

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 947 636**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/535** (2006.01)

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2017 PCT/US2017/022564**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.09.2017 WO17161028**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2017 E 17767462 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2023 EP 3429591**

54 Título: **Derivados de tieno[2,3-d]pirimidina sustituida como inhibidores de menina-MLL y métodos de uso**

30 Prioridad:

**16.03.2016 US 201662309372 P**

**10.05.2016 US 201662334369 P**

**07.12.2016 US 201662431389 P**

**16.01.2017 US 201762446640 P**

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

**14.08.2023**

73 Titular/es:

**KURA ONCOLOGY, INC. (50.0%)  
12730 High Bluff Drive, Suite 400  
San Diego, CA 92130, US y  
THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF  
MICHIGAN (50.0%)**

72 Inventor/es:

**WU, TAO;  
LI, LIANSHENG;  
WANG, YI;  
REN, PINGDA;  
GREMBECKA, JOLANTA;  
CIERPICKI, TOMASZ;  
KLOSSOWSKI, SZYMON;  
POLLOCK, JONATHAN y  
BORKIN, DMITRY**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 947 636 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

Derivados de tieno[2,3-d]pirimidina sustituida como inhibidores de menina-MLL y métodos de uso

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a compuestos que son útiles en la inhibición de interacciones entre la menina y otra proteína, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y a los compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por menina y otra proteína.

10

**Antecedentes**

La proteína de leucemia de linaje mixto (MLL, por sus sigla en inglés) es una histona metiltransferasa crítica para la regulación epigenética de la transcripción génica. Muchas leucemias agudas, incluyendo la leucemia mieloblástica aguda (LMA), la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y la leucemia de linaje mixto (MLL, por sus siglas en inglés), se caracterizan por la presencia de proteínas de fusión quiméricas MLL que son resultado de translocaciones cromosómicas del gen *MLL* ubicado en el cromosoma 11, banda q23 (11q23). Las proteínas de fusión quiméricas MLL conservan aproximadamente 1400 aminoácidos del extremo N de MLL, pero se fusionan con una de aproximadamente 80 proteínas compañeras (por ejemplo, AF4, AF9, ENL, AF10, ELL, AF6, AF1p, GAS7). Las proteínas de fusión MLL carecen de la actividad histona metiltransferasa original del extremo C de MLL y adquieren la capacidad de regular la transcripción de numerosos oncogenes, incluyendo *HOX* y *MEIS1*, dando como resultado una proliferación celular aumentada y una diferenciación celular disminuida, conduciendo en última instancia a la leucemogénesis.

15

20

25

30

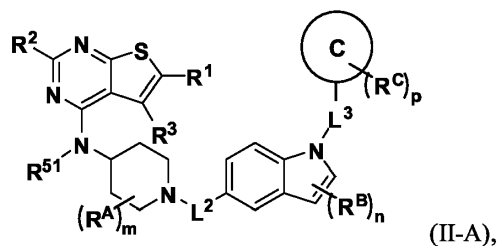
La proteína menina, que está codificado por el gen de la Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN, por sus siglas en inglés), es una proteína nuclear de expresión ubicua que participa en interacciones con proteínas de procesamiento y reparación del ADN, proteínas modificadoras de la cromatina y numerosos factores de transcripción (Agarwal, *et al.*; Horm Metab Res, 2005, 37(6): 369-374). La asociación de menina con el extremo N de las proteínas de fusión MLL es necesaria para la actividad oncogénica observada de las proteínas de fusión MLL. Se ha demostrado que esta asociación constitutivamente regula positivamente la expresión de los oncogenes *HOX* y *MEIS1* y altera la proliferación y diferenciación de células hematopoyéticas conduciendo al desarrollo de leucemia. Puesto que se ha demostrado que la menina actúa como un cofactor oncogénico general en las leucemias relacionadas con MLL, la interacción entre la menina y las proteínas de fusión MLL y MLL representa una diana quimioterápica potencial.

35

Los pacientes, especialmente los niños, con leucemias que albergan translocaciones cromosómicas del gen de MLL tienen un pronóstico desalentador, con una tasa de supervivencia a los cinco años inferior al 40 % (Slany; Haematologica, 2009, 94(7): 984-993). Se necesita urgentemente una estrategia terapéutica novedosa para tratar estas leucemias. Los inhibidores de moléculas pequeñas que bloquean la interacción menina-MLL son, por lo tanto, dianas valiosas para el tratamiento de enfermedades que implican las proteínas de fusión MLL.

40 **Sumario de la invención**

En un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (II-A):



45

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

C se selecciona de piperidinilo y piperazinilo;

L<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-;

50 L<sup>3</sup> es -CH<sub>2</sub>CH(R<sup>56</sup>)-, y R<sup>56</sup> es metilo;

R<sup>1</sup> es haloalquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona de halógeno, -OR<sup>52</sup>, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquil C<sub>1-3</sub>-OR<sup>52</sup>, alquil C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-3</sub> y alquinilo C<sub>2-3</sub>;

R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, -OH, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -C(O)OR<sup>52</sup>, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>;

55 R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición de hidrógeno, -CN, -OR<sup>52</sup>, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)R<sup>52</sup>, -C(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)R<sup>52</sup>, -C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, =O, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub> y alquinilo C<sub>2-10</sub>;

R<sup>C</sup> se selecciona de -C(O)R<sup>52</sup>, -S(=O)R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, =O,

alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, o dos grupos R<sup>C</sup> unidos a diferentes átomos pueden formar juntos un puente de C<sub>1-3</sub>;

m y p son cada uno independientemente un número entero de 0 a 6;

n es un número entero de 1 a 4;

5 R<sup>51</sup> se selecciona de hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>;

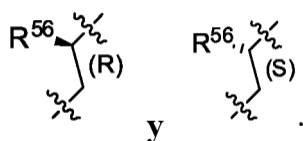
R<sup>52</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno; y alquilo C<sub>1-20</sub>, alquenilo C<sub>2-20</sub>, alquinilo C<sub>2-20</sub>, heteroalquilo de 1 a 6 miembros, carbociclo C<sub>3-12</sub> y heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, =O, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, carbociclo C<sub>3-12</sub> o heterociclo de 3 a 6 miembros; y

10 R<sup>53</sup> y R<sup>54</sup> se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo.

En algunas realizaciones, m es 0 y n es un número entero de 1 a 3.

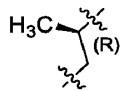
En algunas realizaciones, L<sup>3</sup> se selecciona de

15



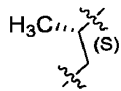
En algunas realizaciones, L<sup>3</sup> es

20

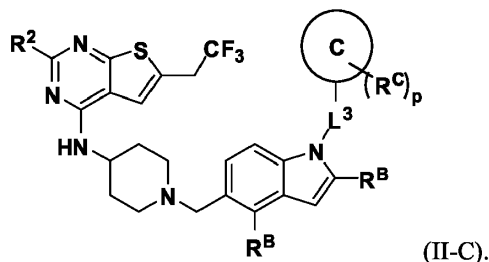


En algunas realizaciones, L<sup>3</sup> es

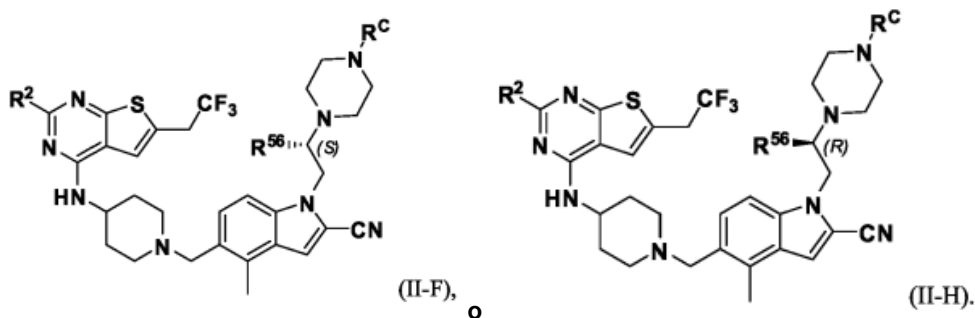
25



En algunas realizaciones, el compuesto tiene la estructura de Fórmula (II-C):

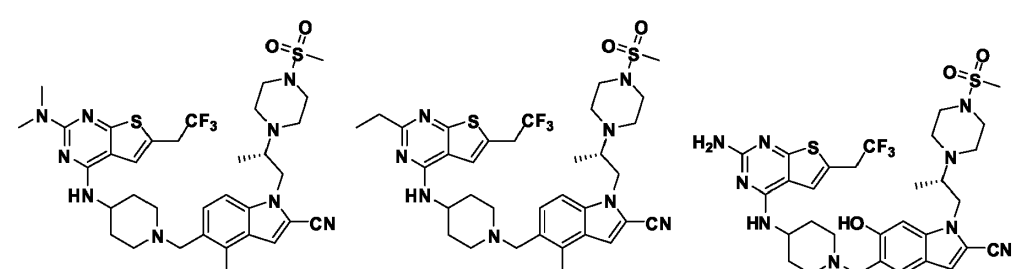
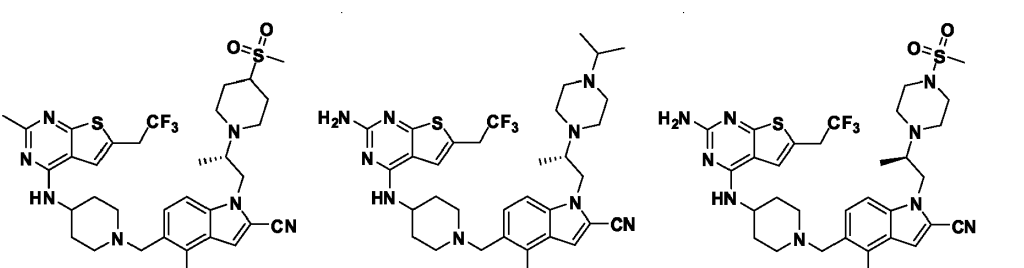
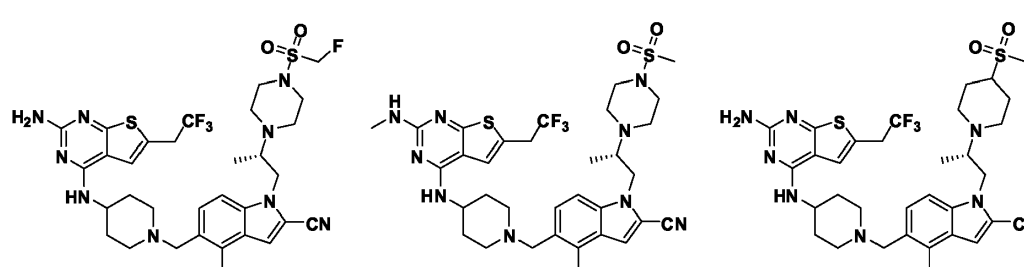
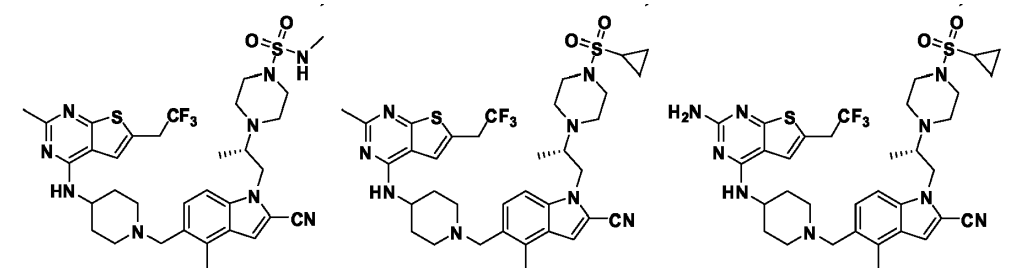
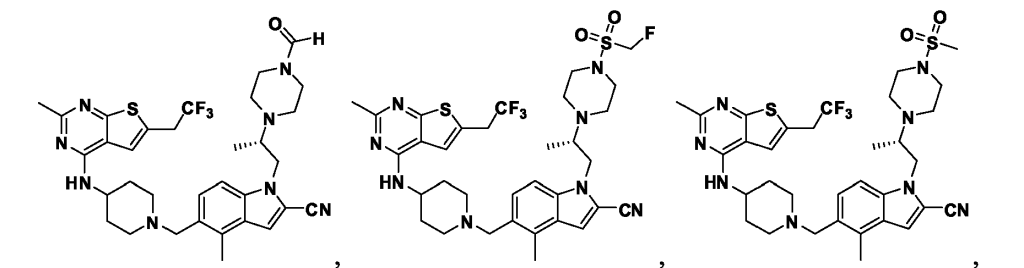
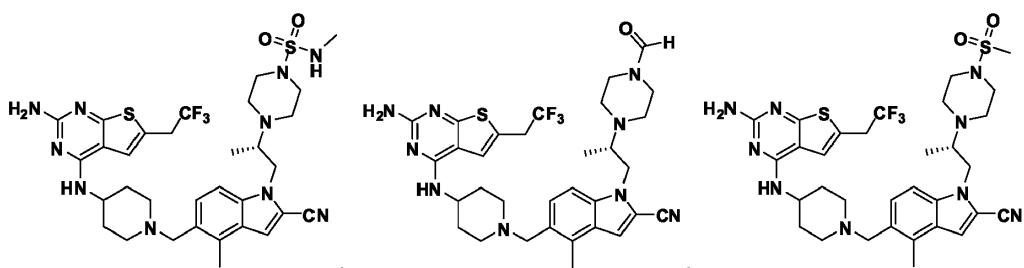


30 En algunas realizaciones, el compuesto tiene la estructura de Fórmula (II-F) o (II-H):



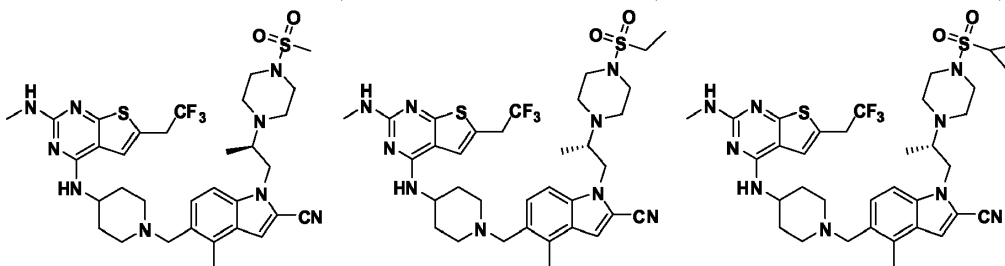
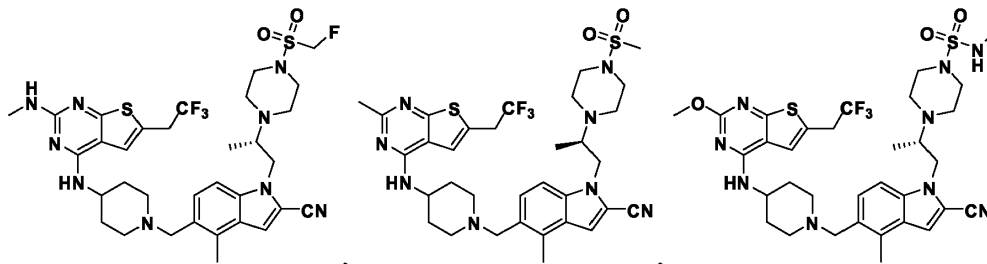
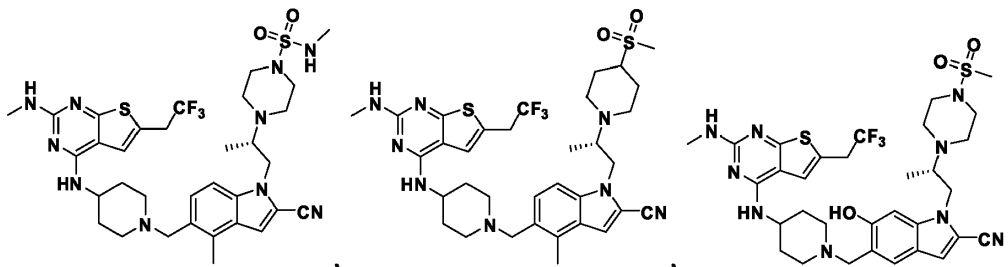
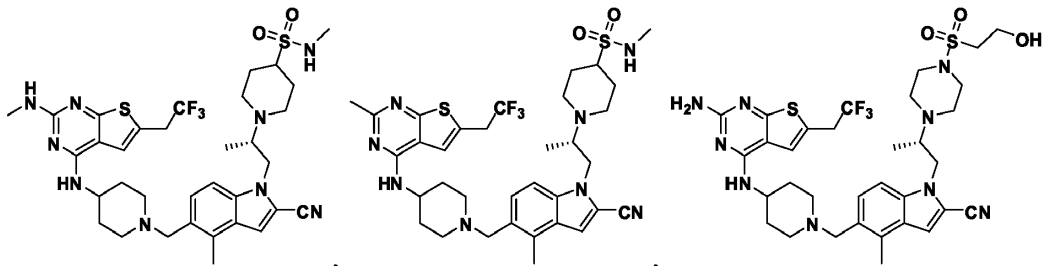
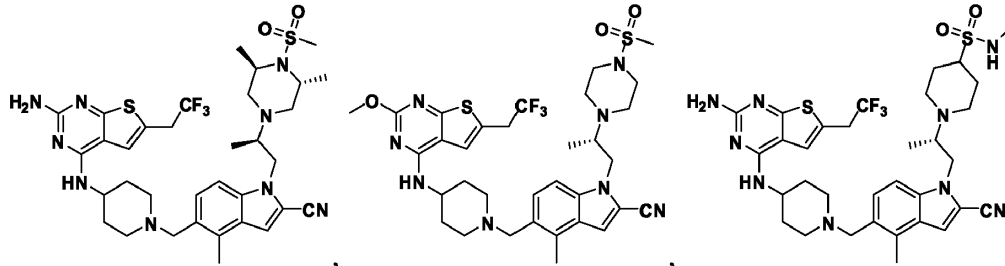
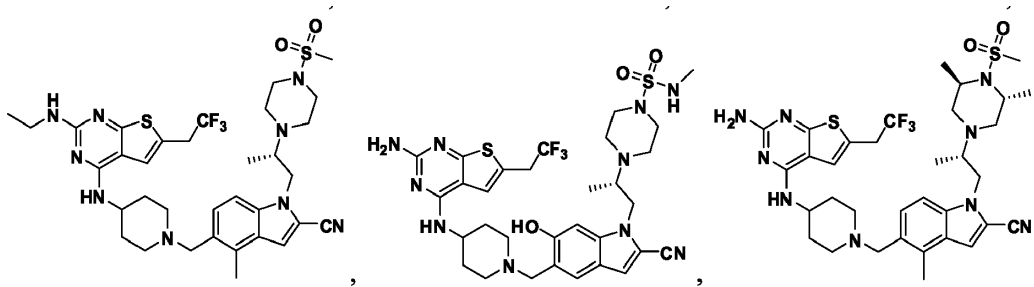
35

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de el grupo que consiste en:



