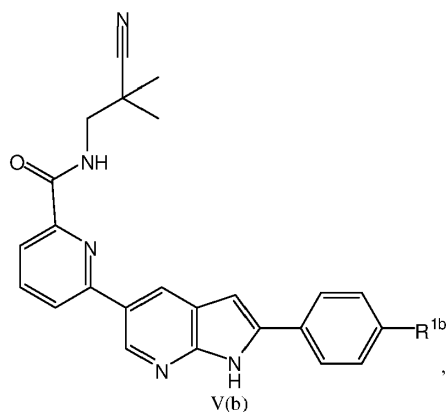
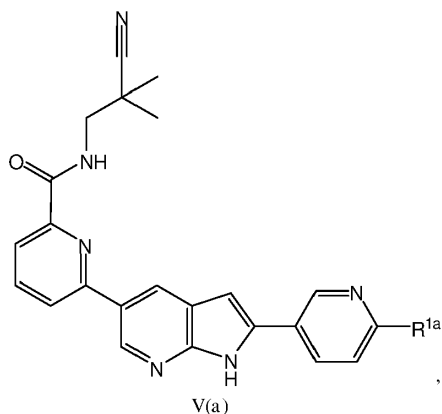
4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R¹ es alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, alquilenos C₁₋₃-CN, ciano, -(alquilenos C₁₋₃)-alcoxi C₁₋₃, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, -C(O)-cicloalquilo C₃₋₆.
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R¹ es -CH₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, ciclopropilo, -alquilenos C₁₋₃-CN, ciano, metoxi-(alquilenos C₁₋₃)-, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidrofurano o -C(O)-ciclopropilo.
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene una de las siguientes fórmulas:

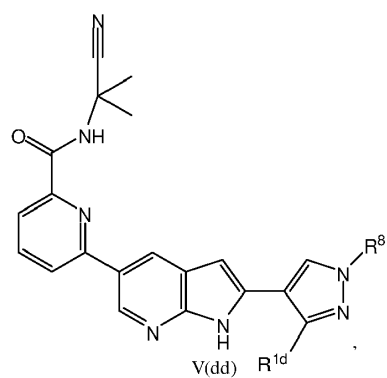
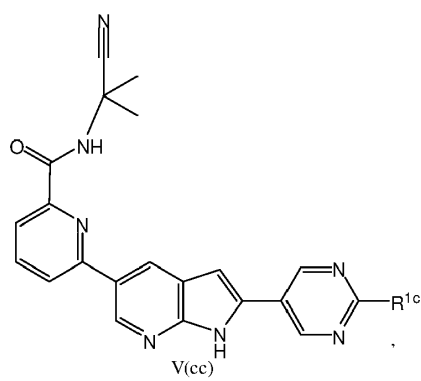
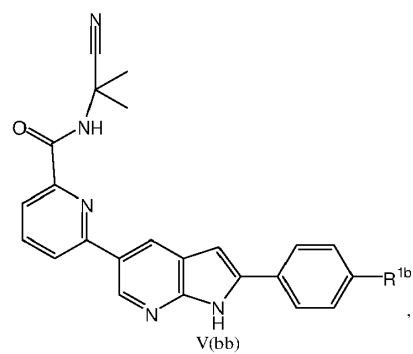
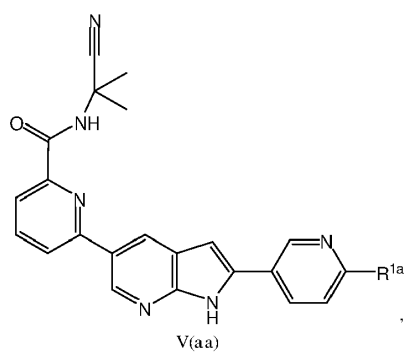
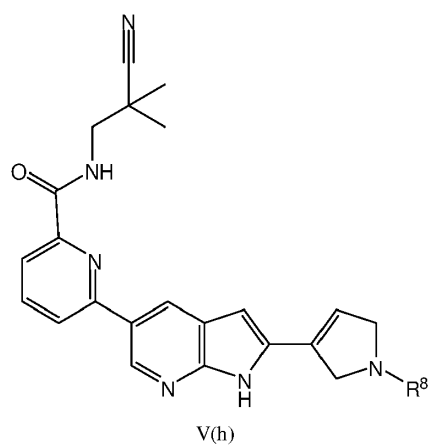
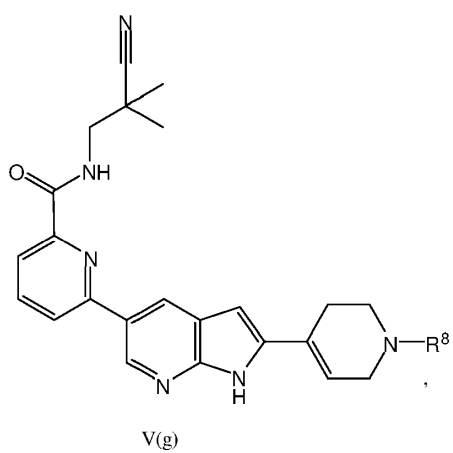
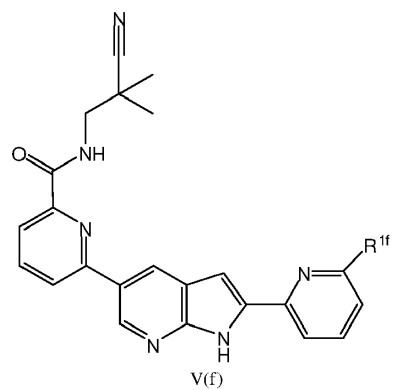
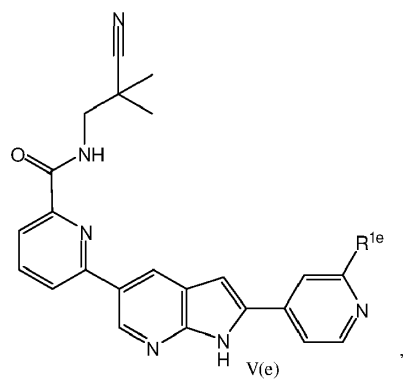