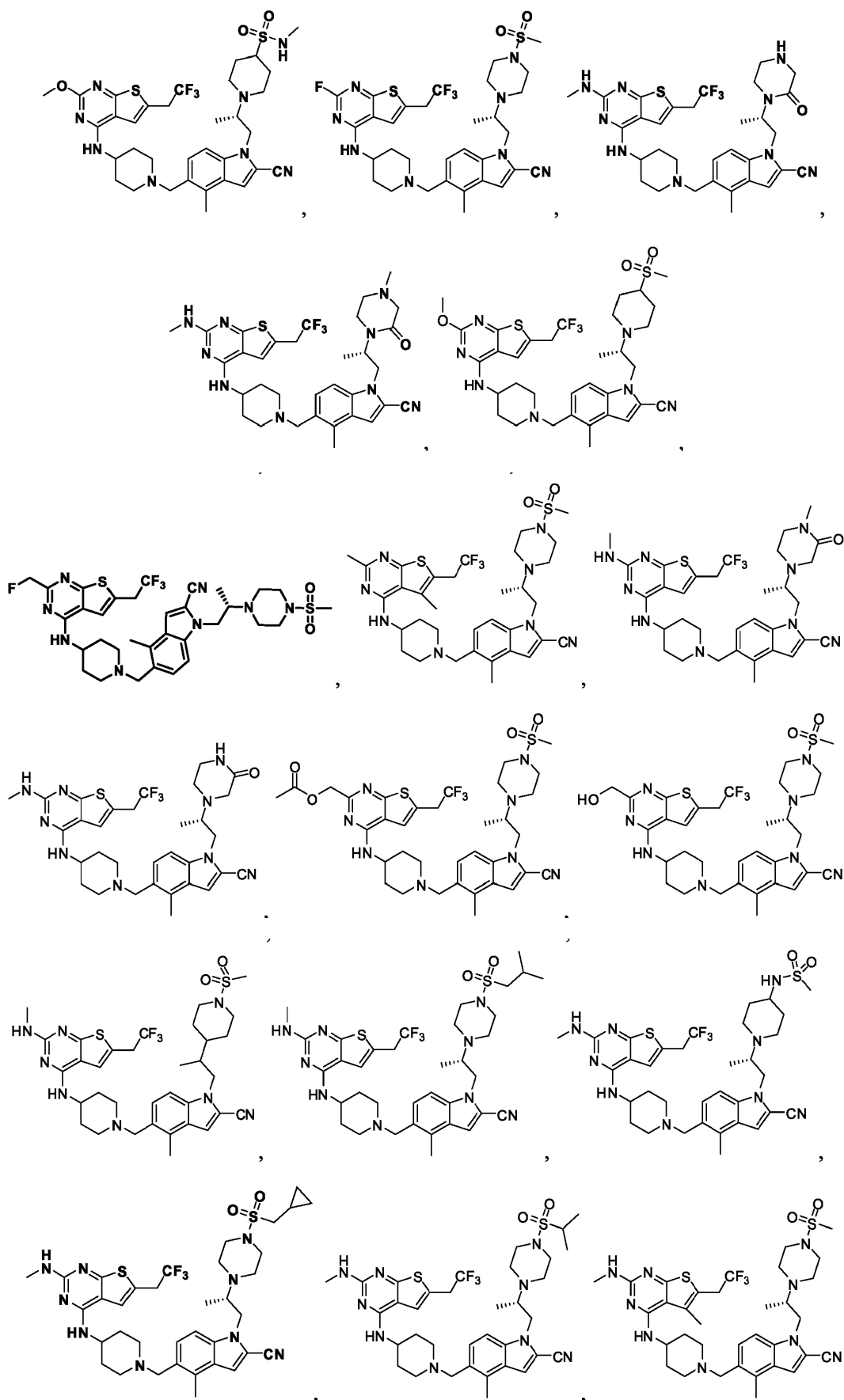
5

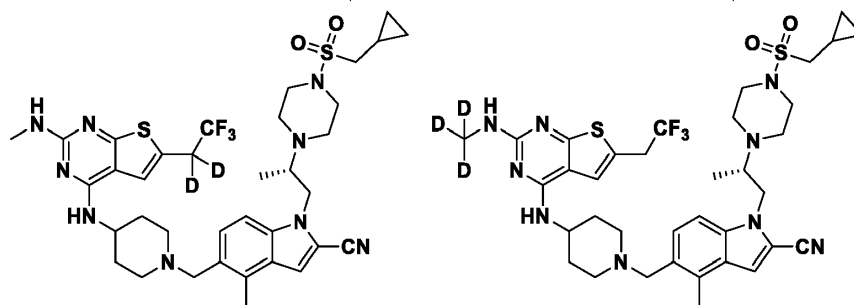
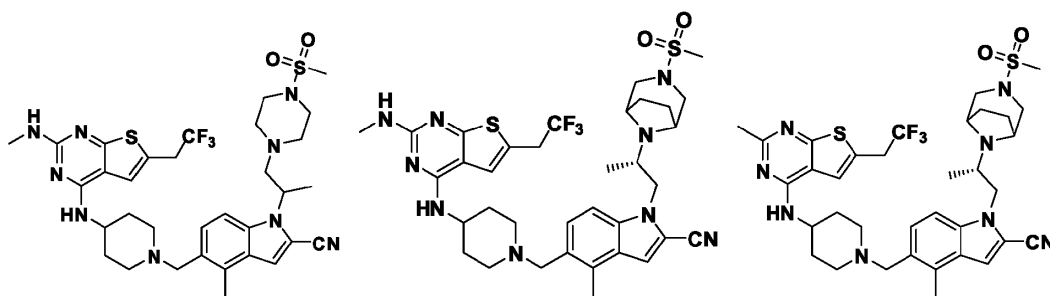
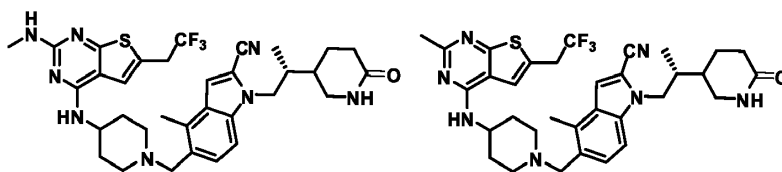
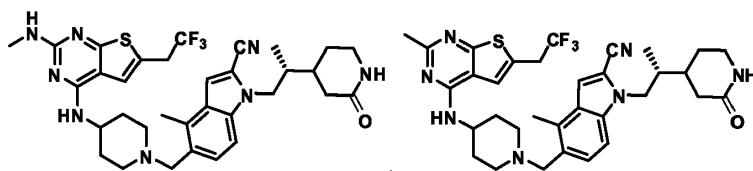
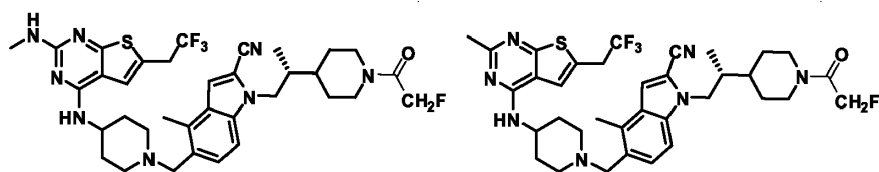
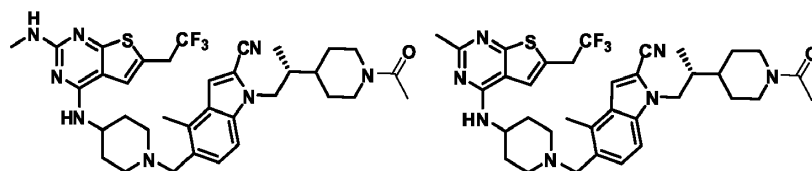
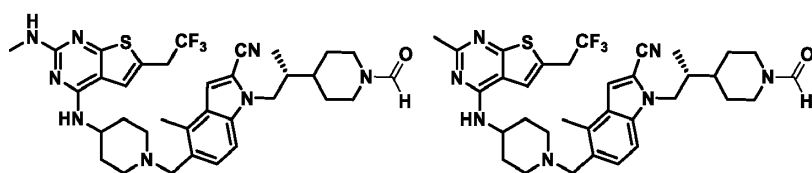
10



5

10

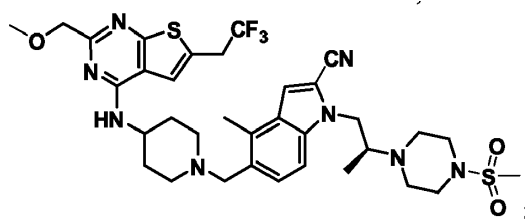




5

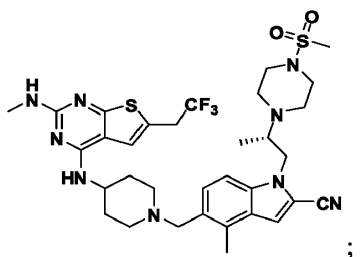
10

15 y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En algunas realizaciones, el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En un segundo aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con el primer aspecto y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 En un tercer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto del primer aspecto para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección.

En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es una leucemia, una neoplasia hemática, un cáncer de tumor sólido, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de hígado, un tumor cerebral o diabetes.

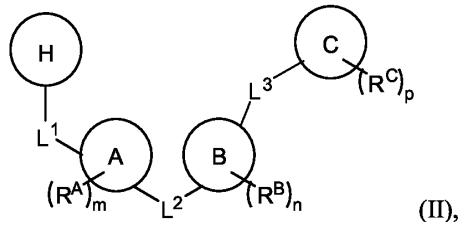
20 **Breve descripción**

La presente divulgación aborda una necesidad en la técnica proporcionando composiciones y métodos para inhibir la interacción proteína-proteína de la menina con MLL1, MLL2 y oncoproteínas de fusión-MLL. Las composiciones y métodos del presente documento pueden ser útiles para tratar enfermedades que dependen de la actividad de MLL1, MLL2, proteínas de fusión MLL y/o menina tales como leucemia, cánceres sólidos y diabetes. En algunas realizaciones, un compuesto de la divulgación interactúa no covalentemente con la menina e inhibe la interacción de la menina con MLL. En algunas realizaciones, un compuesto de la divulgación se une covalentemente a la menina e inhibe la interacción de la menina con MLL.

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

35 En algunas realizaciones de un compuesto proporcionado en el presente documento, el compuesto se une no covalentemente o covalentemente a una cualquiera o más isoformas de la menina, por ejemplo, la isoforma 1 (SEQ ID NO: 1), la isoforma 2 (SEQ ID NO: 2) o la isoforma 3 (SEQ ID NO: 3) de la menina. En determinadas realizaciones, la proteína menina comparte un 60 % o más, un 70 % o más, un 75 % o más, un 80 % o más, un 85 % o más, un 90 % o más, un 95 % o más o un 99 % o más de identidad de secuencia con la isoforma 1 (SEQ ID NO: 1), la isoforma 2 (SEQ ID NO: 2) o la isoforma 3 (SEQ ID NO: 3).

40 Los compuestos de la invención se definen en las reivindicaciones adjuntas, sin embargo, únicamente con el fin de proporcionar un contexto para los esquemas de síntesis generales del presente documento, la presente divulgación se refiere a compuestos de Fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 5 H se selecciona de carbociclo C<sub>5-12</sub> y heterociclo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>50</sup>;
- A, B y C se seleccionan cada uno independientemente de carbociclo C<sub>3-12</sub> y heterociclo de 3 a 12 miembros; L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de enlace, -O-, -S-, -N(R<sup>51</sup>)-, -N(R<sup>51</sup>)CH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)N(R<sup>51</sup>)-, -C(O)N(R<sup>51</sup>)C(O)-, -C(O)N(R<sup>51</sup>)C(O)N(R<sup>51</sup>)-, -N(R<sup>51</sup>)C(O)-, -N(R<sup>51</sup>)C(O)N(R<sup>51</sup>)-, -N(R<sup>51</sup>)C(O)O-, -OC(O)N(R<sup>51</sup>)-, -C(NR<sup>51</sup>)-, -N(R<sup>51</sup>)C(NR<sup>51</sup>)-, -C(NR<sup>51</sup>)N(R<sup>51</sup>)-, -N(R<sup>51</sup>)C(NR<sup>51</sup>)N(R<sup>51</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -OS(O)-, -S(O)O-, -S(O)-, -OS(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>O-, -N(R<sup>51</sup>)S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>51</sup>)-, -N(R<sup>51</sup>)S(O)-, -S(O)N(R<sup>51</sup>)-, -N(R<sup>51</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>51</sup>)-, -N(R<sup>51</sup>)S(O)N(R<sup>51</sup>)-; alquileo, alquenileno, alquinileno, heteroalquileo, heteroalquenileno y heteroalquinileno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>50</sup>;
- 10 L<sup>3</sup> se selecciona de alquileo, alquenileno y alquinileno, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más R<sup>56</sup> y opcionalmente sustituido además con uno o más R<sup>50</sup>;
- 15 R<sup>A</sup>, R<sup>B</sup> y R<sup>C</sup> se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición de R<sup>50</sup>, o dos grupos R<sup>A</sup>, dos grupos R<sup>B</sup> o dos grupos R<sup>C</sup> unidos al mismo átomo o a diferentes átomos pueden formar juntos opcionalmente un puente o anillo;
- m, n y p son cada uno independientemente un número entero de 0 a 6;
- 20 R<sup>50</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de:
- halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>52</sup>, -SR<sup>52</sup>, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -S(=O)R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)R<sup>52</sup>, -C(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)R<sup>52</sup>, -OC(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)OR<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>52</sup>C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -P(O)(OR<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>52</sup>); alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub> y alquinilo C<sub>2-10</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>52</sup>, -SR<sup>52</sup>, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -S(=O)R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)R<sup>52</sup>, -C(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)R<sup>52</sup>, -OC(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)OR<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>52</sup>C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -P(O)(OR<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>52</sup>), carbociclo C<sub>3-12</sub> y heterociclo de 3 a 12 miembros; y carbociclo C<sub>3-12</sub> y heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde cada carbociclo C<sub>3-12</sub> y heterociclo de 3 a 12 miembros en R<sup>50</sup> está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>52</sup>, -SR<sup>52</sup>, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -S(=O)R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)R<sup>52</sup>, -C(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)R<sup>52</sup>, -OC(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)OR<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>52</sup>C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -P(O)(OR<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>52</sup>), alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub>;
- 35
- 40 R<sup>51</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de:
- hidrógeno, -C(O)R<sup>52</sup>, -C(O)OR<sup>52</sup>, -C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>; alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>52</sup>, -SR<sup>52</sup>, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -S(=O)R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)R<sup>52</sup>, -C(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)R<sup>52</sup>, -OC(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)OR<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>52</sup>C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -P(O)(OR<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>52</sup>), carbociclo C<sub>3-12</sub> y heterociclo de 3 a 12 miembros; y carbociclo C<sub>3-12</sub> y heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde cada carbociclo C<sub>3-12</sub> y heterociclo de 3 a 12 miembros en R<sup>51</sup> está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>52</sup>, -SR<sup>52</sup>, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -S(=O)R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)R<sup>52</sup>, -C(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)R<sup>52</sup>, -OC(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)OR<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>52</sup>C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -P(O)(OR<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>52</sup>), alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub>;
- 55

R<sup>52</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno; y alquilo C<sub>1-20</sub>, alquenilo C<sub>2-20</sub>, alquinilo C<sub>2-20</sub>, heteroalquilo de 1 a 6 miembros, carbociclo C<sub>3-12</sub> y heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, =O, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, carbociclo C<sub>3-12</sub> o heterociclo de 3 a 6 miembros;

5 R<sup>53</sup> y R<sup>54</sup> se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo, opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>50</sup>;

R<sup>56</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de:

10 -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>59</sup>, -SR<sup>52</sup>, -NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -S(=O)R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)R<sup>52</sup>, -C(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)R<sup>52</sup>, -OC(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)OR<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>52</sup>C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -P(O)(OR<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>52</sup>), alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, carbociclo C<sub>3-12</sub> y heterociclo de 3 a 12 miembros,

15 en donde cada alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub> y alquinilo C<sub>2-10</sub> en R<sup>56</sup> está opcionalmente sustituido independientemente en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>59</sup>, -SR<sup>52</sup>, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -S(=O)R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)R<sup>52</sup>, -C(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)R<sup>52</sup>, -OC(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)OR<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>52</sup>C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -P(O)(OR<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>52</sup>), carbociclo C<sub>3-12</sub> y heterociclo de 3 a 12 miembros;

20 en donde cada carbociclo C<sub>3-12</sub> y heterociclo de 3 a 12 miembros en R<sup>56</sup> está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>52</sup>, -SR<sup>52</sup>, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -S(=O)R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)R<sup>52</sup>, -C(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)R<sup>52</sup>, -OC(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)OR<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>52</sup>C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -P(O)(OR<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>52</sup>), carbociclo C<sub>3-12</sub> y heterociclo de 3 a 12 miembros;

25 C<sub>2-6</sub>; y

además en donde R<sup>56</sup> opcionalmente forma un enlace con el anillo C; y

30 R<sup>59</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de alquilo C<sub>1-20</sub>, alquenilo C<sub>2-20</sub>, alquinilo C<sub>2-20</sub>, heteroalquilo de 1 a 6 miembros, carbociclo C<sub>3-12</sub> y heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, =O, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub> o heterociclo de 3 a 6 miembros,

en donde para un compuesto o sal de Fórmula (II), cuando R<sup>56</sup> es CH<sub>3</sub>, L<sup>3</sup> ya no se sustituye con -OH, -NH<sub>2</sub> o -CN.

35 En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona un estereoisómero sustancialmente puro de un compuesto de Fórmula (II-A). Opcionalmente, el estereoisómero se proporciona en al menos un 90 % de exceso enantiomérico.

40 En el presente documento se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de Fórmula (II-A) y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para la administración oral. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para inyección.

45 En el presente documento se describe un método de inhibición de una interacción de la menina con uno o más de MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL y una duplicación en tándem parcial de MLL, que comprende poner en contacto la menina con una cantidad eficaz de un compuesto o sal de Fórmula (II-A). En el presente documento también se describe un método de inhibición de una interacción menina-MLL, que comprende poner en contacto la menina con una cantidad eficaz de un compuesto o sal de Fórmula (II-A), en donde la inhibición de la interacción se evidencia por una reducción en la expresión de un gen diana de la proteína de fusión MLL. En el presente documento también se describe un método de estabilización de la menina, que comprende poner en contacto la menina con un compuesto o sal de Fórmula (II-A).

50 En la puesta en práctica de cualquiera de los métodos en cuestión, el gen diana de la proteína de fusión MLL puede ser *Hoxa9*, *Dlx2*, o *Meis1*. El contacto puede comprender el contacto con una célula que expresa menina. En algunas realizaciones, el método comprende administrar un segundo agente terapéutico. En algunas realizaciones, el contacto tiene lugar *in vivo*. En algunas realizaciones, el contacto tiene lugar *in vitro*.

60 En el presente documento también se describe un método de tratamiento de una enfermedad o afección asociada a proteínas de fusión MLL, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto o sal de Fórmula (II-A). En el presente documento también se describe un método de tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de un compuesto o sal de Fórmula (II-A). En algunas realizaciones, la enfermedad o afección comprende una leucemia, neoplasia hemática, cáncer de tumor sólido, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de hígado, tumor cerebral o diabetes. En algunas realizaciones, la leucemia comprende LMA, LLA, leucemia de linaje mixto o una leucemia con duplicaciones en tándem parciales de MLL.

65 En el presente documento también se describe un método de tratamiento de un trastorno mediado por un

reordenamiento cromosómico en el cromosoma 11q23 en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula (II-A). En el presente documento también se describe un método de tratamiento de un trastorno mediado por una interacción entre la menina y otra proteína, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula (II-A). En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

En el presente documento también se describe un kit que comprende una composición farmacéutica descrita en el presente documento e instrucciones para usar la composición para tratar a un sujeto que padece una enfermedad o afección mediada por una interacción entre la menina y otra proteína.

### Breve descripción de los dibujos

Las características novedosas de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención haciendo referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención, y los dibujos adjuntos de los cuales:

La **FIG. 1** es una secuencia de aminoácidos de la menina humana, isoforma 1 (SEQ ID NO: 1).

La **FIG. 2** es una secuencia de aminoácidos de la menina humana, isoforma 2 (SEQ ID NO: 2).

La **FIG. 3** es una secuencia de aminoácidos de la menina humana, isoforma 3 (SEQ ID NO: 3).

La **FIG. 4** representa el cambio de volumen de tumores MV4; 11 en ratones tratados con vehículo y compuesto.

La **FIG. 5** representa la luminiscencia de tumores MV4; 11-luc en modelos en ratón con xenotrasplante tratado con vehículo y compuesto de la leucemia MLL después de 6 días de tratamiento.

La **FIG. 6** representa los cambios en la expresión génica de *DLX2*, *HOXA9*, *MEIS1* y *CD11B* en muestras de médula ósea tomadas de los ratones tratados con vehículo y compuesto que se muestran en la Fig. 5.

La **FIG. 7** representa la curva de supervivencia de ratones tratados con vehículo y compuesto con tumores MV4; 11-luc.

La **FIG. 8** representa el cambio de volumen de tumores MV4; 11 en ratones tratados con vehículo y compuesto.

La **FIG. 9** representa los cambios en la expresión génica de *HOXA9*, *MEIS1* y *CD11B* en muestras de médula ósea tomadas de ratones tratados con vehículo y compuesto.

La **FIG. 10** representa la curva de supervivencia de ratones tratados con vehículo y compuesto con tumores MOLM13.

La **FIG. 11** representa la luminiscencia de tumores MV4; 11-luc en modelos en ratón con xenotrasplante tratado con vehículo y compuesto de la leucemia MLL después de 6 días de tratamiento.

La **FIG. 12** representa los cambios en la expresión génica de *HOXA9*, *MEIS1* y *CD11B* en muestras de médula ósea tomadas de los ratones tratados con vehículo y compuesto que se muestran en la Fig. 11.

La **FIG. 13** representa la curva de supervivencia de ratones tratados con vehículo y compuesto con tumores MOLM13.

### Descripción detallada

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido habitualmente por un experto en la materia a la que pertenece la presente invención.

"Proteína de fusión MLL" se refiere a una proteína con un fragmento N-terminal de MLL fusionado con una proteína compañera. Los ejemplos no limitantes de una proteína compañera incluyen 11q23, 11q23.3, 11q24, 1p13.1, 1p32 (EPS15), 21q22, 9p13.3, 9p22 (MLLT3/AF9), ABI1, ABI2, ACACA, ACTN4, AFF1/AF4, AFF3/LAF4, AFF4/AF5, AKAP13, AP2A2, ARHGEF12, ARHGEF17, BCL9L, BTBD18, BUD13, C2CD3, CASC5, CASP8AP2, CBL, CEP164, CEP170B, CREBBP, DCP1A, DCPS, EEFSEC/SELB, ELL, EPS15, FLNA, FNBP1, FOXO3, GAS7, GMPS, KIAA1524, LAMC3, LOC100131626, MAML2, ME2, MLLT1/ENL, MLLT10/AF10, MLLT11/AF1Q, MLLT3/AF9, MLLT4/AF6, MLLT6/AF17, MYH11, MYO1F, NA, NEBL, NRIP3, PDS5A, PICALM, PRPF19, PTD, RUNDC3B, SEPT11, SEPT2, SEPT5, SEPT6, SEPT9, SMAP1, TET1, TNRC18, TOP3A, VAV1 y Xq26.3 (CT45A2). Las proteínas de fusión MLL pueden crearse a través de la unión de un gen que codifica una proteína MLL y un gen que codifica una proteína compañera creando un gen de fusión. La traducción de este gen de fusión puede dar como resultado uno o múltiples polipéptidos con propiedades funcionales derivadas de cada una de las proteínas originales.

La expresión " $C_{x-y}$ " o " $C_x-C_y$ " cuando se usa junto con un resto químico, tal como alquilo, alqueno o alquínico, pretende incluir grupos que contienen de x a y carbonos en la cadena. Por ejemplo, la expresión "alquilo  $C_{x-y}$ " se refiere a grupos hidrocarburos saturados sustituidos o sin sustituir, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal y grupos alquilo de cadena ramificada que contienen de x a y carbonos en la cadena. Las expresiones "alqueno  $C_{x-y}$ " y "alquínico  $C_{x-y}$ " se refieren a grupos hidrocarburo insaturados de cadena lineal o cadena ramificada sustituidos o sin sustituir que contienen al menos un doble o triple enlace, respectivamente. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un alquilo  $C_{x-y}$ , alqueno  $C_{x-y}$  o alquínico  $C_{x-y}$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes descritos en el presente documento.

"Carbociclo" se refiere a un anillo saturado, insaturado o aromático en el que cada átomo del anillo es un átomo de carbono. Carbociclo puede incluir anillos monocíclicos de 3 a 10 miembros, anillos bicíclicos de 6 a 12 miembros y anillos con puente de 6 a 12 miembros. Cada anillo de un carbociclo bicíclico puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. En algunas realizaciones, el carbociclo es un anillo. En algunas realizaciones, el carbociclo es un cicloalquilo. En algunas realizaciones, el carbociclo es un cicloalqueno. En una realización de ejemplo, un anillo aromático, por ejemplo, fenilo, puede estar condensado con un anillo saturado o insaturado, por ejemplo, ciclohexano, ciclopentano o ciclohexeno. Cualquier combinación de anillos bicíclicos saturados, insaturados y aromáticos, según lo permita la valencia, se incluyen en la definición de carbocíclico. Los carbociclos de ejemplo incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, adamantilo, fenilo, indanilo y naftilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un carbociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes descritos en el presente documento.

"Heterociclo" se refiere a un anillo saturado, insaturado o aromático que comprende uno o más heteroátomos. Los heteroátomos de ejemplo incluyen átomos de N, O, Si, P, B y S. Los heterociclos incluyen anillos monocíclicos de 3 a 10 miembros, anillos bicíclicos de 6 a 12 miembros y anillos con puente de 6 a 12 miembros. Cada anillo de un heterociclo bicíclico puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. El heterociclo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del heterociclo, si lo permite la valencia, tal como un átomo de carbono o nitrógeno del heterociclo. En algunas realizaciones, el heterociclo es un heteroarilo. En algunas realizaciones, el heterociclo es un heterocicloalquilo. En una realización de ejemplo, un heterociclo, por ejemplo, piridilo, puede estar condensado con un anillo saturado o insaturado, por ejemplo, ciclohexano, ciclopentano o ciclohexeno.

"Heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 3 a 12 miembros que comprende al menos un heteroátomo en donde cada heteroátomo puede seleccionarse independientemente de N, O, y S. Como se usa en el presente documento, el anillo de heteroarilo puede seleccionarse de anillos de sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos y condensados o con puente en donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos es aromático, es decir, contiene un sistema de electrones  $\pi$  deslocalizados  $(4n+2)$  cíclico de acuerdo con la teoría de Hückel. El heteroátomo o heteroátomos en el heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del heteroarilo, si lo permite la valencia, tal como un átomo de carbono o nitrógeno del heteroarilo. Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero sin limitación, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenczo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenczo[h]cinolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenczo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenczo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]piridinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "heteroarilo" pretende incluir heteroarilos como se han definido anteriormente que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes descritos en el presente documento.

Los compuestos de la presente divulgación también incluyen formas cristalinas y amorfas de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables y metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos no solvatados (incluidos anhidratos), polimorfos conformacionales y formas amorfas de los compuestos, así como mezclas de los mismos.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden presentar su abundancia isotópica natural o uno o más de los átomos pueden estar artificialmente enriquecidos en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra predominantemente en la naturaleza. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente divulgación, ya sean radioactivas o no, están incluidas dentro del alcance de la presente divulgación. Por ejemplo, el hidrógeno tiene tres isótopos de origen natural, representados  $^1\text{H}$  (protio),  $^2\text{H}$  (deuterio) y  $^3\text{H}$  (tritio). El protio es el isótopo de hidrógeno más abundante en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas, tales como una mayor semivida y/o exposición *in vivo*, o puede proporcionar un compuesto útil para investigar las vías *in vivo* de eliminación y metabolismo de fármacos. Los compuestos enriquecidos con isótopos pueden prepararse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.

Los "isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Los "estereoisómeros" son isómeros que se diferencian únicamente en la manera en la que los átomos están dispuestos en el espacio. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "(±)" se usa para designar una mezcla racémica donde sea adecuado. Los "diastereoisómeros" o "diastereómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que pueden rotar el plano de la luz polarizada en la longitud de onda de la línea D de sodio. Algunos compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden producir enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas, cuyos centros asimétricos pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. Las entidades químicas presentes, las composiciones farmacéuticas y los métodos pretenden incluir todos los estereoisómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras, mezclas de diastereómeros y mezclas de intermedios. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos pueden prepararse mediante sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse mediante técnicas convencionales. La actividad óptica de un compuesto puede analizarse a través de cualquier método adecuado, incluyendo, pero sin limitación, cromatografía quiral y polarimetría, y puede determinarse el grado de predominio de un estereoisómero sobre el otro isómero.

Pueden existir entidades químicas que tengan dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-nitrógeno en forma Z o E (o forma *cis* o *trans*). Además, algunas entidades químicas pueden existir en diversas formas tautoméricas. A menos que se especifique otra cosa, las entidades químicas descritas en el presente documento pretenden incluir todas las formas Z, E y tautoméricas también.

El término "sustituido" se refiere a restos que tienen sustituyentes que reemplazan un átomo de hidrógeno en uno o más carbonos o heteroátomos de la estructura. Se entenderá que el término "sustitución" o la expresión "sustituido con" incluyen la condición implícita de que cada sustitución está conforme con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y de que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no experimenta una transformación espontánea, tal como mediante reordenamiento, ciclación, eliminación, etc. Como se usa en el presente documento, se contempla que el término "sustituido" incluya todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En términos generales, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes de compuestos orgánicos acíclicos y cíclicos, ramificados o no ramificados, carbociclos y heterociclos, aromáticos y no aromáticos. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más y el mismo o diferente para los compuestos orgánicos adecuados. Para los fines de la presente divulgación, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente admisible de compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Los sustituyentes pueden incluir cualesquier sustituyentes descritos en el presente documento, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcocarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), un alcóxido, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquilio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo, un carbociclo, un heterociclo, un cicloalquilo, un heterocicloalquilo, un resto aromático y heteroaromático. En algunas realizaciones, los sustituyentes pueden incluir cualesquier sustituyentes descritos en el presente documento, por ejemplo: halógeno, hidroxilo, oxo (=O), tioxo (=S), ciano (-CN), nitro (-NO<sub>2</sub>), imino (=N-H), oximo (=N-OH), hidrazino (=N-NH<sub>2</sub>), -R<sup>b</sup>-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-O-R<sup>c</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2) y -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 o 2); y alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo (=O), tioxo (=S), ciano (-CN), nitro (-NO<sub>2</sub>), imino (=N-H), oximo (=N-OH), hidrazina (=N-NH<sub>2</sub>), -R<sup>b</sup>-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-O-R<sup>c</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2) y -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 o 2); en donde cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en donde cada R<sup>a</sup>, si lo permite la valencia, puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo (=O), tioxo (=S), ciano (-CN), nitro (-NO<sub>2</sub>), imino (=N-H), oximo (=N-OH), hidrazina (=N-NH<sub>2</sub>), -R<sup>b</sup>-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-O-R<sup>c</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2) y -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 o 2); y en donde cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de un enlace directo o una cadena de alquileo, alquenileno o alquinileno lineal o ramificada, y cada R<sup>c</sup> es una cadena de alquileo, alquenileno o alquinileno lineal o ramificada.

Cuando los grupos sustituyentes se especifican por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, estas también incluyen los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>O- es equivalente a -OCH<sub>2</sub>-.

El término "sal" o la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refieren a sales derivadas de diversos contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica. Pueden formarse sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Pueden formarse sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las bases orgánicas de las que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares, específicamente, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. En algunas realizaciones, la sal de adición de base farmacéuticamente aceptable se elige de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

La expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que es suficiente para efectuar la aplicación prevista, incluyendo, pero sin limitación, el tratamiento de enfermedades, como se define a continuación. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la aplicación del tratamiento previsto (*in vivo*), o del sujeto y la patología que se está tratando, por ejemplo, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la patología, la forma de administración y similares, lo que puede determinar fácilmente el experto en la materia. La expresión también se aplica a una dosis que inducirá una respuesta particular en células diana, por ejemplo, la reducción de la adhesión plaquetaria y/o la migración celular. La dosis específica variará dependiendo de los compuestos particulares elegidos, la pauta posológica que ha de seguirse, si el compuesto se administra en combinación con otros compuestos, el momento de la administración, del tejido al que se administra y del sistema de suministro físico en el que se transporta.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" se refiere a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados con respecto a una enfermedad, trastorno o afección médica que incluyen, pero sin limitación, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejoría del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejoría de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados al trastorno subyacente, de manera que se observa una mejoría en el sujeto, independientemente de que el sujeto pueda estar aún afectado por el trastorno subyacente. En determinadas realizaciones, para el beneficio profiláctico, las composiciones se administran a un sujeto en riesgo de desarrollar una enfermedad particular o a un sujeto que notifique uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

Un "efecto terapéutico", como se usa la expresión en el presente documento, abarca un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico como se describió anteriormente. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o afección, retrasar o eliminar el inicio de los síntomas de una enfermedad o afección, ralentizar, detener o invertir la evolución de una enfermedad o afección, o cualquier combinación de los mismos.

El término "coadministración" "administrado en combinación con", y sus equivalentes gramaticales, como se usa en el presente documento, abarcar la administración de dos o más agentes a un animal, incluyendo seres humanos, de manera que ambos agentes y/o sus metabolitos estén presentes en el sujeto al mismo tiempo. La coadministración incluye la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en diferentes momentos en composiciones separadas o la administración en una composición en la que están presentes ambos agentes.

Los términos "antagonista" e "inhibidor" se usan indistintamente y se refieren a un compuesto que tiene la capacidad de inhibir una función biológica (por ejemplo, actividad, expresión, unión, interacción proteína-proteína) de una proteína diana (por ejemplo, menina, MLL1, MLL2 y/o una proteína de fusión MLL). En consecuencia, los términos "antagonista" e "inhibidor" se definen en el contexto de la función biológica de la proteína diana. Aunque los antagonistas preferidos en el presente documento interactúan específicamente con (por ejemplo, se unen a) la diana, los compuestos que inhiben una actividad biológica de la proteína diana interactuando con otros miembros de la vía de transducción de señales de la que la proteína diana es miembro también se incluyen específicamente dentro de esta definición. Una actividad biológica preferida inhibida por un antagonista se asocia al desarrollo, el crecimiento o la propagación de un tumor.

El término "agonista", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que tiene la capacidad de iniciar o potenciar una función biológica de una proteína diana, ya sea inhibiendo la actividad o la expresión de la proteína diana. En consecuencia, el término "agonista" se define en el contexto de la función biológica del polipéptido diana. Aunque los agonistas preferidos en el presente documento interactúan específicamente con (por ejemplo, se unen a) la diana, los compuestos que inician o potencian una actividad biológica del polipéptido diana interactuando con otros miembros de la vía de transducción de señales de la que el polipéptido diana es un miembro también se incluyen específicamente dentro de esta definición.

La "transducción de señales" es un proceso durante el cual se transmiten señales estimuladoras o inhibitoras hacia y dentro de una célula para desencadenar una respuesta intracelular. Un modulador de una vía de transducción de señales se refiere a un compuesto que modula la actividad de una o más proteínas celulares cartografiadas en la misma vía de transducción de señales específica. Un modulador puede aumentar (agonista) o suprimir (antagonista) la actividad de una molécula de señalización.

Un "agente contra el cáncer", "agente antitumoral" o "agente quimioterápico" se refiere a cualquier agente útil en el tratamiento de una afección neoplásica. Una clase de agentes contra el cáncer comprende agentes quimioterápicos. "Quimioterapia" se refiere a la administración de uno o más fármacos quimioterápicos y/u otros agentes a un paciente con cáncer mediante diversos métodos, incluyendo intravenosa, oral, intramuscular, intraperitoneal, intravesical, subcutánea, transdérmica, bucal, por inhalación o en forma de un supositorio.

"Sujeto" se refiere a un animal, tal como un mamífero, por ejemplo, un ser humano. Los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles tanto en la terapéutica humana como en aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero y, en algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano. "Mamífero" incluye seres humanos y animales domésticos tales como animales de laboratorio y mascotas domésticas (por ejemplo, gatos, perros, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos, conejos) y animales no domésticos tales como animales silvestres y similares.

"Profármaco" significa un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o por solvólisis en un compuesto biológicamente activo descrito en el presente documento (por ejemplo, el compuesto de Fórmula (II-A)). Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede estar inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo* a un compuesto activo, por ejemplo, por hidrólisis. El compuesto de profármaco con frecuencia ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en el organismo de un mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pág. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam); Higuchi, T., *et al.*, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", (1987) A.C.S. Serie Symposium, Vol. 14; y Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press). El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo unido covalentemente, que libere el compuesto activo *in vivo* cuando se administra dicho profármaco a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, como se describe en el presente documento, normalmente se preparan modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto activo de tal forma que las modificaciones se escinden, bien por manipulación rutinaria o *in vivo*, para obtener el compuesto activo precursor. Los profármacos incluyen compuestos en donde un grupo hidroxilo, amino o mercapto se une a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados de acetato, formiato y benzoato de un grupo funcional hidroxilo, o derivados de acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional amina en el compuesto activo, y similares.

La expresión "*in vivo*" se refiere a un acontecimiento que tiene lugar en el cuerpo de un sujeto.

La expresión "*in vitro*" se refiere a un acontecimiento que tiene lugar fuera del cuerpo de un sujeto. Por ejemplo, un ensayo *in vitro* abarca cualquier ensayo realizado fuera de un sujeto. Los ensayos *in vitro* abarcan ensayos basados en células en los que se emplean células vivas o muertas. Los ensayos *in vitro* también abarcan un ensayo sin células en el que no se emplean células intactas.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento o las circunstancias que se describen posteriormente pueden suceder o no y que la descripción incluye casos donde el acontecimiento o la circunstancia se produce y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el grupo arilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto grupos arilo sustituidos como grupos arilo que no tienen sustitución.

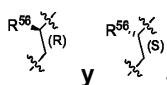
Un "portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, portador, excipiente, agente de deslizamiento, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte, colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente de dispersión, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente o emulgente que se haya aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

En el presente documento se describen compuestos para modular la interacción de la menina con proteínas tales como MLL1, MLL2 y oncoproteínas de fusión MLL. En determinadas realizaciones, los compuestos y métodos, descritos en el presente documento son para inhibir la interacción de la menina con sus moléculas de señalización corriente arriba o corriente abajo, incluyendo, pero sin limitación, MLL1, MLL2 y oncoproteínas de fusión MLL. Pueden usarse compuestos de la divulgación en métodos para el tratamiento de una amplia diversidad de cánceres y otras enfermedades asociadas a uno o más de MLL1, MLL2, proteínas de fusión MLL y menina. En determinadas realizaciones, un compuesto de la divulgación se une covalentemente a la menina e inhibe la interacción de la menina con MLL. En determinadas realizaciones, un compuesto de la divulgación interactúa no covalentemente con la menina e inhibe la interacción de la menina con MLL.

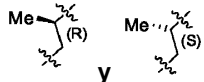
5 Pueden usarse compuestos de la divulgación en métodos para tratar una amplia diversidad de enfermedades asociadas a MLL1, MLL2, proteínas de fusión MLL y menina. En determinadas realizaciones, un compuesto de la divulgación interactúa no covalentemente con la menina e inhibe la interacción de la menina con MLL. En determinadas realizaciones, un compuesto de la divulgación se une covalentemente a la menina e inhibe la interacción de la menina con MLL.

10 En el presente documento también se describe un compuesto o una sal que se une selectivamente a la proteína menina y/o modula la interacción de la menina con una proteína MLL (por ejemplo, MLL1, MLL2 o una proteína de fusión MLL). En determinadas realizaciones, el compuesto modula la proteína menina uniéndose a o interactuando con uno o más aminoácidos y/o uno o más iones metálicos. Determinados compuestos pueden ocupar el bolsillo F9 y/o P13 de la menina. La unión de un compuesto desvelado en el presente documento puede alterar la señalización corriente abajo de menina o MLL (por ejemplo, MLL1, MLL2 o una proteína de fusión MLL).

15 En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (II-A),  $L^3$  se selecciona de



20 y  $R^{56}$  es metilo.  $L^3$  puede seleccionarse de



En algunas realizaciones,  $L^3$  es



En algunas realizaciones,  $L^3$  es



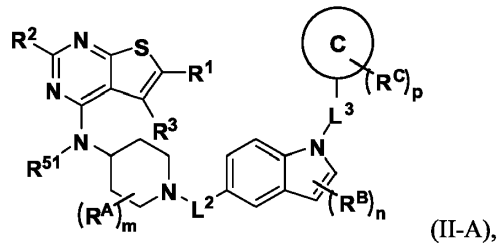
35 En algunas realizaciones,  $L^3$  comprende un estereocentro. En algunas realizaciones, el estereocentro está en la configuración R. En algunas realizaciones, el estereocentro está en la configuración S. En algunas realizaciones, el isómero R de  $L^3$  se proporciona en al menos un 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % de exceso sobre el isómero S. En algunas realizaciones, el isómero S de  $L^3$  se proporciona en al menos un 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % de exceso sobre el isómero R.

40 C está sustituido con 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más grupos  $R^C$ . C puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos  $R^C$ , tal como C sustituido con 1 o 2 grupos  $R^C$ . En algunas realizaciones, C está sustituido con al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos  $R^C$ . En algunas realizaciones, C está sin sustituir. C está sustituido con p grupos  $R^C$ , en donde p es un número entero de 0 a 6. p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, p es al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, p es hasta 6, 5, 4, 3, 2 o 1. En algunas realizaciones, p es 0. En algunas realizaciones, p es 1 o 2.

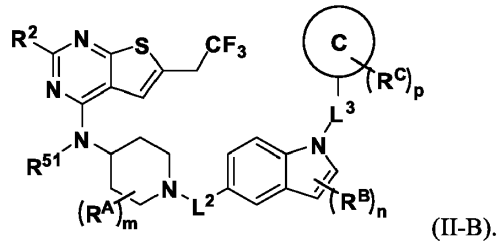
45  $R^C$  se selecciona de  $-C(O)R^{52}$ ,  $-S(=O)R^{52}$ ,  $-S(=O)_2R^{52}$ ,  $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ ,  $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ ,  $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ ,  $=O$ , alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , o dos grupos  $R^C$  unidos a diferentes átomos pueden formar juntos un puente de  $C_{1-3}$ . En algunas realizaciones,  $R^C$  se selecciona de alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , tal como  $-CH_3$ .

50 C se selecciona de piperidinilo y piperazinilo.

Los compuestos descritos en el presente documento están representados por la Fórmula (II-A):



tal como



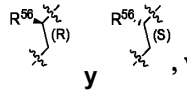
5

10

15

20

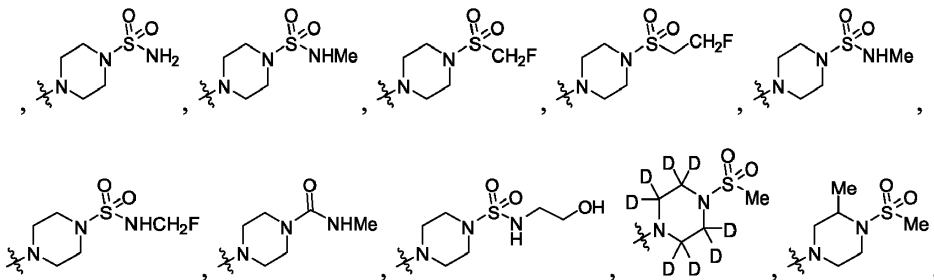
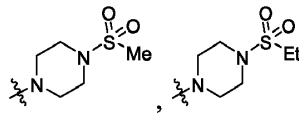
R<sup>1</sup> es haloalquilo C<sub>1-3</sub>, tal como -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. R<sup>2</sup> se selecciona de halógeno, -OH, -OR<sup>52</sup>, -NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquil C<sub>1-3</sub>-OR<sup>52</sup>, alquil C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-3</sub> y alquinilo C<sub>2-3</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> se selecciona de halógeno, -OR<sup>52</sup>, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OR<sup>52</sup>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, alquil C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-3</sub> y alquinilo C<sub>2-3</sub>, tal como R<sup>2</sup> se selecciona de -OH, -OR<sup>52</sup>, -NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -CN y alquilo C<sub>1-2</sub>. Opcionalmente, R<sup>2</sup> se selecciona de -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH y -NHCH<sub>3</sub>. R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, -OH, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -C(O)OR<sup>52</sup>, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>. R<sup>51</sup> se selecciona de hidrógeno y alquilo, tal como R<sup>51</sup> es hidrógeno. R<sup>A</sup> se selecciona entre halógeno, -CN, -OR<sup>52</sup>, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)R<sup>52</sup>, -C(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)R<sup>52</sup>, -C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, =O, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub> y alquinilo C<sub>2-10</sub>. En algunas realizaciones, m es 0. L<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-. R<sup>B</sup> se selecciona de halógeno, -CN, -OR<sup>52</sup>, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)R<sup>52</sup>, -C(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)R<sup>52</sup>, -C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, =O, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub> y alquinilo C<sub>2-10</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>B</sup> se selecciona de halógeno, -CN, -OR<sup>52</sup>, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup> y alquilo C<sub>1-3</sub>, tal como R<sup>B</sup> se selecciona de halógeno, -CN, -OR<sup>52</sup>, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup> y alquilo C<sub>1-2</sub>, n es un número entero de 1 a 4, tal como un número entero de 2 a 3. En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, L<sup>3</sup> se selecciona de



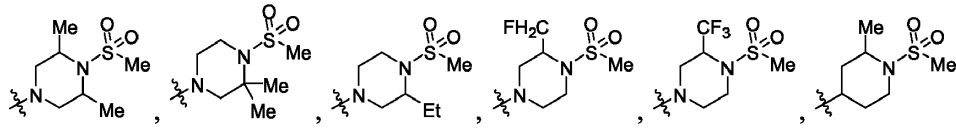
25

, donde R<sup>56</sup> es metilo. C se selecciona de piperidinilo y piperazinilo. R<sup>C</sup> se selecciona de -C(O)R<sup>52</sup>, -S(=O)R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, =O, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, o dos grupos R<sup>C</sup> unidos a diferentes átomos pueden formar juntos un puente de C<sub>1-3</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>C</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, tal como -CH<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, p se selecciona de un número entero de 0 a 4, tal como p se selecciona de un número entero de 0 a 2. En algunas realizaciones, p es 0. En algunas realizaciones, C se selecciona de

30

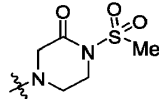


35

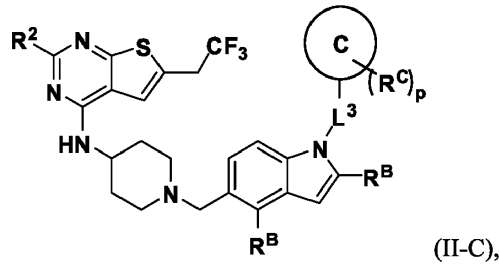


y

5

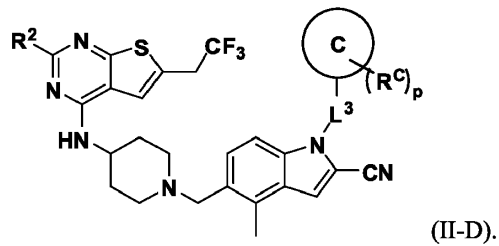


Un compuesto de Fórmula (II-A) puede estar representado por:



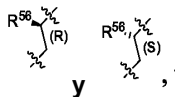
10

tal como



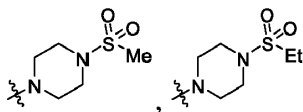
15  $R^2$  se selecciona de halógeno,  $-OH$ ,  $-OR^{52}$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(R^{52})_2$ ,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-3}$ , alquil  $C_{1-3}-OR^{52}$ , alquil  $C_{1-3}-N(R^{52})_2$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alquenilo  $C_{2-3}$  y alquinilo  $C_{2-3}$ . En algunas realizaciones,  $R^2$  se selecciona de halógeno,  $-OH$ ,  $-OR^{52}$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(R^{52})_2$ ,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-3}$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OR^{52}$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2N(R^{52})_2$ , alquil  $C_{1-3}-N(R^{52})_2$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alquenilo  $C_{2-3}$  y alquinilo  $C_{2-3}$ , tal como  $R^2$  se selecciona de  $-OH$ ,  $-OR^{52}$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(R^{52})_2$ ,  $-CN$  y alquilo  $C_{1-2}$ . Opcionalmente,  $R^2$  se selecciona de  $-NH_2$ ,  $-CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_2OH$  y  $-NHCH_3$ .  $R^B$  se selecciona de halógeno,  $-CN$ ,  $-OR^{52}$ ,  $-N(R^{52})_2$ ,  $-NR^{53}R^{54}$ ,  $-C(O)R^{52}$ ,  $-C(O)OR^{52}$ ,  $-OC(O)R^{52}$ ,  $-NR^{52}C(O)R^{52}$ ,  $-C(O)N(R^{52})_2$ ,  $-C(O)NR^{53}R^{54}$ ,  $=O$ , alquilo  $C_{1-10}$ , alquenilo  $C_{2-10}$  y alquinilo  $C_{2-10}$ . En algunas realizaciones,  $R^B$  se selecciona de halógeno,  $-CN$ ,  $-OR^{52}$ ,  $-N(R^{52})_2$ ,  $-NR^{53}R^{54}$  y alquilo  $C_{1-3}$ , tal como  $R^B$  se selecciona de halógeno,  $-CN$ ,  $-OR^{52}$ ,  $-N(R^{52})_2$ ,  $-NR^{53}R^{54}$  y alquilo  $C_{1-2}$ . En algunas realizaciones,  $L^3$  se selecciona de