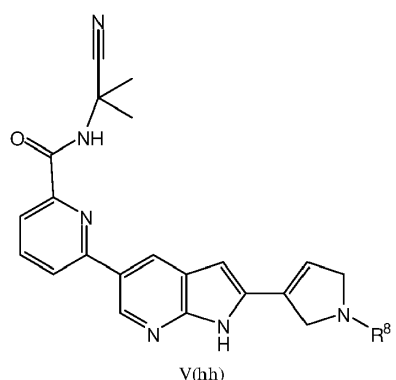
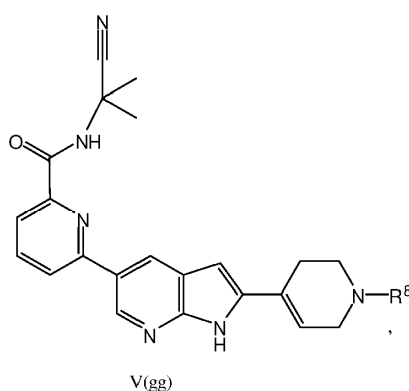
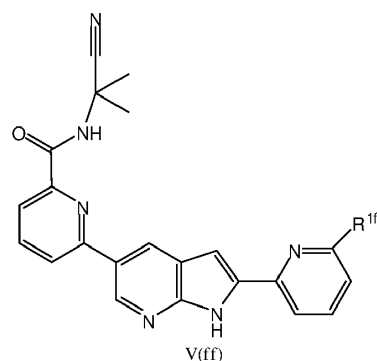
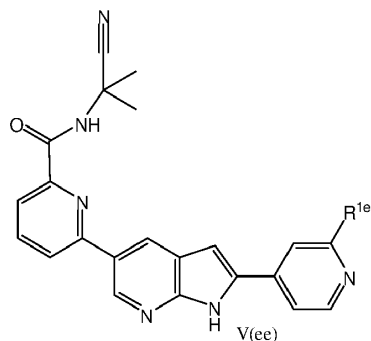


o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^9 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, $-(\text{alquileo } C_{1-6})-NR^6R^7$ o hidroxi-alquileo C_{1-4} .

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 que tiene una de las siguientes fórmulas:







o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} y R^{1f} son como se define como R^1 en cualquier una de las reivindicaciones 1-5.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde:

R^{1a} es hidrógeno, ciclopropilo, $-\text{OC}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$, morfolinilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$ o F ;
 R^{1b} es hidrógeno, F , ciano, ciclopropilo o cianociclopropilo;
 R^{1c} es hidrógeno, ciclopropilo, metoxi, $-\text{OC}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$, pirrolidinilo, etoxi, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ o $-\text{CHF}_2$;
 R^{1d} es hidrógeno o $-\text{CH}_3$;
 R^{1e} es hidrógeno, metoxi, ciclopropilo, morfolinilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_3$, pirrolidinilo o F ;
 R^{1f} es hidrógeno o ciclopropilo; y
 R^8 es hidrógeno, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, ciclopropilo, $-\text{C}(\text{O})\text{ciclopropilo}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -fenilo, $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -morfolinilo, $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -tetrahydrofurano, $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -piperidinilo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ o $-\text{CHF}_2$.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde G es amino, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{N}(\text{H})$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, $-\text{N}(\text{H})$ -cicloalquilo C_3-6 , $-\text{alcoxi } \text{C}_{1-6}$, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-6} o $-\text{alquilenilo } \text{C}_{1-3}$ - $\text{N}(\text{H})$ -alquilo C_{1-3} .