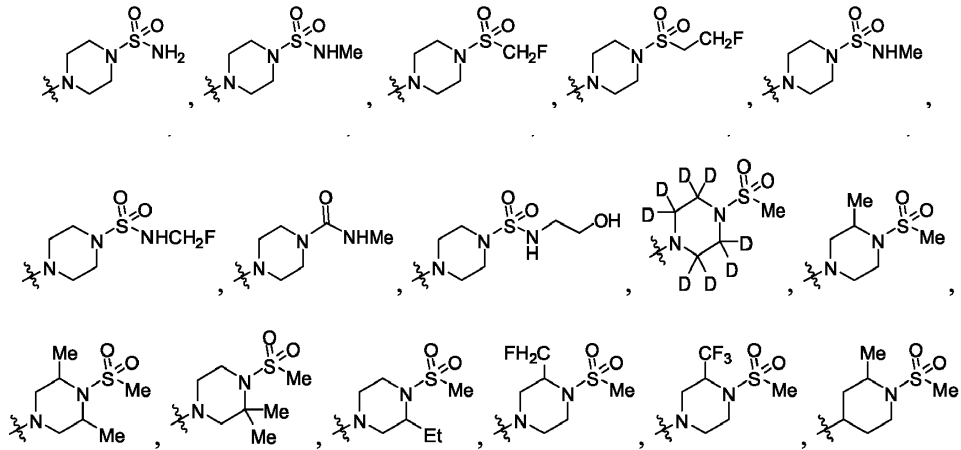
25



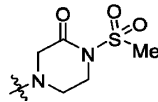
, donde  $R^{56}$  es metilo.  $C$  se selecciona de piperidinilo y piperazinilo.  $R^C$  se selecciona de  $-C(O)R^{52}$ ,  $-S(=O)R^{52}$ ,  $-S(=O)_2R^{52}$ ,  $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ ,  $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ ,  $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ ,  $=O$ , alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , o dos grupos  $R^C$  unidos a diferentes átomos pueden formar juntos un puente de  $C_{1-3}$ . En algunas realizaciones,  $R^C$  se selecciona de alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ , tal como  $-CH_3$ . En algunas realizaciones,  $p$  se selecciona de un número entero de 0 a 4, tal como  $p$  se selecciona de un número entero de 0 a 2. En algunas realizaciones,  $p$  es 0. En algunas realizaciones,  $C$  se selecciona de

35

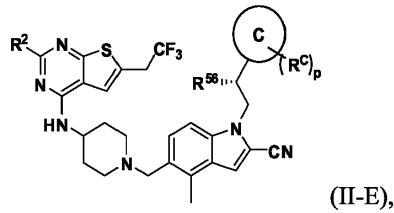




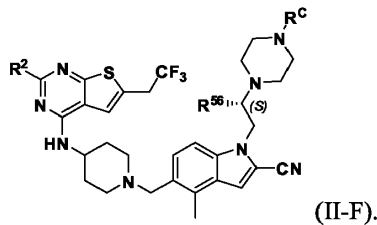
5  
y



10 Un compuesto de Fórmula (II-A) puede estar representado por:

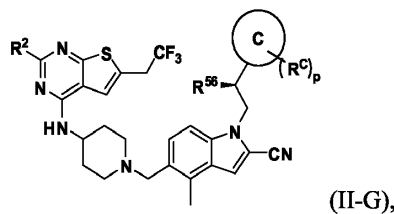


15 tal como

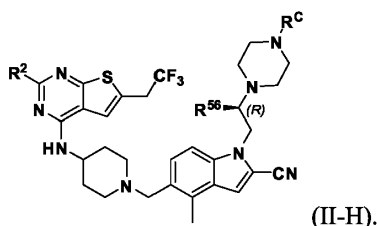


20 C se selecciona de piperidinilo y piperazinilo. R<sup>56</sup> es metilo. En algunas realizaciones, R<sup>C</sup> se selecciona de -S(=O)R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub> y -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, tal como R<sup>C</sup> se selecciona de -S(=O)CH<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHS(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, p es un número entero de 1 a 3, tal como p es 1. En algunas realizaciones, R<sup>C</sup> es -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> se selecciona de halógeno, -OH, -OR<sup>52</sup>, -NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OR<sup>52</sup>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, alquil C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-3</sub> y alquinilo C<sub>2-3</sub>, tal como R<sup>2</sup> se selecciona de -OH, -OR<sup>52</sup>, -NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -CN y alquilo C<sub>1-2</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es metilo o -NHCH<sub>3</sub>.

25 Un compuesto de Fórmula (II-A) puede estar representado por:



30 tal como



C se selecciona de piperidino y piperazino.  $R^{56}$  es metilo. En algunas realizaciones,  $R^C$  se selecciona de  $-S(=O)R^{52}$ ,  $-S(=O)_2R^{52}$ ,  $-S(=O)_2N(R^{52})_2$  y  $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ , tal como  $R^C$  se selecciona de  $-S(=O)CH_3$ ,  $-S(=O)_2CH_3$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-NHS(=O)_2CH_3$  y  $-S(=O)_2NHCH_3$ . En algunas realizaciones, p es un número entero de 1 a 3, tal como p es 1. En algunas realizaciones,  $R^C$  es  $-S(=O)_2CH_3$ . En algunas realizaciones,  $R^2$  se selecciona de halógeno,  $-OH$ ,  $-OR^{52}$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(R^{52})_2$ ,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-3}$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OR^{52}$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2N(R^{52})_2$ , alquil  $C_{1-3}-N(R^{52})_2$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alqueno  $C_{2-3}$  y alquino  $C_{2-3}$ , tal como  $R^2$  se selecciona de  $-OH$ ,  $-OR^{52}$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(R^{52})_2$ ,  $-CN$  y alquilo  $C_{1-2}$ . En algunas realizaciones,  $R^2$  es metilo o  $-NHCH_3$ .

En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona un estereoisómero de un compuesto de Fórmula (II-A). En algunas realizaciones, el estereoisómero está en exceso enantiomérico. En algunas realizaciones, el estereoisómero se proporciona en al menos un 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 %, de exceso enantiomérico. En algunas realizaciones, el estereoisómero se proporciona en más de un 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 %, de exceso enantiomérico. En algunas realizaciones, el estereoisómero está más de un 95 % de exceso enantiomérico, tal como en más de un 99 % de exceso enantiomérico.

En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona un estereoisómero de un compuesto de Fórmula (II-A). En algunas realizaciones, el estereoisómero está en exceso diastereoisómero. En algunas realizaciones, el estereoisómero se proporciona en al menos un 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 %, de exceso diastereoisómero. En algunas realizaciones, el estereoisómero se proporciona en más de un 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 %, de exceso diastereoisómero. En algunas realizaciones, el estereoisómero está en más de un 95 % de exceso diastereoisómero, tal como en más de un 99 % de exceso diastereoisómero.

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula (II-A) se usa preferentemente como una mezcla no racémica, en donde un enantiómero está presente en exceso de su enantiómero correspondiente. Normalmente, dicha mezcla contendrá una mezcla de los dos isómeros en una relación de al menos aproximadamente 9:1, preferentemente al menos 19:1. En algunas realizaciones, el compuesto se proporciona en al menos un 96 % de exceso enantiomérico, lo que significa que el compuesto tiene menos de un 2 % del enantiómero correspondiente. En algunas realizaciones, el compuesto se proporciona en al menos un 96 % de exceso diastereoisómero, lo que significa que el compuesto tiene menos de un 2 % del diastereoisómero correspondiente.

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula (II-A) se usa preferentemente como una mezcla no racémica en donde el isómero (+) es el componente principal de la mezcla. Normalmente, dicha mezcla contendrá no más de aproximadamente un 10 % del isómero (-), lo que significa que la relación de isómeros (+) a (-) es de al menos aproximadamente 9:1, y preferentemente inferior a un 5 % del isómero (-), lo que significa que la relación de isómeros (+) a (-) es de al menos aproximadamente 19:1. En algunas realizaciones, el compuesto utilizado tiene menos de un 2 % del isómero (-), lo que significa que tiene un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente un 96 %. En algunas realizaciones, el compuesto tiene un exceso enantiomérico de al menos un 98 %. En algunas realizaciones, el compuesto tiene un exceso enantiomérico de al menos un 99 %.

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula (II-A) se usa preferentemente como una mezcla no racémica en donde el isómero (-) es el componente principal de la mezcla. Normalmente, dicha mezcla contendrá no más de aproximadamente un 10 % del isómero (+), lo que significa que la relación de isómeros (-) a (+) es de al menos aproximadamente 9:1, y preferentemente inferior a un 5 % del isómero (+), lo que significa que la relación de isómeros (-) a (+) es de al menos aproximadamente 19:1. En algunas realizaciones, el compuesto utilizado tiene menos de un 2 % del isómero (+), lo que significa que tiene un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente un 96 %. En algunas realizaciones, el compuesto tiene un exceso enantiomérico de al menos un 98 %. En algunas realizaciones, el compuesto tiene un exceso enantiomérico de al menos un 99 %.

Un compuesto de la divulgación puede unirse covalentemente a la menina e inhibir la interacción de la menina con MLL. Dicha unión puede conducir a un aumento en la afinidad del compuesto por la menina, que es una propiedad ventajosa en muchas aplicaciones, incluyendo usos terapéuticos y de diagnóstico. En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación comprenden grupos electrófilos capaces de reaccionar con un grupo nucleófilo presente en una proteína menina. Se describen grupos electrófilos adecuados a lo largo de la solicitud, mientras que los grupos

nucleófilos adecuados incluyen, por ejemplo, restos de cisteína presentes en el dominio de unión de una proteína menina. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, un resto de cisteína en el dominio de unión a menina puede reaccionar con el grupo electrófilo de un compuesto de la divulgación, conduciendo a la formación de un producto conjugado. En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación son capaces de unirse covalentemente al resto de cisteína en la posición 329 de una isoforma 2 de menina (SEQ ID NO: 2) o cisteína 334 en la isoforma 1 de menina (SEQ ID NO: 1). En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un conjugado de un compuesto de la divulgación con una proteína menina. Por ejemplo, la divulgación proporciona un conjugado de un compuesto de la divulgación con menina, unido al resto de cisteína 329 de la isoforma 2 de menina (SEQ ID NO: 2) o cisteína 334 en la isoforma 1 de menina (SEQ ID NO: 1).

En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (II-A), uno o más de  $R^A$ ,  $R^B$  y  $R^C$ , cuando están presentes, comprenden un grupo funcional que reacciona covalentemente con uno o más restos en la menina. En algunas realizaciones, el grupo funcional reacciona covalentemente con uno o más restos de cisteína en la menina. En algunas realizaciones, el grupo funcional reacciona covalentemente con una cisteína en la menina en la posición 329 con respecto a la SEQ ID NO: 2 cuando está alineado óptimamente o en la posición 334 con respecto a la SEQ ID NO: 1 cuando está alineado óptimamente. En algunas realizaciones, el grupo funcional reacciona covalentemente con uno o más restos en la menina seleccionados de cisteína 329, cisteína 241 y/o cisteína 230 en la menina con respecto a la SEQ ID NO: 2 cuando está alineado óptimamente. En algunas realizaciones, el grupo funcional reacciona covalentemente con la cisteína 329 con respecto a la SEQ ID NO: 2 cuando está alineado óptimamente.

En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (II-A), uno o más de  $R^A$ ,  $R^B$  y  $R^C$ , cuando están presentes, comprenden un resto que reacciona covalentemente con uno o más restos en la menina. En algunas realizaciones, uno o más de  $R^A$ ,  $R^B$  y  $R^C$ , cuando están presentes, comprenden un resto que reacciona covalentemente con una o más isoformas de la menina, por ejemplo, la isoforma 1 (SEQ ID NO: 1), la isoforma 2 (SEQ ID NO: 2) o la isoforma 3 (SEQ ID NO: 3) de la menina. En determinadas realizaciones, uno o más de  $R^A$ ,  $R^B$  y  $R^C$ , cuando están presentes, comprenden un resto que reacciona covalentemente con la menina, en donde la proteína menina comparte un 60 % o más, un 70 % o más, un 75 % o más, un 80 % o más, un 85 % o más, un 90 % o más, un 95 % o más o un 99 % o más de identidad de secuencia con la isoforma 1 (SEQ ID NO: 1), la isoforma 2 (SEQ ID NO: 2) o la isoforma 3 (SEQ ID NO: 3).

En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (II-A), uno o más de  $R^A$ ,  $R^B$  y  $R^C$ , como se describe en el presente documento, cuando están presentes, comprenden un grupo electrófilo que es susceptible al ataque nucleófilo de un resto en la menina. En algunas realizaciones, uno o más de  $R^A$ ,  $R^B$  y  $R^C$ , cuando están presentes, comprenden un resto distinto de un electrófilo, en donde el resto es capaz de unirse a o reaccionar covalentemente con un residuo en la menina. En algunas realizaciones, un compuesto o sal de Fórmula (II-A) es capaz de (a) unirse covalentemente a la menina y (b) inhibir la interacción de la menina y MLL.

En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (II-A),  $R^C$ , como se describe en el presente documento, comprende un grupo funcional que reacciona covalentemente con uno o más restos en la menina. En algunas realizaciones, el grupo funcional reacciona covalentemente con uno o más restos de cisteína en la menina. En algunas realizaciones, el grupo funcional reacciona covalentemente con una cisteína en la menina en la posición 329 con respecto a la SEQ ID NO: 2 cuando está alineado óptimamente o en la posición 334 con respecto a la SEQ ID NO: 1 cuando está alineado óptimamente.

En algunas realizaciones, para un compuesto de Fórmula (II-A),  $R^C$  es un resto que comprende un carbonilo alfa, beta-insaturado; un sulfonilo alfa, beta-insaturado; un epóxido; un aldehído; fluoruro de sulfonilo; un halometilcarbonilo, un dihalometilcarbonilo o un trihalometilcarbonilo.

En el presente documento se contempla cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables. A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sus sustituyentes pueden elegirse para proporcionar restos y compuestos estables.

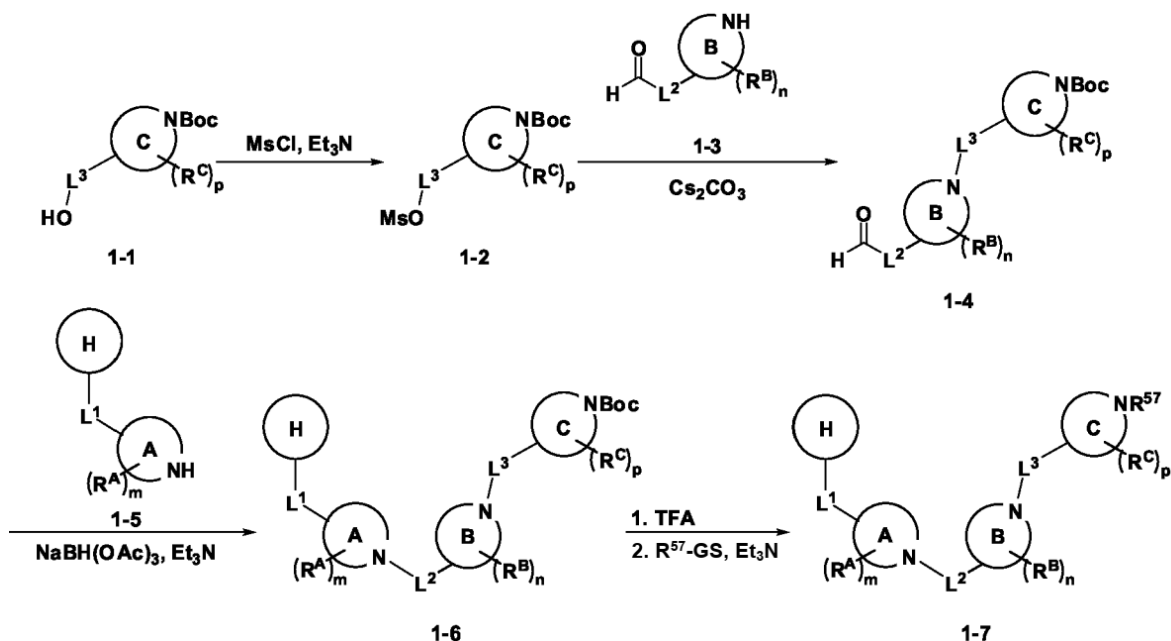
Las entidades químicas descritas en el presente documento pueden sintetizarse de acuerdo con uno o más esquemas ilustrativos del presente documento y/o técnicas conocidas en la técnica. Los materiales utilizados en el presente documento están disponibles en el mercado o se preparan mediante métodos de síntesis generalmente conocidos en la técnica. Estos esquemas no se limitan a los compuestos enumerados en los ejemplos o por cualquier sustituyente particular, que se emplean con fines ilustrativos. Aunque se describen y representan diversas etapas en el **Esquema 1** y los **Ejemplos 1-5**, las etapas en algunos casos pueden realizarse en un orden diferente al que se muestra en el **Esquema 1** y los **Ejemplos 1-5**. Pueden realizarse diversas modificaciones de estos esquemas de reacción de síntesis y se sugerirán a un experto en la materia que se haya referido a la divulgación contenida en la presente Solicitud. Las numeraciones o grupos R en cada esquema no se corresponden necesariamente a los de las reivindicaciones u otros esquemas o tablas del presente documento.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento tienen lugar a presión atmosférica, generalmente dentro de un intervalo de temperatura de  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Además, excepto que se especifique otra cosa, los tiempos y las condiciones de reacción pretenden ser aproximados, por ejemplo, teniendo

lugar aproximadamente a la presión atmosférica dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 110 °C durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas; las reacciones que se dejan correr durante la noche promedian un período de aproximadamente 16 horas.

- 5 En general, los compuestos de la divulgación pueden prepararse mediante el siguiente esquema de reacción:

Esquema 1



- 10 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula 1-7 puede prepararse de acuerdo con el **Esquema 1**. Por ejemplo, puede añadirse cloruro de metanosulfonilo a una solución de alcohol 1-1 y trietilamina para producir mesilato 1-2. La adición de mesilato 1-2 a una solución de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  y amina 1-3 puede proporcionar un compuesto de Fórmula 1-4. El acoplamiento de aldehído 1-4 con amina 1-5 puede transcurrir en presencia de un agente reductor adecuado, tal como  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , para obtener un compuesto de Fórmula 1-6. La adición de TFA puede revelar la amina libre, que opcionalmente puede hacerse reaccionar con  $\text{R}^{57}\text{-GS}$ , en donde GS es un grupo saliente adecuado, para producir un compuesto de Fórmula 1-7.

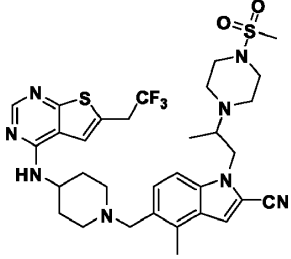
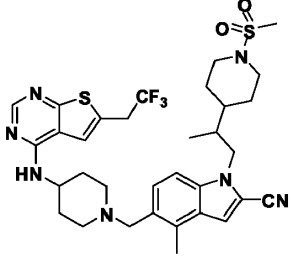
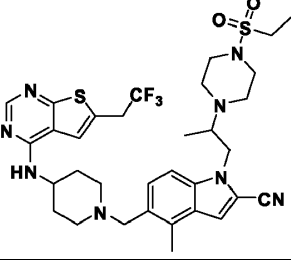
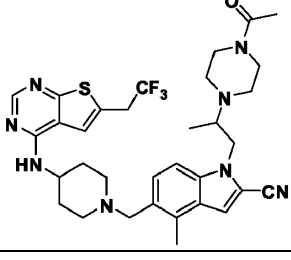
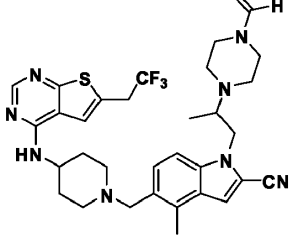
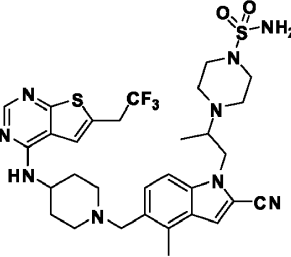
- 20 En algunas realizaciones, un compuesto de la presente divulgación, por ejemplo, un compuesto de una fórmula proporcionada en la **Tabla 1** o **2**, se sintetiza de acuerdo con una de las vías generales esbozadas en el **Esquema 1**, **Ejemplos 1-5**, o mediante métodos generalmente conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, los compuestos de ejemplo pueden incluir, pero sin limitación, un compuesto o sal del mismo seleccionado de **Tabla 1**.

- 25 Los compuestos de la **Tabla 1** marcados con un asterisco "\*" se proporcionan únicamente como referencia.

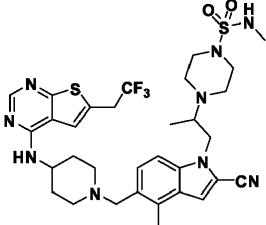
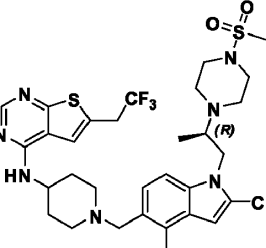
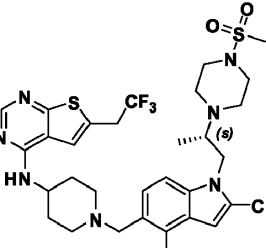
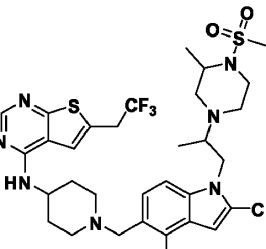
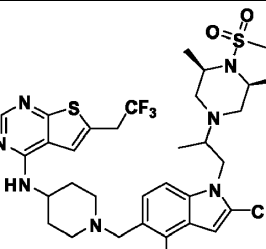
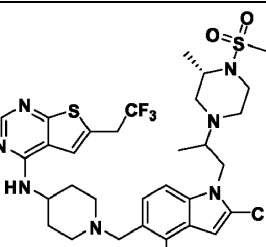
Tabla 1

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
1*		687,78	688,45 [M+H] <sup>+</sup>

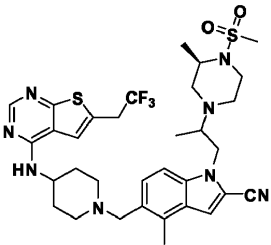
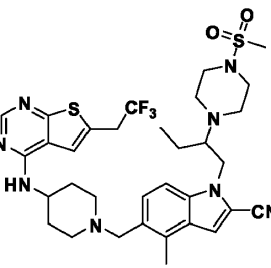
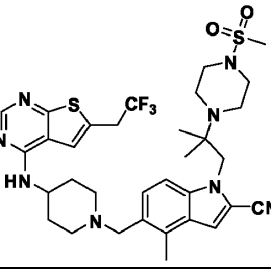
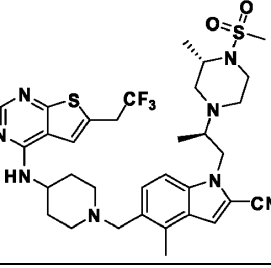
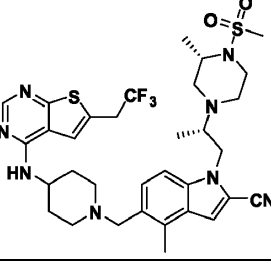
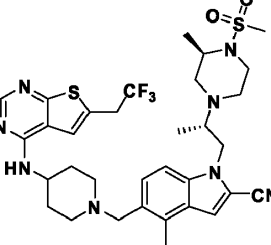
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
2*		688,83	689,40 [M+H] <sup>+</sup>
3*		687,84	688,45 [M+H] <sup>+</sup>
4*		702,86	703,55 [M+H] <sup>+</sup>
5*		652,78	653,55 [M+H] <sup>+</sup>
6*		638,75	639,50 [M+H] <sup>+</sup>
7*		689,82	690,50 [M+H] <sup>+</sup>

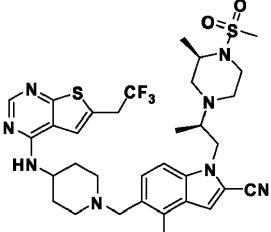
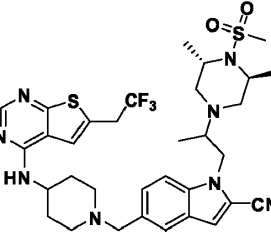
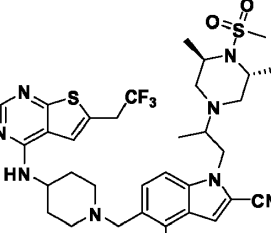
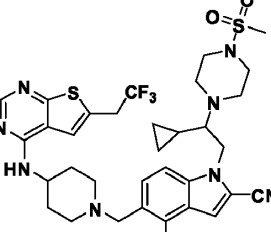
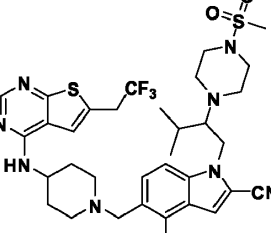
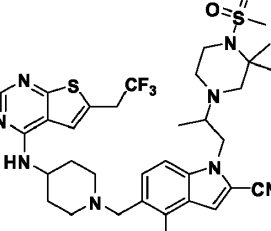
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
8*		703,84	704,55 [M+H] <sup>+</sup>
9*		688,83	689,45 [M+H] <sup>+</sup>
10*		688,83	689,40 [M+H] <sup>+</sup>
11*		702,86	703,55 [M+H] <sup>+</sup>
12*		716,88	717,55 [M+H] <sup>+</sup>
13*		702,86	703,55 [M+H] <sup>+</sup>

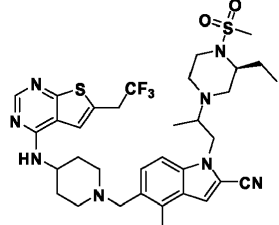
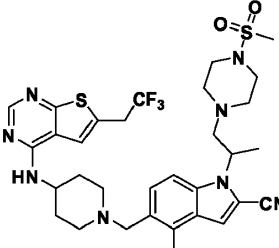
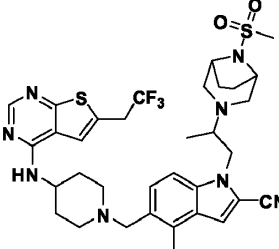
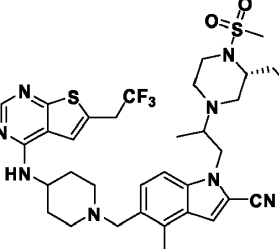
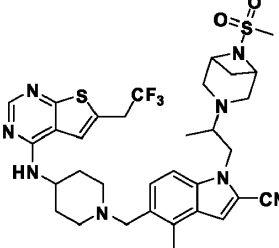
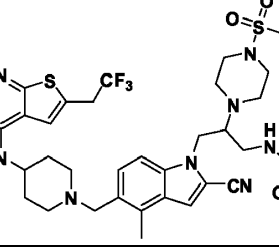
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
14*		702,86	703,55 [M+H] <sup>+</sup>
15*		702,86	703,50 [M+H] <sup>+</sup>
16*		702,86	703,60 [M+H] <sup>+</sup>
17*		702,86	703,35 [M+H] <sup>+</sup>
18*		702,86	703,35 [M+H] <sup>+</sup>
19*		702,86	703,35 [M+H] <sup>+</sup>

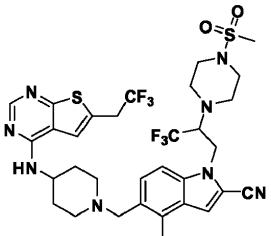
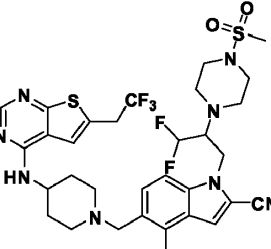
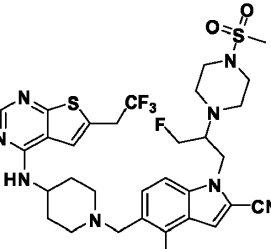
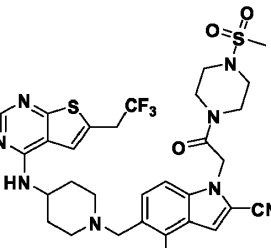
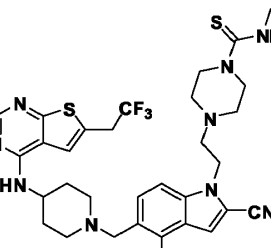
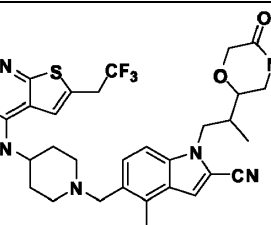
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
20*		702,86	703,35 [M+H] <sup>+</sup>
21*		716,88	717,35 [M+H] <sup>+</sup>
22*		716,88	717,35 [M+H] <sup>+</sup>
23*		714,87	715,25 [M+H] <sup>+</sup>
24*		716,88	717,45 [M+H] <sup>+</sup>
25*		716,88	717,40 [M+H] <sup>+</sup>

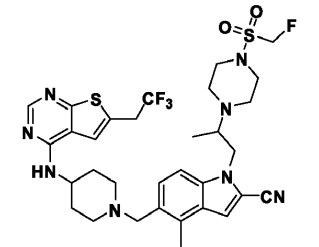
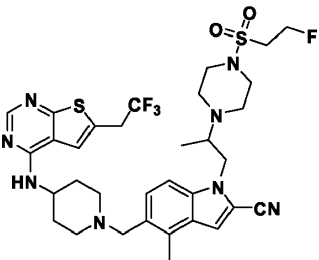
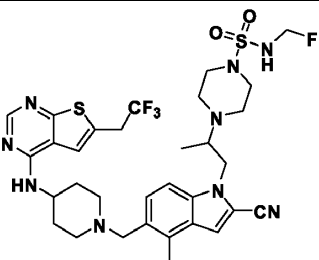
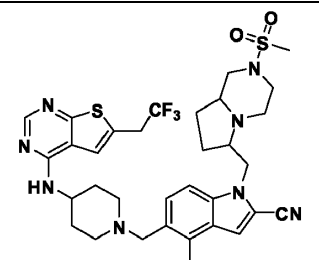
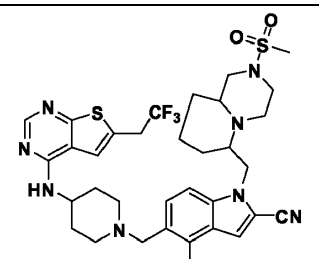
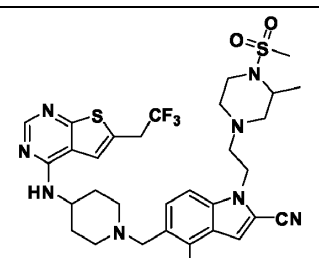
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
26*		716,88	717,40 [M+H] <sup>+</sup>
27*			
28*		714,87	715,35 [M+H] <sup>+</sup>
29*		716,88	717,40 [M+H] <sup>+</sup>
30*		700,84	701,35 [M+H] <sup>+</sup>
31*			

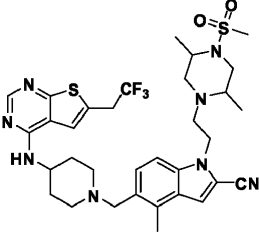
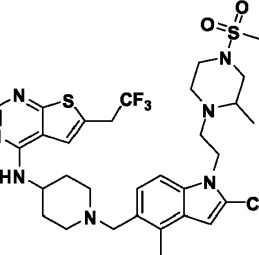
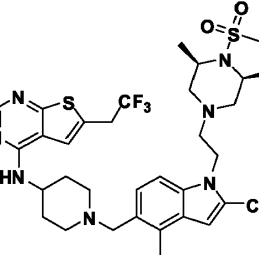
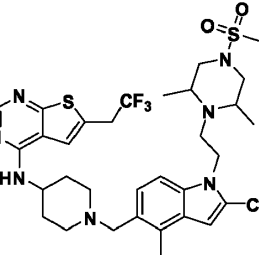
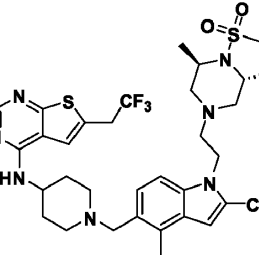
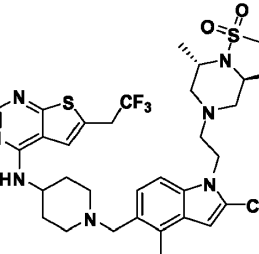
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
32*			
33*			
34*			
35*		688,79	689,15 [M+H] <sup>+</sup>
36*			
37*			

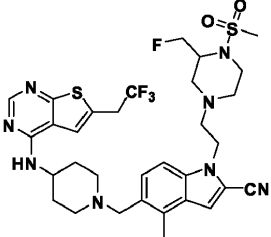
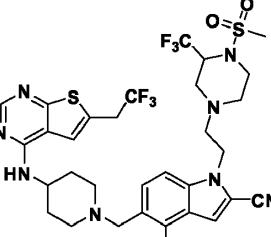
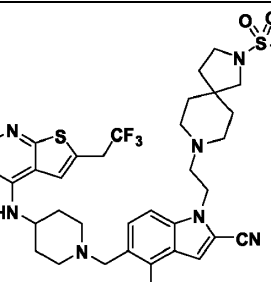
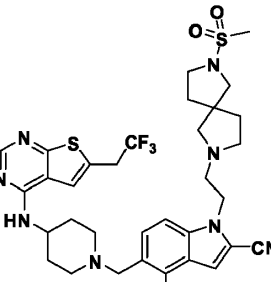
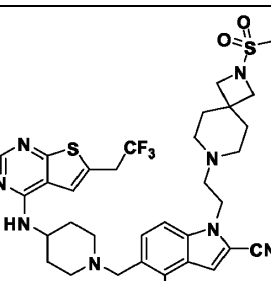
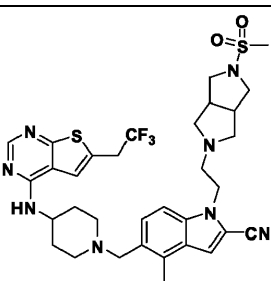
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
38*			
39*			
40*			
41*			
42*			
43*		688,83	689,45 [M+H] <sup>+</sup>

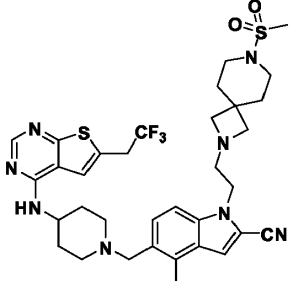
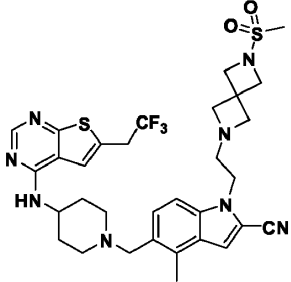
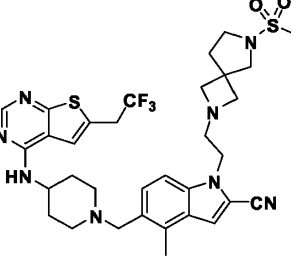
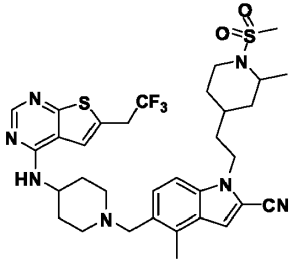
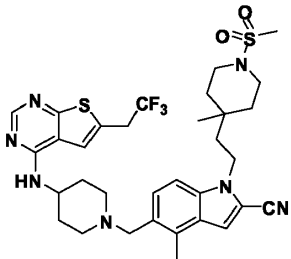
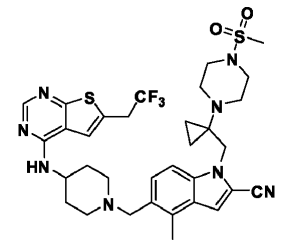
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
44*		702,86	703,45 [M+H] <sup>+</sup>
45*		688,83	689,40 [M+H] <sup>+</sup>
46*		702,86	703,45 [M+H] <sup>+</sup>
47*		702,86	703,50 [M+H] <sup>+</sup>
48*		702,86	703,55 [M+H] <sup>+</sup>
49*		702,86	703,55 [M+H] <sup>+</sup>

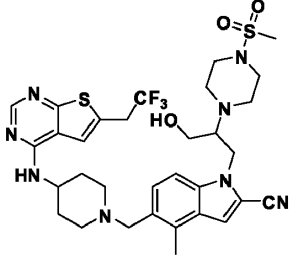
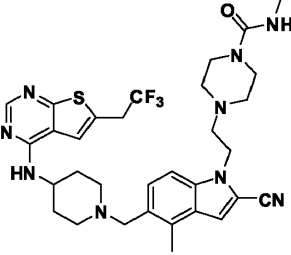
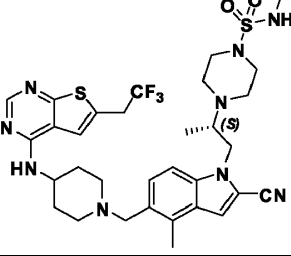
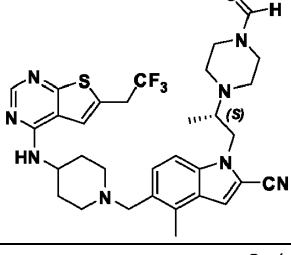
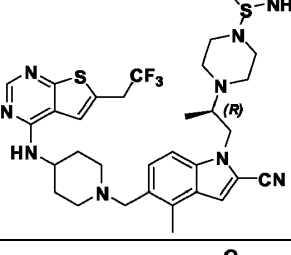
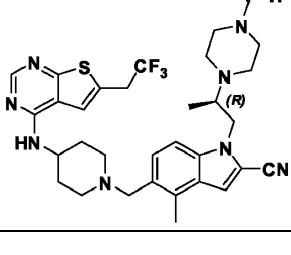
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
50*			
51*			
52*		728,89	729,55 [M+H] <sup>+</sup>
53*		714,87	715,30 [M+H] <sup>+</sup>
54*		714,87	715,30 [M+H] <sup>+</sup>
55*		700,84	701,30 [M+H] <sup>+</sup>

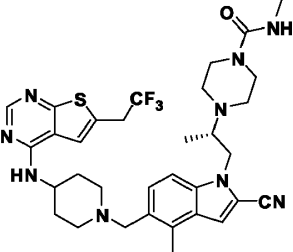
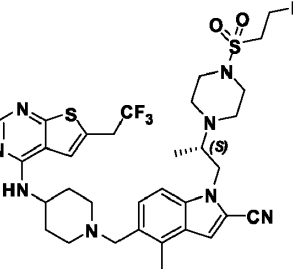
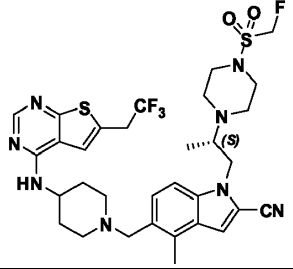
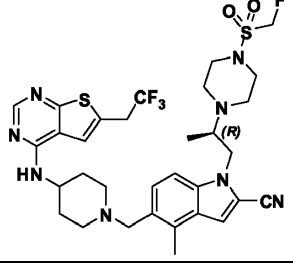
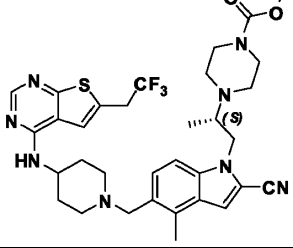
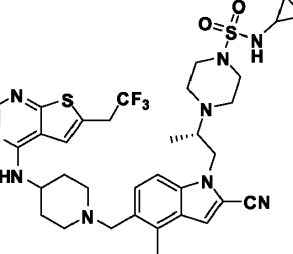
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
56*		714,87	715,35 [M+H] <sup>+</sup>
57*		686,81	687,25 [M+H] <sup>+</sup>
58*		700,84	701,35 [M+H] <sup>+</sup>
59*		687,84	688,45 [M+H] <sup>+</sup>
60*		687,84	688,50 [M+H] <sup>+</sup>
61*		700,84	701,30 [M+H] <sup>+</sup>

(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
62*			
63*			
64*		703,84	704,25 [M+H] <sup>+</sup>
65*		638,75	639,20 [M+H] <sup>+</sup>
66*		703,84	704,25 [M+H] <sup>+</sup>
67*		638,75	639,25 [M+H] <sup>+</sup>

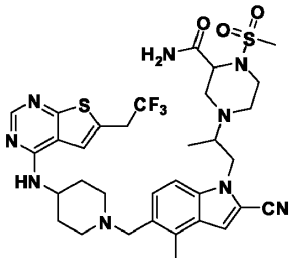
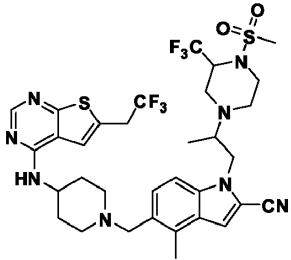
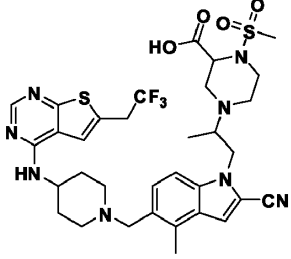
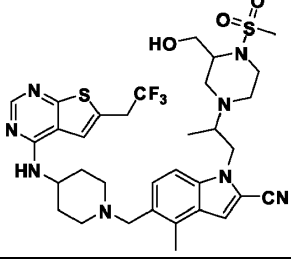
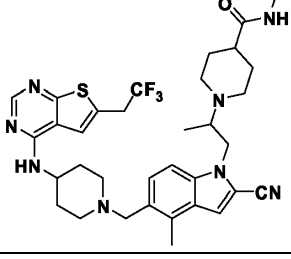
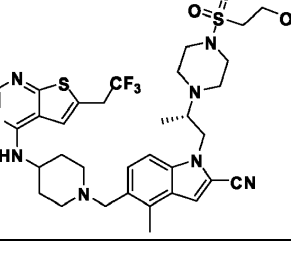
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
68*		667,79	668,35 [M+H] <sup>+</sup>
69*		720,27	721,3
70*		706,25	707,3
71*		706,25	707,2
72*		668,29	689,2
73*		729,88	730,30 [M+H] <sup>+</sup>

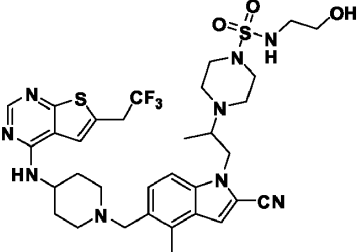
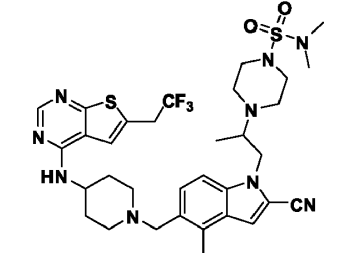
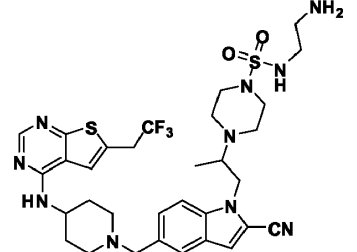
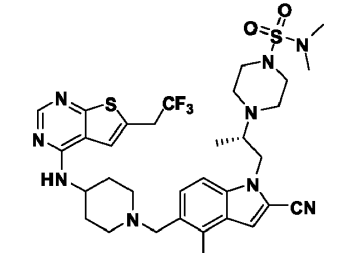
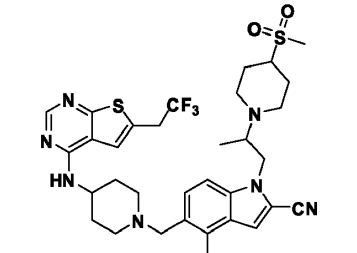
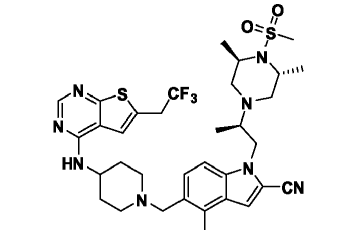
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
74*			
75*			
76*			
77*			
78*			
79*			

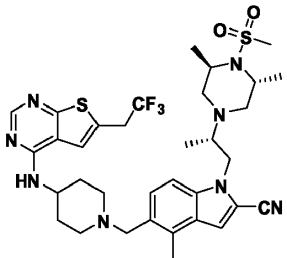
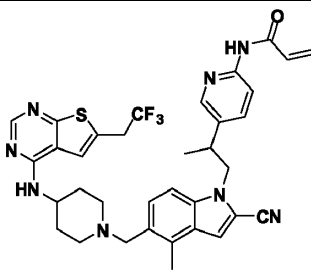
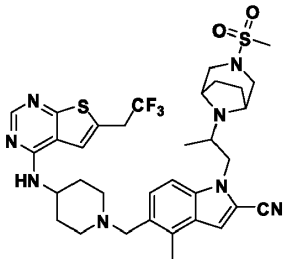
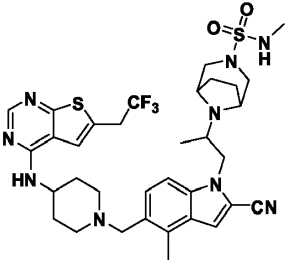
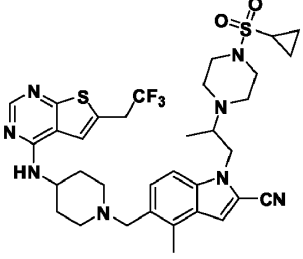
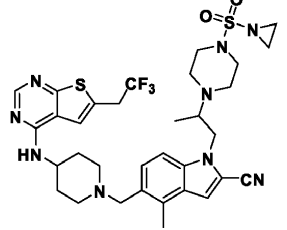
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
80*			
81*			
82*			
83*			
84*			
85*			