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde G es amino, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-4} , $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})$ -alquilo C_{1-4} , $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})$ -alquilo C_{1-4} , $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo C_{1-3} , $-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, alquilo C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, flúor, $-\text{N}(\text{H})$ -cicloalquilo C_3-6 , $-\text{alcoxi } \text{C}_{1-3}$, morfolinilo, imidazolilo, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-3} o $-\text{alquilenilo } \text{C}_{1-2}$ - $\text{N}(\text{H})-\text{CH}_3$.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^a es oxo, fluoro, cloro o hidroxilo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene una de los siguientes compuestos:

	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carboxamida;	P-0100
	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0113
5	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carboxamida;	P-0118
	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-(ciclohexen-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0123
	6-(3-bromo-2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-N-(2-ciano-2-metilpropil)piridin-2-carboxamida;	P-0126
	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-(3-yodo-2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carboxamida;	P-0127
10	6-(3-cloro-2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-N-(2-ciano-2-metilpropil)piridin-2-carboxamida;	P-0138
	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)-2,5-dihidropirrol-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0141
	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0144
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0145
15	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-(2-ciclopropil-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0152
	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-[1-(difluorometil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0153
	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-(2-metoxi-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0154
20	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-(1-metil-6-oxo-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0155
	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0157
	3-[3-cloro-2-(2-ciclopropil-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-N-(2-ciano-2-metil-propil)benzamida;	P-0158
25	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0159
	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-(1,1-dioxo-3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0160
	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-(1-oxo-3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0161
30	N-(2-ciano-2-metil-propil)-6-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0162
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(6-metilpiridazin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0163
35	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[1-(difluorometil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0164
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(1-ciclopropilpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0165
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0166
40	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-(2-tiazol-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carboxamida;	P-0167
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(6-ciclopropil-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0168
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-isopropil-4-metil-tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0169
45	6-[2-[1-(2-cianoetil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-N-(1-ciano-1-metil-etil)piridin-2-carboxamida;	P-0170
	6-[2-(1-bencilpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-N-(1-ciano-1-metil-etil)piridin-2-carboxamida;	P-0171
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0172
50	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(1-tetrahidrofuran-3-ilpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0173
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[1-(2-morfolinoetil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0174
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-(2-etinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carboxamida;	P-0175
55	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-feniletinil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0176
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[2-(3-metilimidazol-4-il)etinil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0177
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(1-isopropil-3-metil-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0178
60	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0180
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0181
65	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[1,2,3,6-(tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0182
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0183

5	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0184
	6-[3-cloro-2-[1-(difluorometil)pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-N-(1-ciano-1-metil-etil)piridin-2-carboxamida;	P-0185
10	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(1,1-dioxo-3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0186
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0187
15	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(1-ciclopropilsulfonil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0188
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(4-ciclopropilfenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0189
20	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(6-isopropoxi-3-piridil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0190
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-isopropoxipirimidin-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0191
25	6-[3-cloro-2-(1-isopropil-3-metil-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-N-(1-ciano-1-metil-etil)piridin-2-carboxamida;	P-0192
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0193
30	6-[2-[4-(1-cianociclopropil)fenil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-N-(1-ciano-1-metil-etil)piridin-2-carboxamida;	P-0194
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-(2-pirimidin-5-il-1H-pirrolol[2,3-b]pirimidin-5-il)piridin-2-carboxamida;	P-0195
35	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0196
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(6-morfolino-3-piridil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0197
40	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-morfolinopinmidm-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0198
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[3-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)fenil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0199
45	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0201
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0202
50	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-etoxipirimidin-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0203
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0204
55	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-etilpirimidin-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0205
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-propoxipirimidin-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0206
60	6-[3-cloro-2-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-N-(1-ciano-1-metil-etil)piridin-2-carboxamida;	P-0207
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(6-fluoro-3-piridil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0208
65	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-fluoro-4-piridil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0209
	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-(2-metil-4-piridil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0210
70	N-(1-ciano-1-metil-etil)-6-[2-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)pirimidin-5-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-carboxamida;	P-0211
	N-(2-cianopropan-2-il)-6-(2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)picolinamida;	P-0212
75	N-(2-cianopropan-2-il)-6-(2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)picolinamida;	P-0213
	N-(2-cianopropan-2-il)-6-(2-(1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)picolinamida;	P-0214
80	N-(2-cianopropan-2-il)-6-(2-(1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)picolinamida;	P-0215