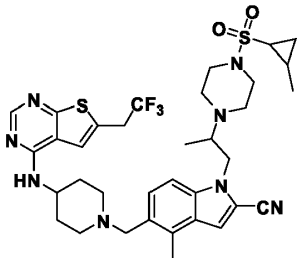
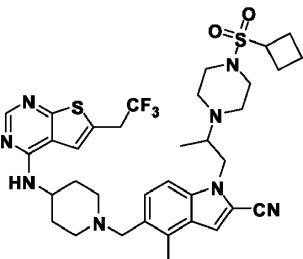
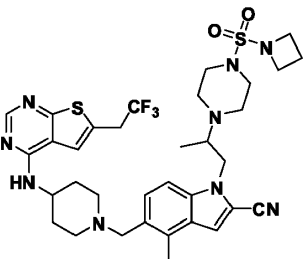
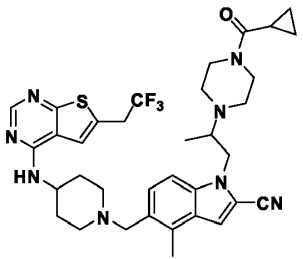
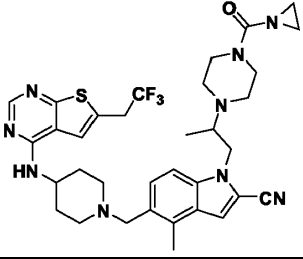
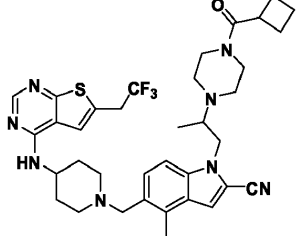
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
86*			
87*		717,29	718,35 [M+H] <sup>+</sup>
88*			
89*		717,29	718,25 [M+H] <sup>+</sup>
90*			
91*			

(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
92*			
93*		672,26	673,2667
94*		714,27	715,2 [M+H] <sup>+</sup>
95*			
96*			
97*			

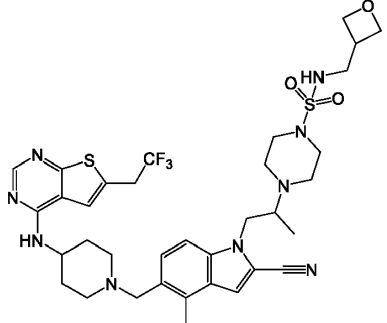
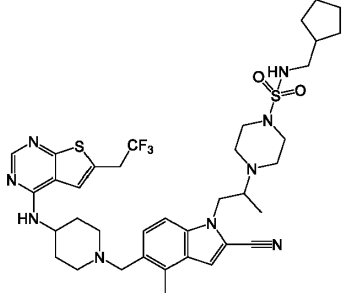
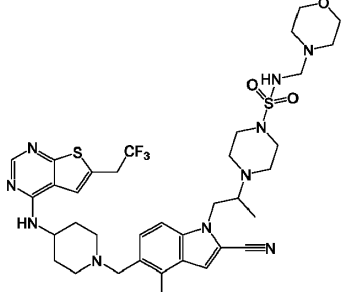
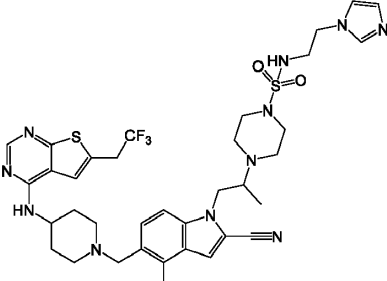
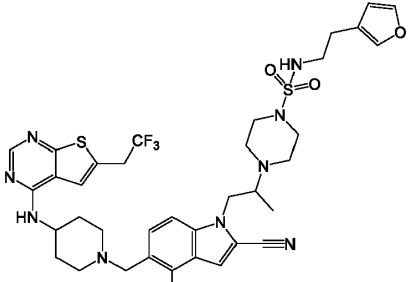
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
98*			
99*			
100*			
101*			
102*			
103*			

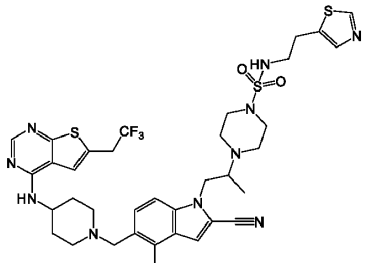
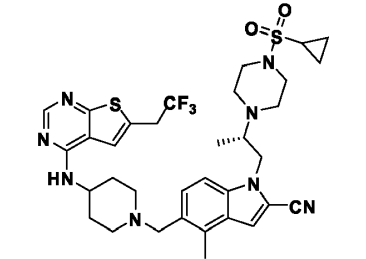
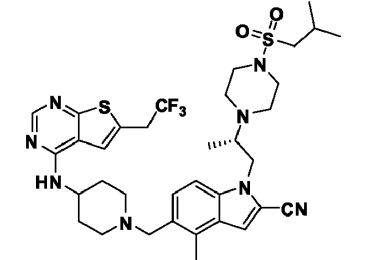
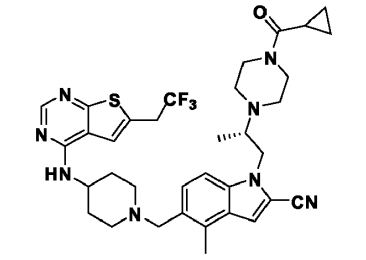
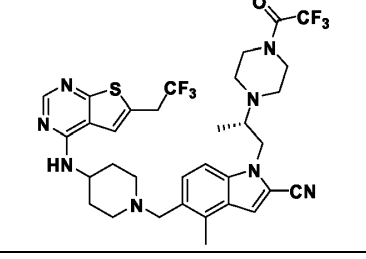
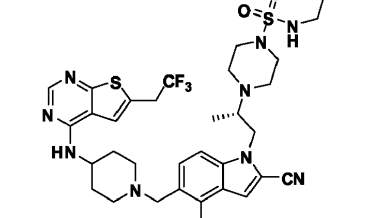
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
104*	<p>Chemical structure 104* features a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a methyl group at the 2-position and a cyano group at the 3-position. The benzimidazole ring is connected via its 5-position to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a trifluoromethyl group and a 2-aminothiazole ring. The thiazole ring is substituted with a trifluoromethyl group and a 2-allylamino group.</p>		
105*	<p>Chemical structure 105* features a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a methyl group at the 2-position and a cyano group at the 3-position. The benzimidazole ring is connected via its 5-position to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a trifluoromethyl group and a 2-aminothiazole ring. The thiazole ring is substituted with a trifluoromethyl group and a 2-(cyclopropylmethyl)sulfonamide group.</p>		
106*	<p>Chemical structure 106* features a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a methyl group at the 2-position and a cyano group at the 3-position. The benzimidazole ring is connected via its 5-position to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a trifluoromethyl group and a 2-aminothiazole ring. The thiazole ring is substituted with a trifluoromethyl group and a 2-(cyclobutylmethyl)sulfonamide group.</p>		
107*	<p>Chemical structure 107* features a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a methyl group at the 2-position and a cyano group at the 3-position. The benzimidazole ring is connected via its 5-position to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a trifluoromethyl group and a 2-aminothiazole ring. The thiazole ring is substituted with a trifluoromethyl group and a 2-(1,1-difluoroethyl)sulfonamide group.</p>		
108*	<p>Chemical structure 108* features a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a methyl group at the 2-position and a cyano group at the 3-position. The benzimidazole ring is connected via its 5-position to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a trifluoromethyl group and a 2-aminothiazole ring. The thiazole ring is substituted with a trifluoromethyl group and a 2-(cyclopropylmethyl)sulfonamide group.</p>		

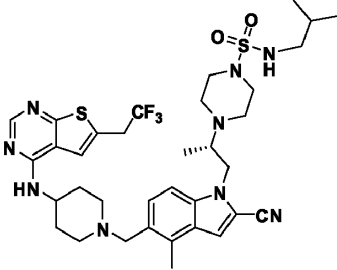
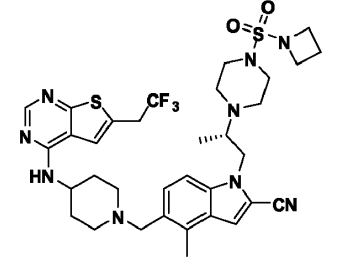
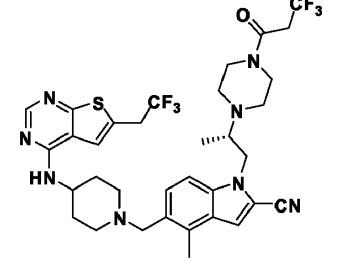
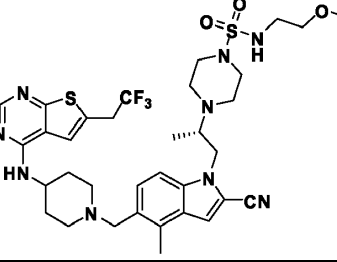
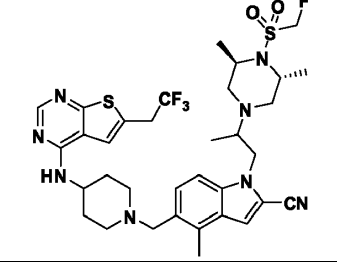
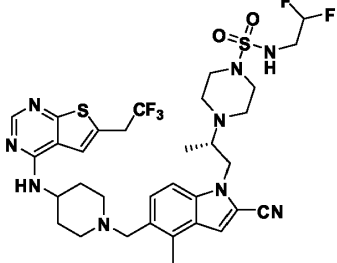
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
109*			
110*			
111*			
112*			
113*			

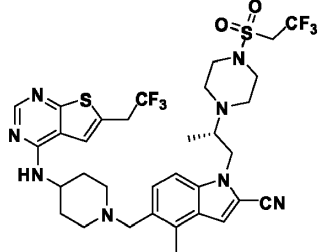
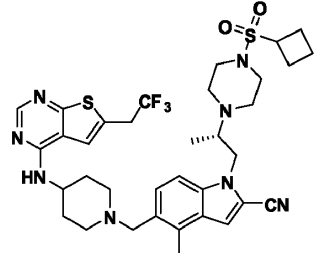
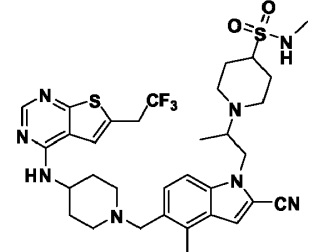
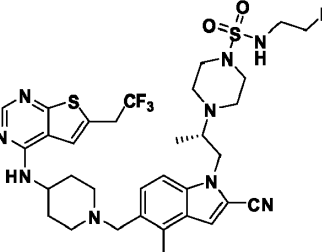
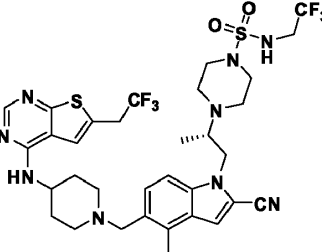
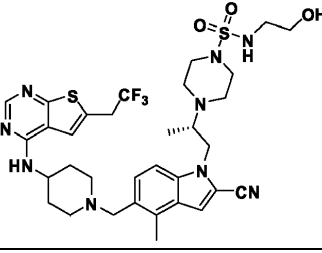
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
114*			
115*		714,27	715,45 [M+H] <sup>+</sup>
116*		730,31	731,50 [M+H] <sup>+</sup>
117*		678,31	679,50 [M+H] <sup>+</sup>
118*		706,26	707,40 [M+H] <sup>+</sup>
119*		717,29	718,25 [M+H] <sup>+</sup>

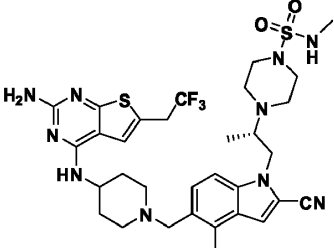
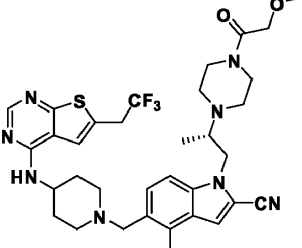
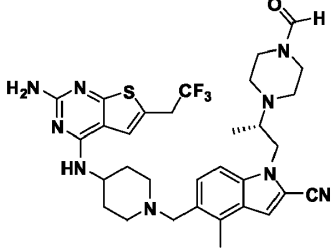
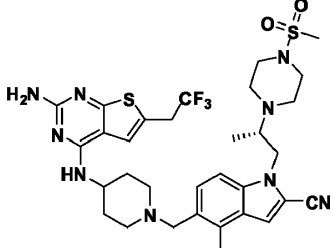
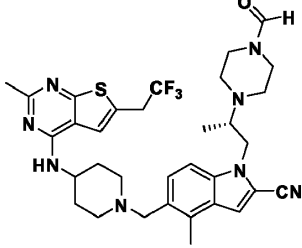
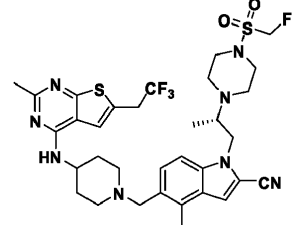
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
120*		745,32	746,30 [M+H] <sup>+</sup>
121*		729,29	730,45 [M+H] <sup>+</sup>
122*		720,28	721,40 [M+H] <sup>+</sup>
123*		747,30	748,45 [M+H] <sup>+</sup>
124*		734,28	735,2 [M+H] <sup>+</sup>
125*		753,27	754,45 [M+H] <sup>+</sup>

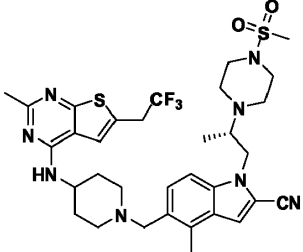
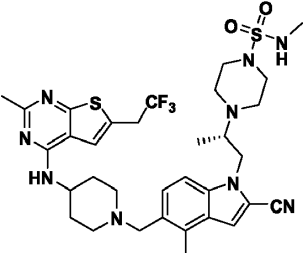
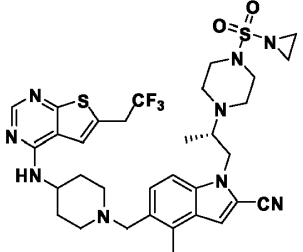
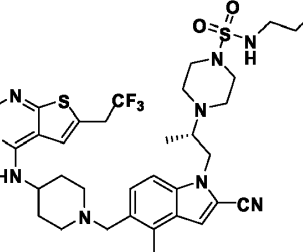
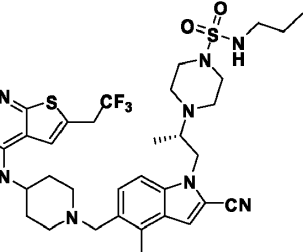
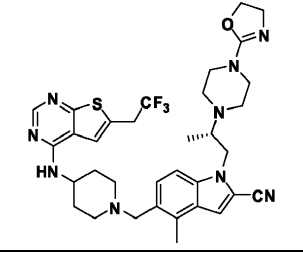
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
126*		756,25	757,35 [M+H] <sup>+</sup>
127*		728,29	729,45 [M+H] <sup>+</sup>
128*		702,27	703,35 [M+H] <sup>+</sup>
129*		735,28	736,40 [M+H] <sup>+</sup>
130*		771,26	772,40 [M+H] <sup>+</sup>
131*		733,28	734,45 [M+H] <sup>+</sup>

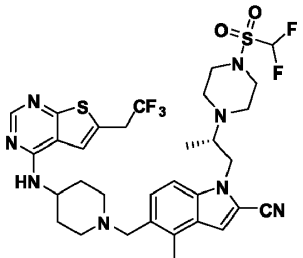
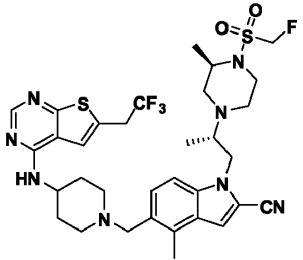
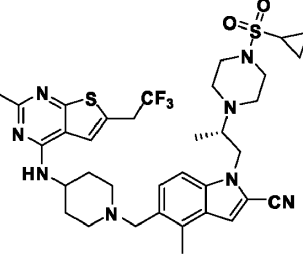
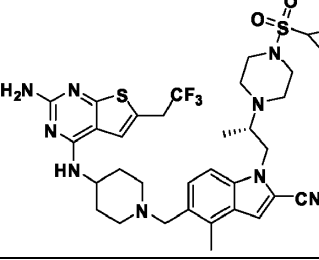
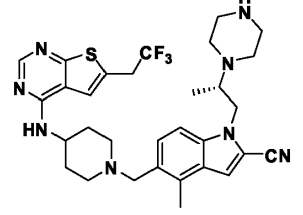
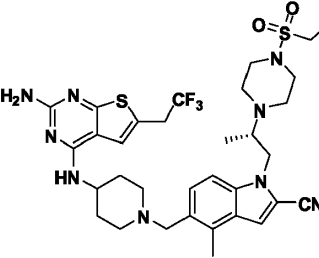
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
132		718,28	719,45 [M+H] <sup>+</sup>
133*		682,30	683,50 [M+H] <sup>+</sup>
134		653,29	654,40 [M+H] <sup>+</sup>
135		703,27	704,40 [M+H] <sup>+</sup>
136		652,29	653,45 [M+H] <sup>+</sup>
137		720,27	721,45 [M+H] <sup>+</sup>

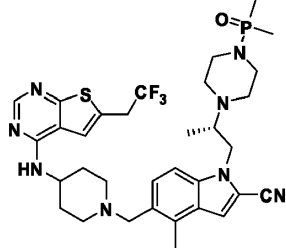
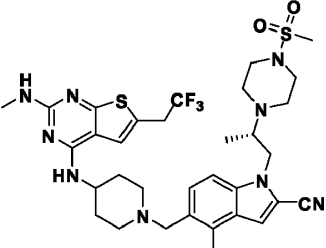
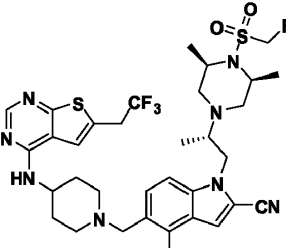
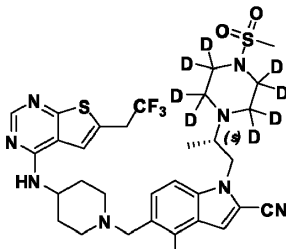
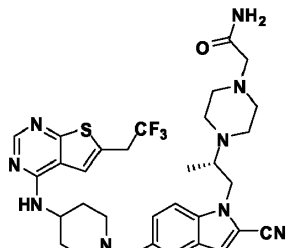
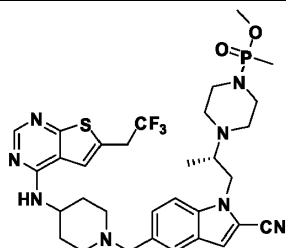
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
138		702,27	703,50 [M+H] <sup>+</sup>
139		717,29	718,50 [M+H] <sup>+</sup>
140*		715,27	716,40 [M+H] <sup>+</sup>
141*		731,30	732,45 [M+H] <sup>+</sup>
142*		745,32	746,40 [M+H] <sup>+</sup>
143*		679,30	680,50 [M+H] <sup>+</sup>

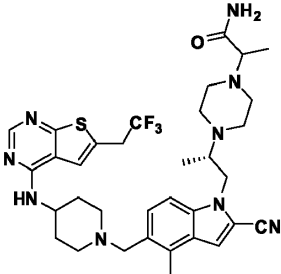
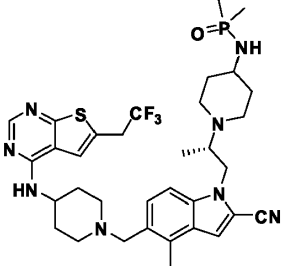
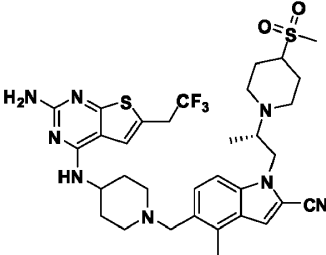
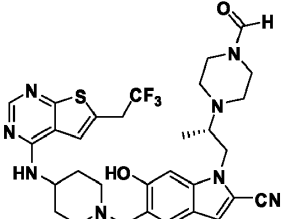
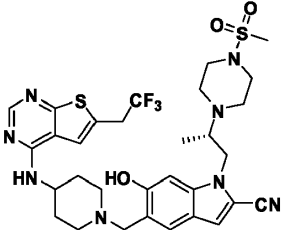
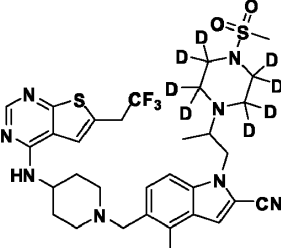
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
144*		724,24	725,40 [M+H] <sup>+</sup>
145*		720,27	721,45 [M+H] <sup>+</sup>
146		728,29	729,45 [M+H] <sup>+</sup>
147		729,29	730,40 [M+H] <sup>+</sup>
148*		610,28	611,3 [M+H] <sup>+</sup>
149		721,26	722,45 [M+H] <sup>+</sup>

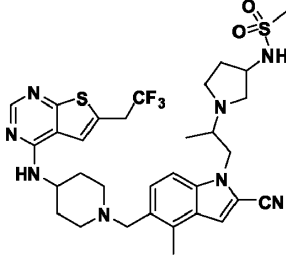
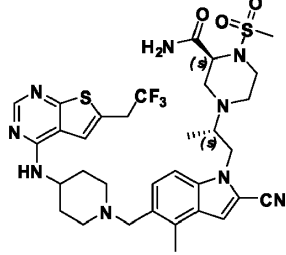
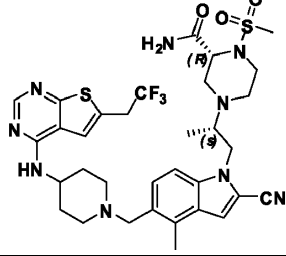
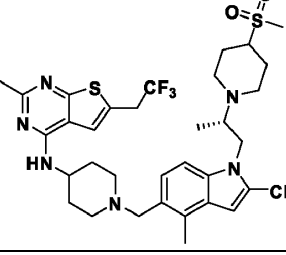
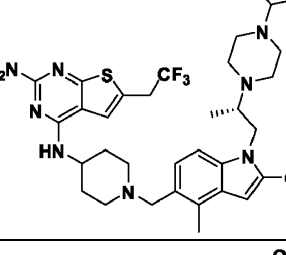
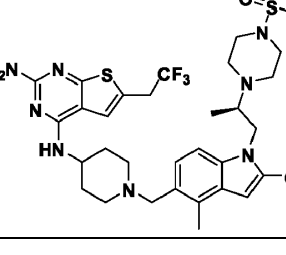
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
150*		686,29	687,3 [M+H] <sup>+</sup>
151		717,29	718,55 [M+H] <sup>+</sup>
152*		734,28	735,40 [M+H] <sup>+</sup>
153*		696,31	
154*		667,30	668,35 [M+H] <sup>+</sup>
155*		702,28	703,35 [M+H] <sup>+</sup>

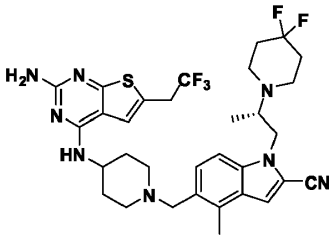
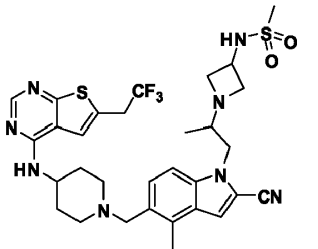
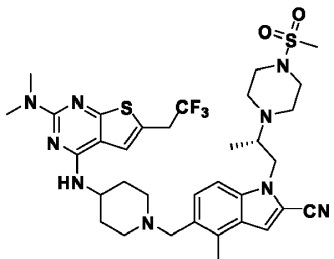
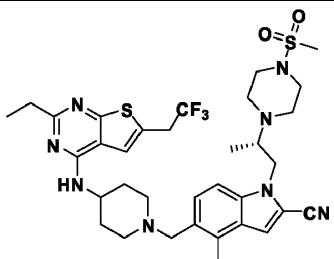
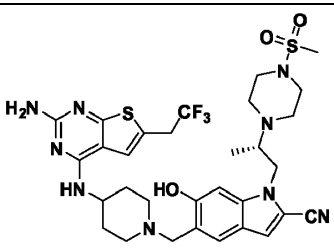
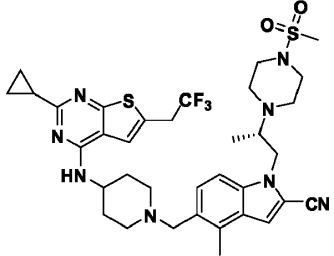
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
156*		681,32	682,45 [M+H] <sup>+</sup>
157*		700,30	701,40 [M+H] <sup>+</sup>
158		702,27	703,40 [M+H] <sup>+</sup>
159*		640,26	641,40 [M+H] <sup>+</sup>
160*		690,24	691,35 [M+H] <sup>+</sup>
161*		696,31	697,3 [M+H] <sup>+</sup>

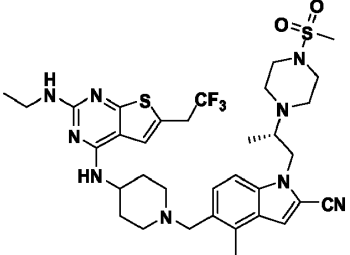
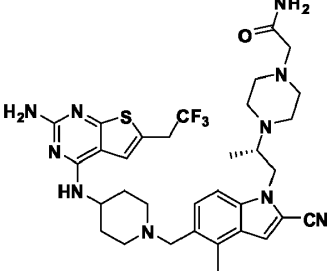
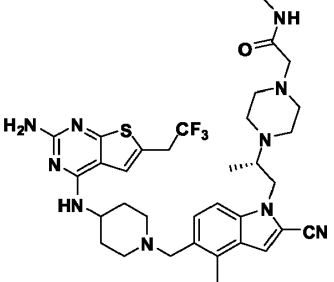
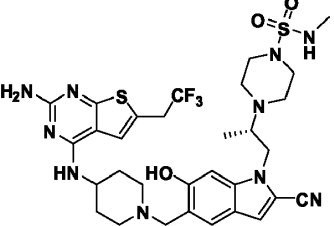
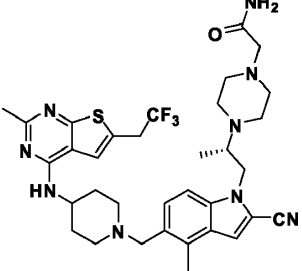
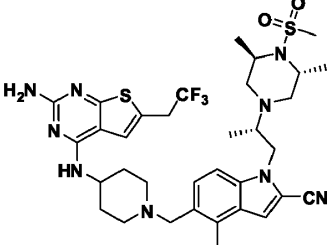
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
162*		659,23	660,2 [M+H] <sup>+</sup>
163*		731,26	732,40 [M+H] <sup>+</sup>
164*		731,26	732,35 [M+H] <sup>+</sup>
165		701,28	702,40 [M+H] <sup>+</sup>
166		667,34	668,45 [M+H] <sup>+</sup>
167		703,27	704,40 [M+H] <sup>+</sup>

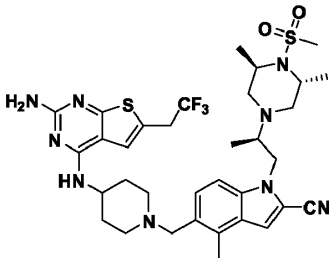
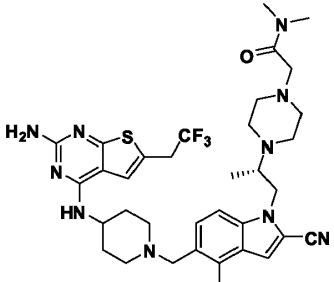
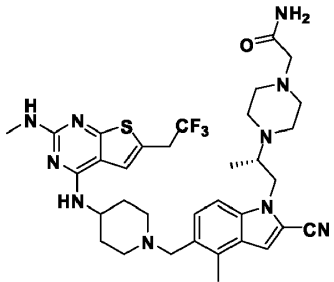
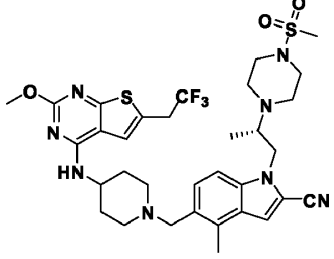
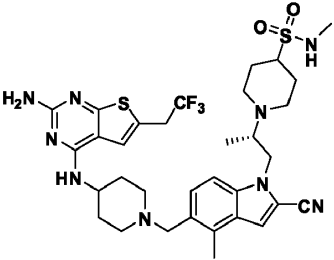
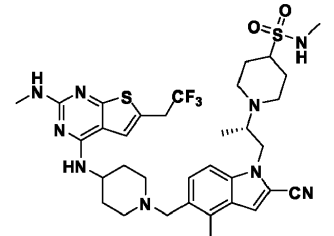
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
168*		660,28	661,40 [M+H] <sup>+</sup>
169*		674,24	
170		731,30	732,40 [M+H] <sup>+</sup>
171		716,29	717,45 [M+H] <sup>+</sup>
172		705,25	706,45 [M+H] <sup>+</sup>
173*		728,29	729,45 [M+H] <sup>+</sup>

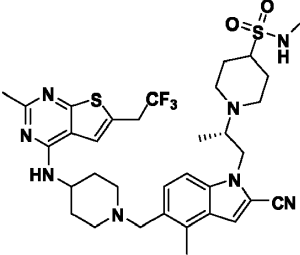
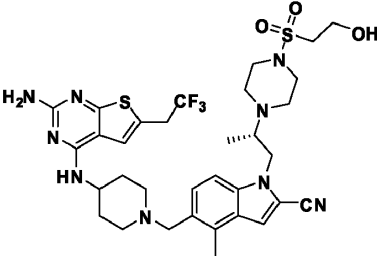
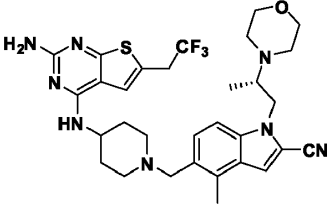
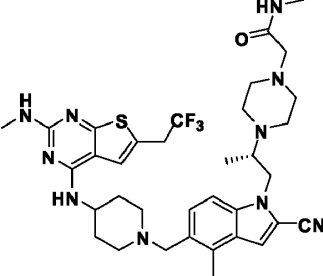
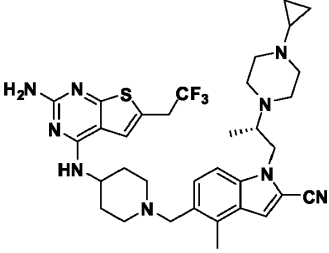
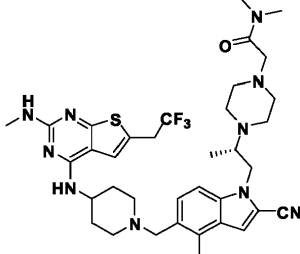
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
174		731,30	732,45 [M+H] <sup>+</sup>
175*		682,31	683,45 [M+H] <sup>+</sup>
176*		696,33	697,60 [M+H] <sup>+</sup>
177		720,26	721,50 [M+H] <sup>+</sup>
178*		681,32	682,45 [M+H] <sup>+</sup>
179		731,30	732,50 [M+H] <sup>+</sup>

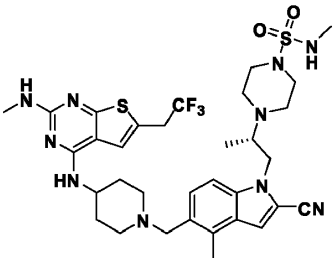
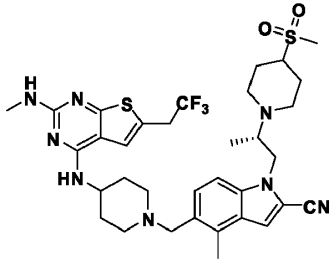
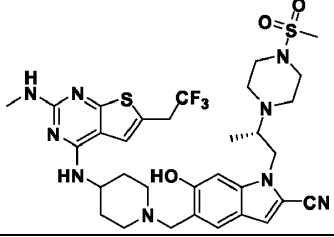
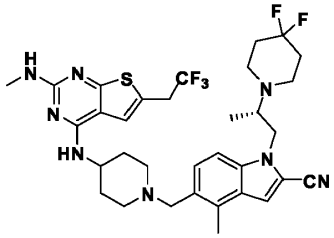
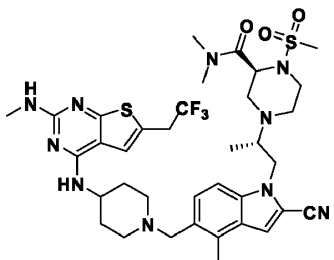
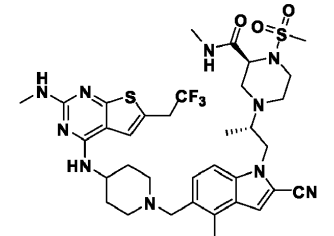
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
180		731,30	732,50 [M+H] <sup>+</sup>
181*		710,35	711,50 [M+H] <sup>+</sup>
182*		696,33	697,60 [M+H] <sup>+</sup>
183		718,27	719,45 [M+H] <sup>+</sup>
184		717,29	718,45 [M+H] <sup>+</sup>
185		731,30	732,45 [M+H] <sup>+</sup>

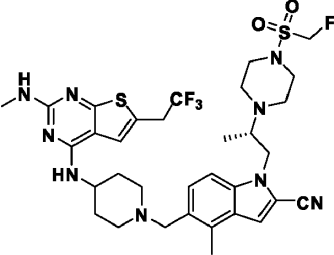
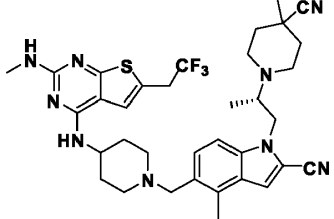
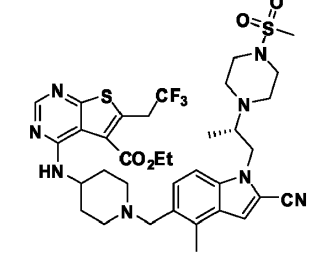
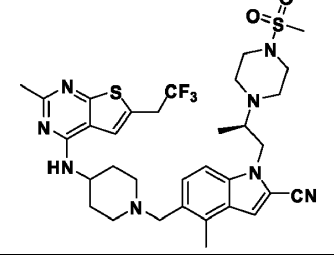
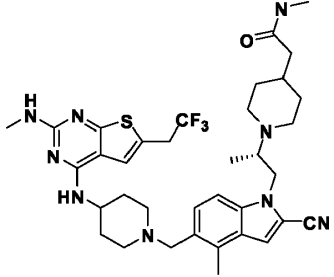
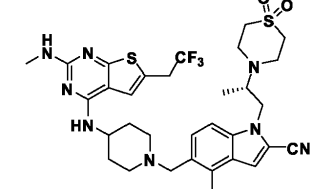
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
186		716,29	717,45 [M+H] <sup>+</sup>
187		733,28	734,45 [M+H] <sup>+</sup>
188*		626,28	627,40 [M+H] <sup>+</sup>
189*		710,35	711,45 [M+H] <sup>+</sup>
190*		665,32	666,45 [M+H] <sup>+</sup>
191*		724,36	725,45 [M+H] <sup>+</sup>

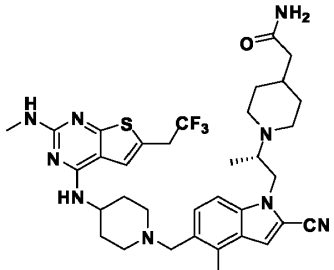
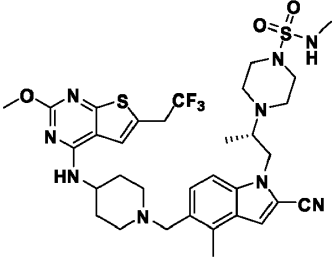
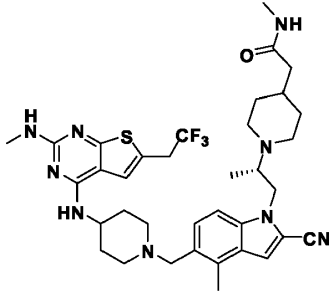
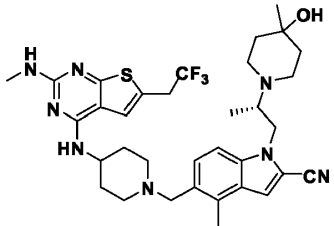
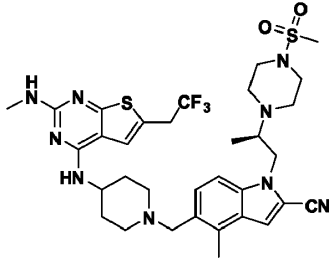
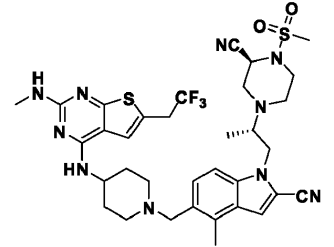
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
192		732,30	733,45 [M+H] <sup>+</sup>
193		716,29	717,45 [M+H] <sup>+</sup>
194		719,26	720,55 [M+H] <sup>+</sup>
195*		674,29	675,50 [M+H] <sup>+</sup>
196		788,32	789,45 [M+H] <sup>+</sup>
197		774,31	775,3 [M+H] <sup>+</sup>

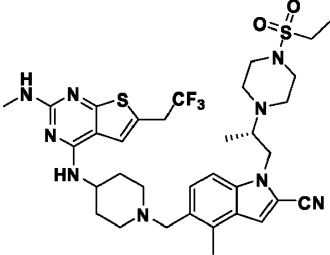
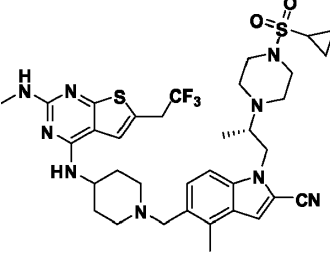
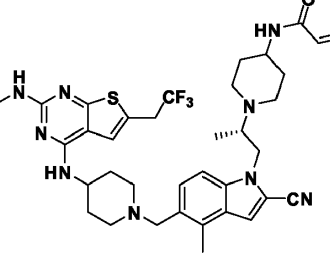
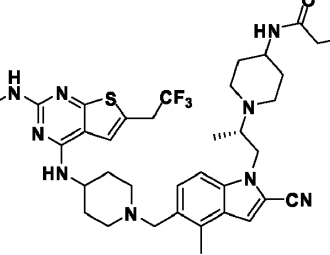
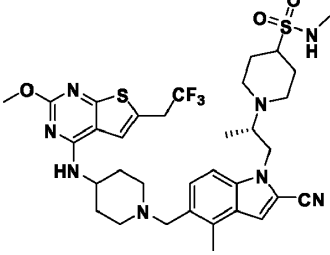
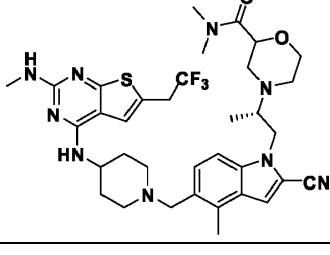
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
198		735,28	736,45 [M+H] <sup>+</sup>
199*		677,32	678,55 [M+H] <sup>+</sup>
200*		760,28	761,40 [M+H] <sup>+</sup>
201		702,27	703,45 [M+H] <sup>+</sup>
202*		723,37	724,55 [M+H] <sup>+</sup>
203*		688,26	689,40 [M+H] <sup>+</sup>

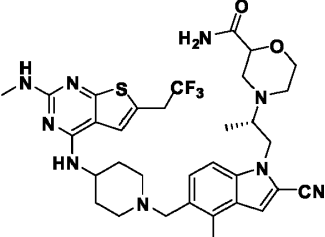
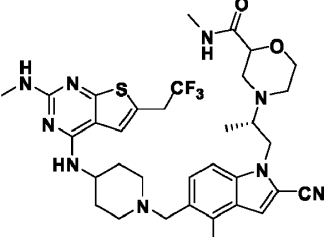
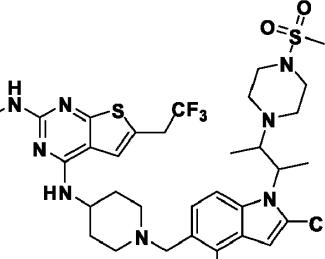
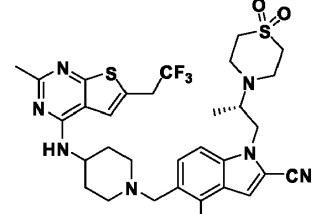
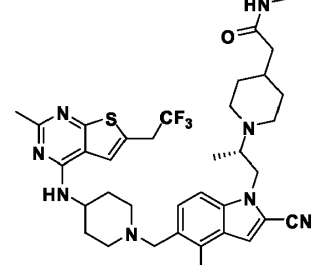
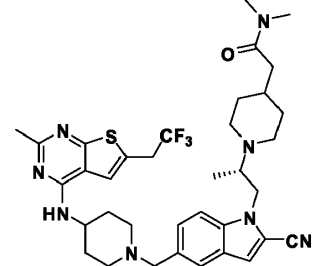
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
204*		695,33	696,60 [M+H] <sup>+</sup>
205		733,28	734,55 [M+H] <sup>+</sup>
206*		709,35	710,55 [M+H] <sup>+</sup>
207*		668,32	669,55 [M+H] <sup>+</sup>
208		717,29	718,40 [M+H] <sup>+</sup>
209*		742,28	743,40 [M+H] <sup>+</sup>

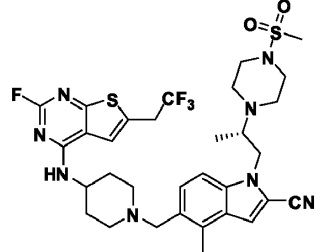
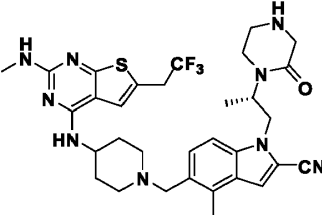
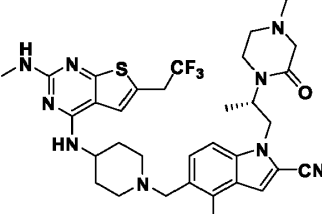
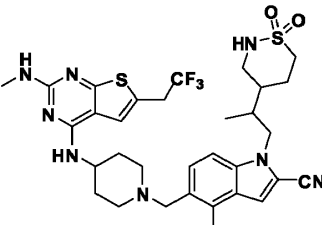
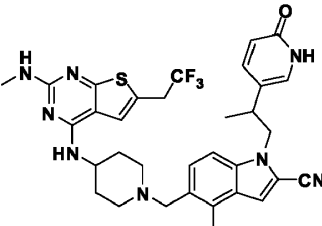
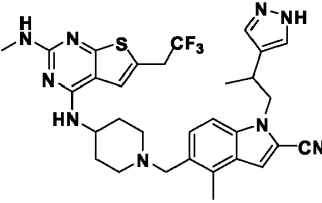
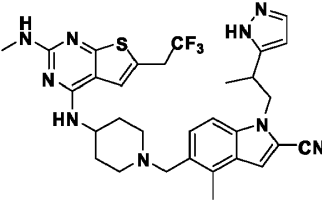
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
210		731,30	732,40 [M+H] <sup>+</sup>
211		743,30	744,40 [M+H] <sup>+</sup>
212*		707,33	708,45 [M+H] <sup>+</sup>
213*		709,35	710,50 [M+H] <sup>+</sup>
214		732,29	733,40 [M+H] <sup>+</sup>
215*		711,33	712,45 [M+H] <sup>+</sup>

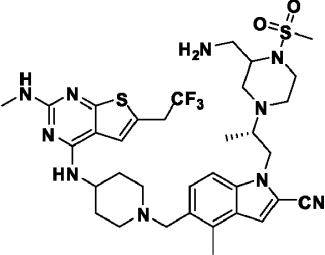
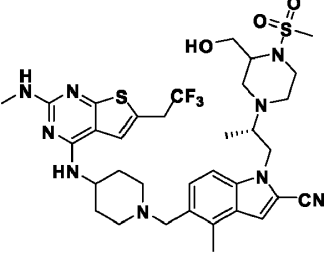
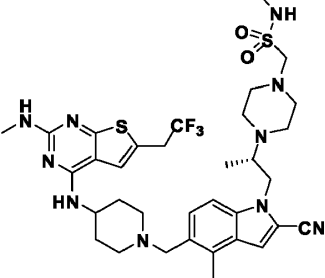
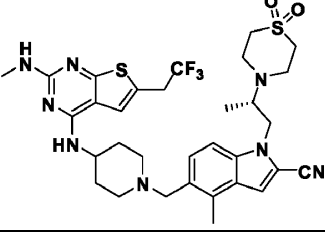
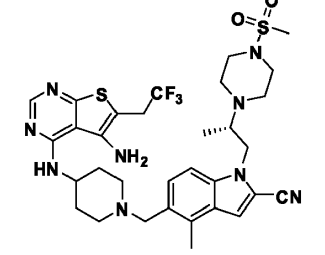
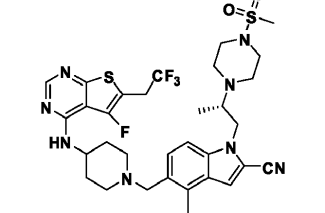
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
216*		683,30	684,45 [M+H] <sup>+</sup>
217*		697,31	698,3 [M+H] <sup>+</sup>
218*			
219*		673,25	674,2 [M+H] <sup>+</sup>
220*		694,34	695,50 [M+H] <sup>+</sup>
221*		708,35	709,50 [M+H] <sup>+</sup>