o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un portador farmacéuticamente aceptable.
14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende además un segundo agente farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en un agente antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador y un agente inmunosupresor.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el segundo agente farmacéutico es i) un agente alquilante seleccionado de adozelesina, altretamina, bizelesina, busulfán, carboplatino, carbocuna, 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 seleccionado de bleomicina, dactinomomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, menogaril, mitomicina, mitoxantrona, neocarzinostatina, pentostatina y plicamicina; un antimetabolito seleccionado del grupo que consiste en azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, citaraxel, decitabina, floxuridina, fludarabina, 5-fluorouracilo, florafur, gemcitabina, hidroxiurea, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, raltitrexed, tioguanina y trimetrexato; iii) un agente de terapia con anticuerpos seleccionado de alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, galiximab, gemtuzumab, panitumumab, pembrolizumab, pertuzumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab e ibritumomab tiuxetán 90 Y; una hormona o antagonista hormonal seleccionado del grupo que consiste en anastrozol, andrógenos, buserelina, dietilestilbestrol, exemestano, flutamida, fulvestrant, goserelina, idoxifeno, letrozol, leuprolida, magestrol, raloxifeno, tamoxifeno y toremifeno; iv) un taxano seleccionado de DJ-927, docetaxel, TPI 287, paclitaxel y DHA-paclitaxel; v) un retinoide seleccionado de alitretinoína, bexaroteno, fenretinida, isotretinoína y tretinoína; vi) un alcaloide seleccionado de etopósido, homoharringtonina, tenipósido, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina; vii) un agente antiangiogénico seleccionado de AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-metoxiestradiol, lenalidomida y talidomida; viii) un inhibidor de la topoisomerasa seleccionado de amsacrina, edotecarina, exatecán, irinotecán, SN-38 (7-etil-10-hidroxi-camptotecina), rubitecán, topotecán y 9-aminocamptotecina; ix) un inhibidor de quinasa seleccionado 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; x) un inhibidor de la transducción de señales dirigido seleccionado de bortezomib, geldanamycin y rapamicina; xi) un modificador de la respuesta biológica seleccionado de imiquimod, interferón-alfa e interleucina-2; xii) un inhibidor de IDO; y xiii) un agente quimioterapéutico seleccionado de 3-AP (3-amino-2-carboxialdehído tiosemicarbazona), altrasentán, aminoglutetimida, anagrelida, asparaginasa, briostatina-1, cilengitida, elesclomol, mesilato de eribulina (E7389), ixabepilona, lonidamina, masoprocol, mitoguanazona, oblimersen, 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 y un inhibidor de aromatasa (anastrozol letrozol exemestano); xiii) un inhibidor de Mek; xiv) un inhibidor de la tirosina quinasa; o xv) un inhibidor de EGFR.
16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal, un solvato, un análogo deuterado, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13-15 para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, una afección inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria o cáncer.
17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal, un solvato, un análogo deuterado, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13-15 para su uso en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda, 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, HIV, demencia de tipo binswanger, demencia con cuerpos de Lewy, prosencefalia, microencefalia, 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, pseudodemencia, 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 laríngeo, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, mesotelioma, cáncer de páncreas, cáncer rectal, cáncer renal, carcinoma de células escamosas, linfoma de células T, cáncer de tiroides, leucemia monocítica, feocromocitoma, tumores malignos de células de nervios periféricos, tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST), neurofibromas cutáneos y plexiformes, tumor leiomiadenomatoide, fibromas, fibromas uterinos, leiomiomas, cáncer papilar de tiroides, cáncer anaplásico de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer folicular de tiroides, carcinoma de células de hurtle, cáncer tiroideo, ascitis, ascitis maligna, mesotelioma, tumores de glándulas salivales, carcinoma mucoepidermoide de la glándula salival, carcinoma de células acínicas de la glándula salival, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores que causan 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 o crecimiento tumoral paracrino.
18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal, un solvato, un análogo deuterado, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13-15 para su uso en el tratamiento de trastornos de almacenamiento lisosómico seleccionados del grupo que consiste en mucopolidosis, alfa-manosidosis; aspartilglucosaminuria; enfermedad de Batten; beta-manosidosis; cistinosis; enfermedad de

- 5 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;
- 10 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 pseudo-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.
- 15 19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal, un solvato, un análogo deuterado, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13-15 para su uso en el tratamiento de fibrosis, enfermedad cardiovascular o cáncer.