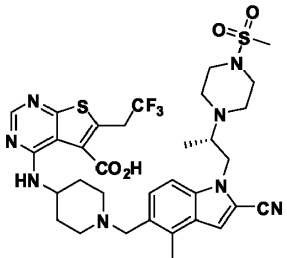
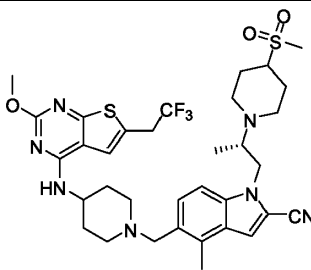
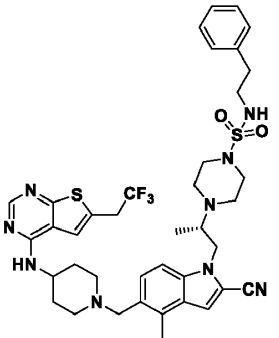
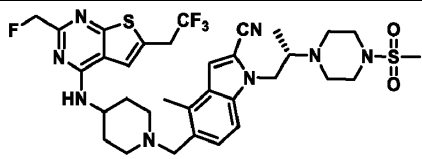
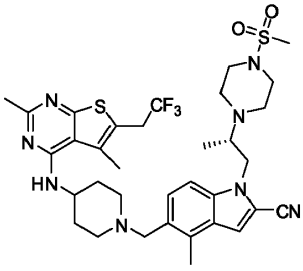
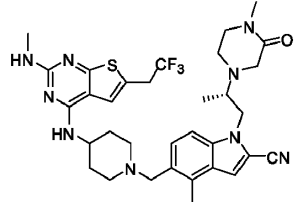
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
222		706,25	707,2561
225			
226			
228*			
229*		648,26	
230*		621,26	622,2 [M+H] <sup>+</sup>
231*			

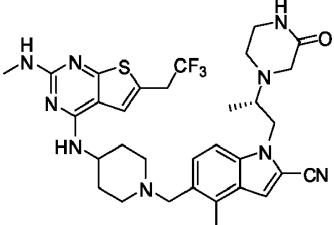
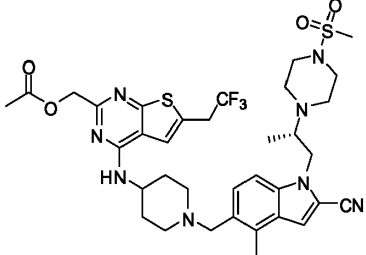
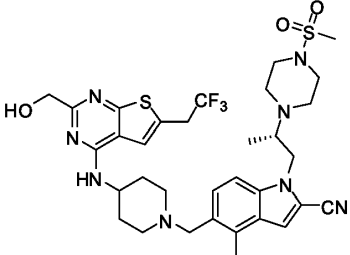
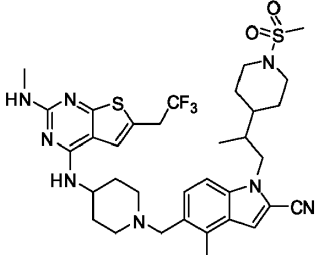
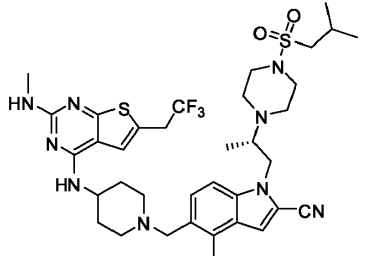
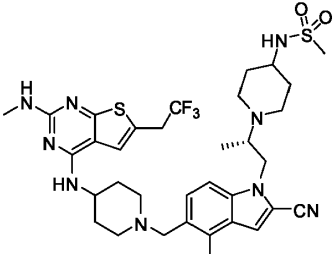
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
232*			
233*			
234*			
235*		688,26	689,40 [M+H] <sup>+</sup>
236*			
237*			

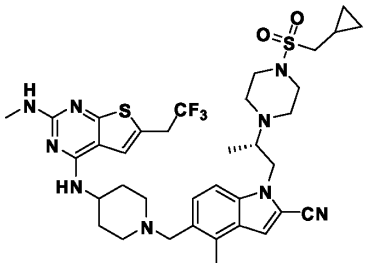
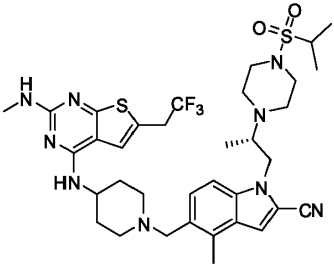
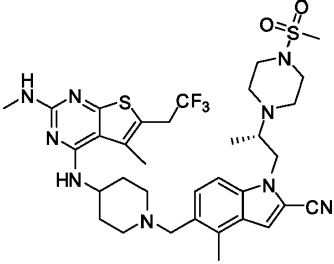
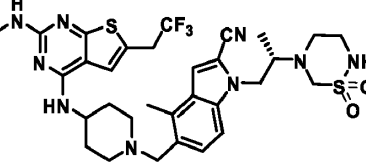
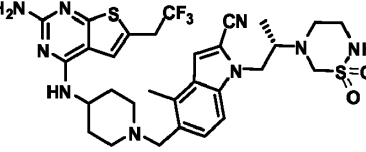
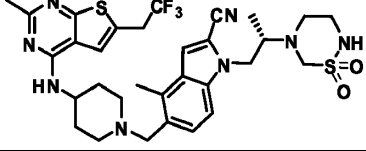
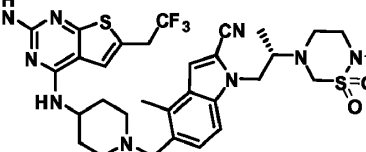
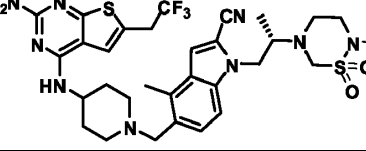
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
238*			
239		717,27	718,45 [M+H] <sup>+</sup>
240*		793,32	794,3244
241		720,27	721,35
242		716,29	717,3 [M+H] <sup>+</sup>
243		667,30	668,45 [M+H] <sup>+</sup>

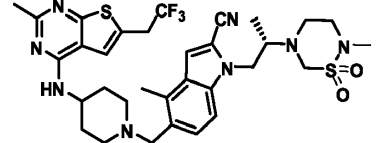
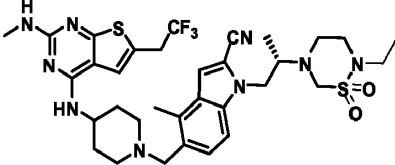
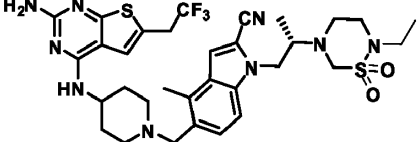
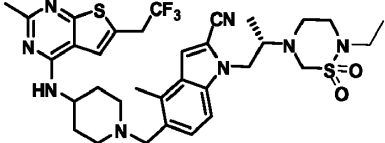
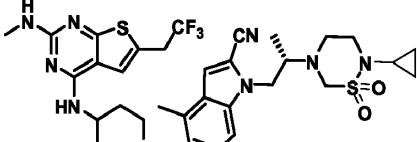
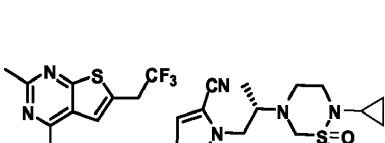
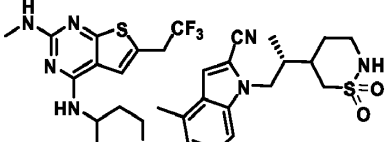
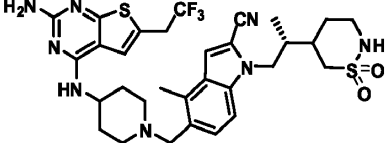
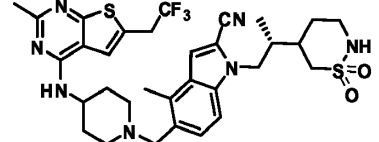
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
244		653,29	654,45 [M+H] <sup>+</sup>
245		760,28	761,2872
246		718,27	719,2776
247		716,29	717,56 [M+H] <sup>+</sup>
248		759,33	760,50 [M+H] <sup>+</sup>
249		731,30	732,45 [M+H] <sup>+</sup>

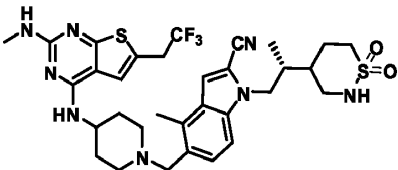
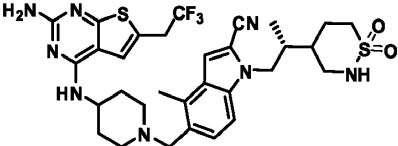
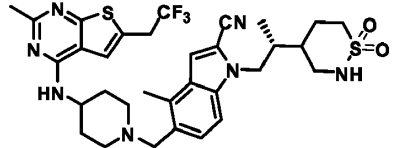
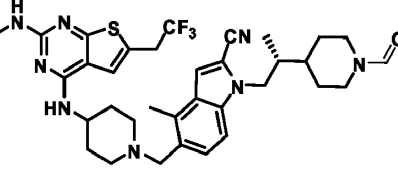
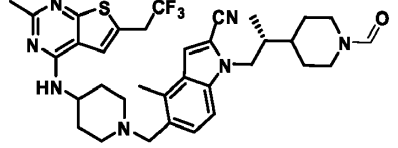
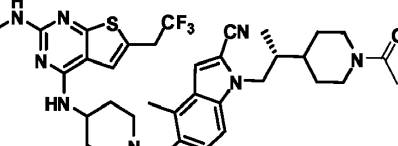
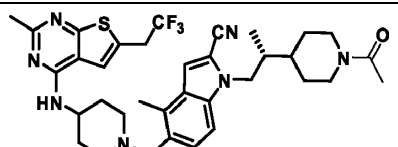
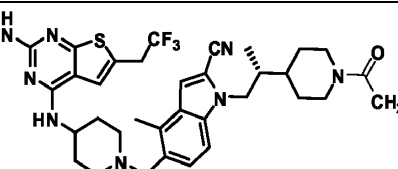
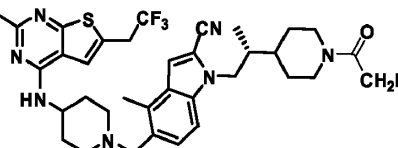
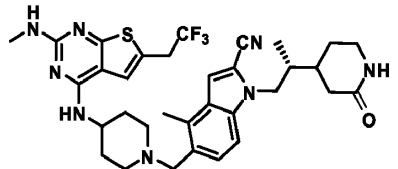
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
250			
251		745,32	746,3 [M+H] <sup>+</sup>
252		731,30	732,3 [M+H] <sup>+</sup>
253*			
254*			
255*			
256*			
257*			

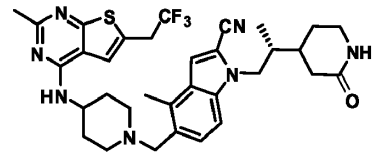
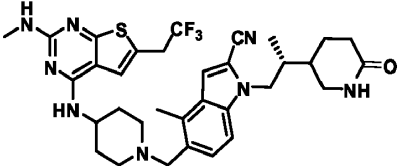
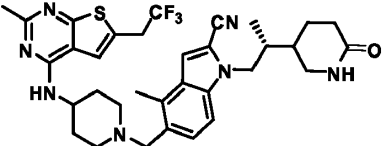
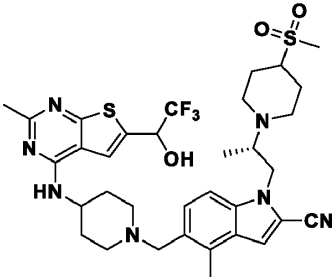
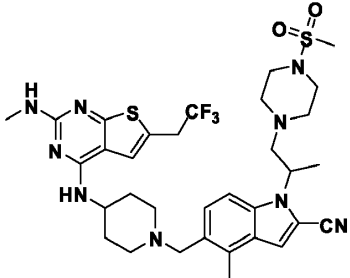
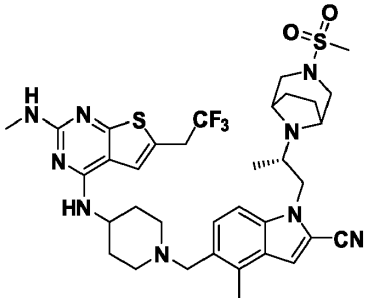
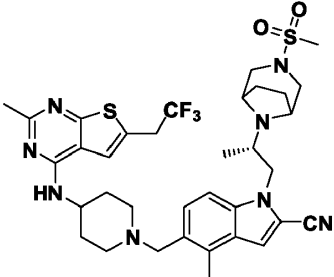
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
258*			
259*			
260*			
261*			
262*			
263*			
264*			
265*			
266*			

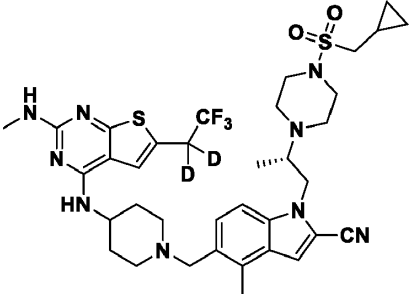
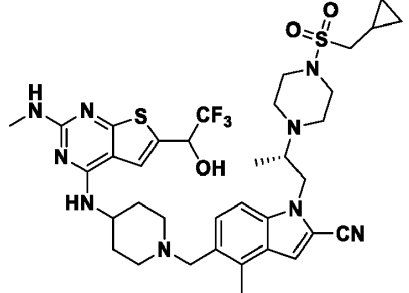
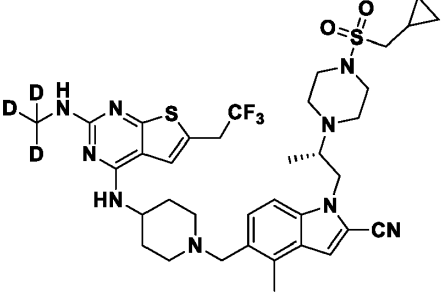
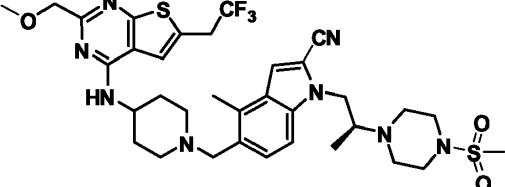
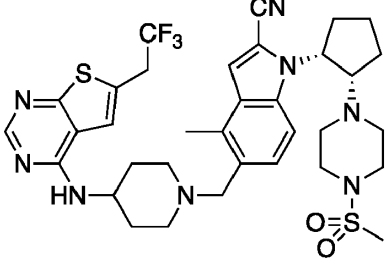
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
267*			
268*			
269*			
270			
271			
272			
273			
274			
275			
276			

(continuación)

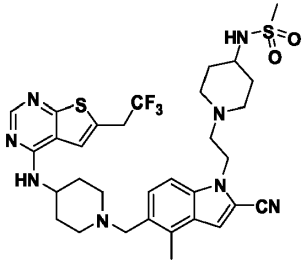
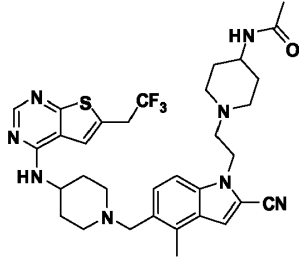
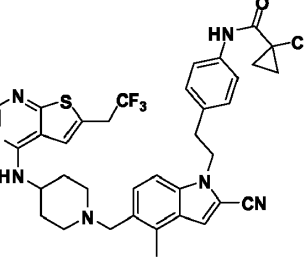
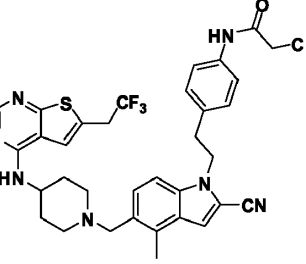
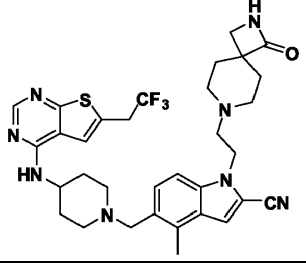
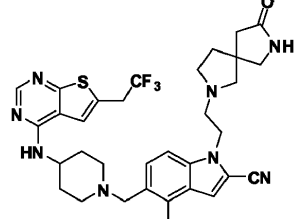
N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
277			
278			
279			
280*		717,27	718,2 [M+H] <sup>+</sup>
281		635,27	636,27 [M+H] <sup>+</sup>
282		743,30	744,31 [M+H] <sup>+</sup>
283		728,29	729,30 [M+H] <sup>+</sup>

(continuación)

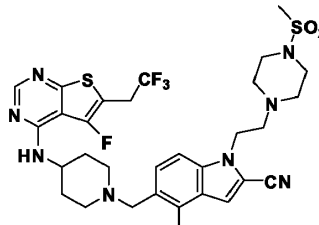
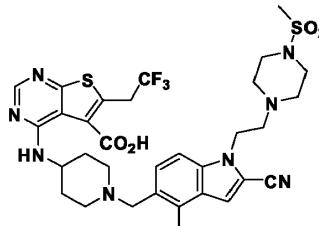
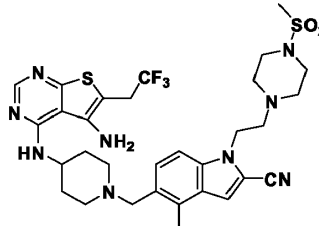
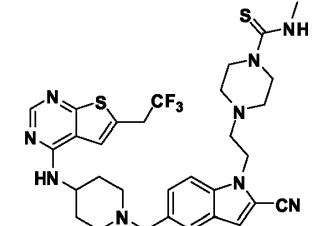
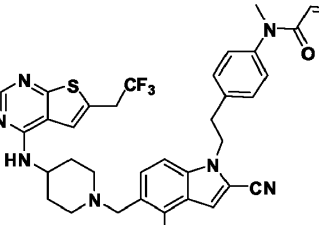
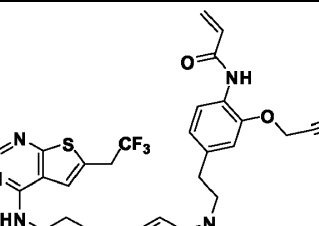
N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
284			
285*			
286			
287			
288*			
* compuesto de referencia.			

Los compuestos de la **Tabla 2** se proporcionan únicamente como referencia, como se indica por estar cada compuesto marcado con un asterisco ""\*"".

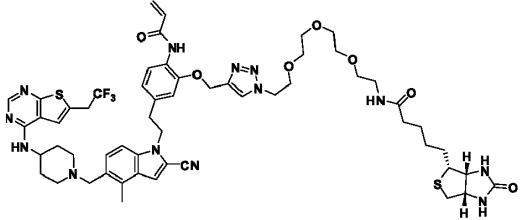
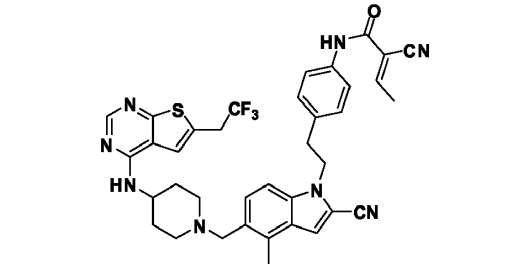
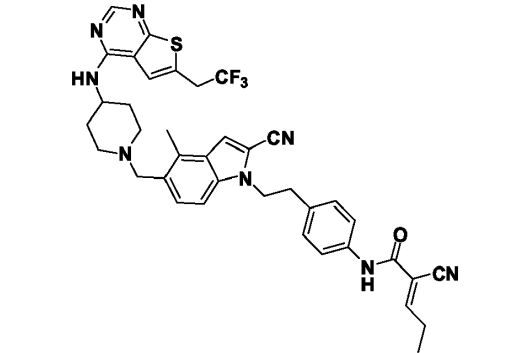
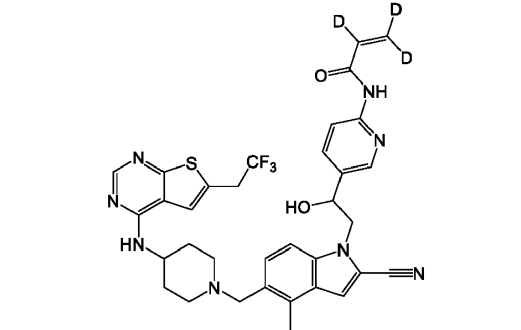
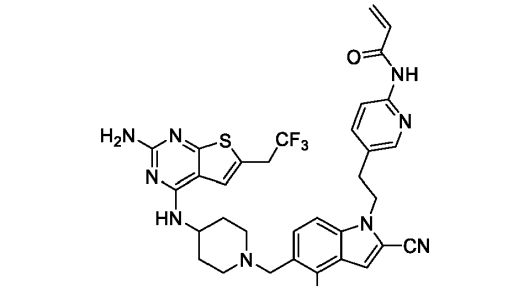
Tabla 2

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
1000*			
1001*			
1002*			
1003*			
1004*			
1005*			

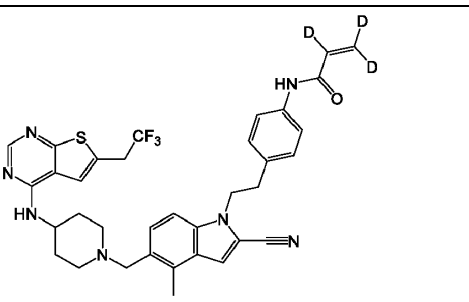
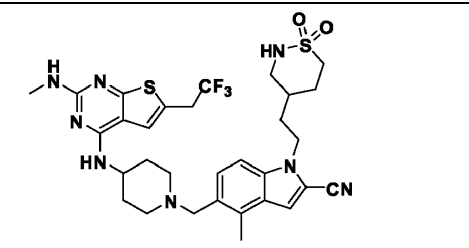
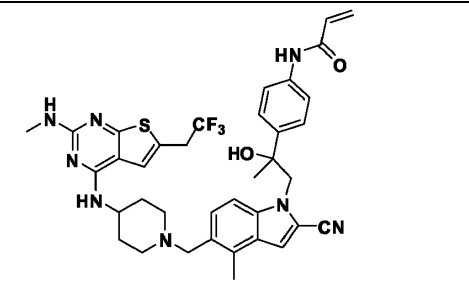
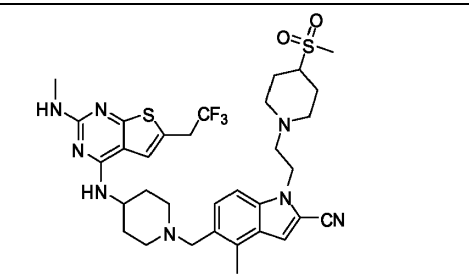
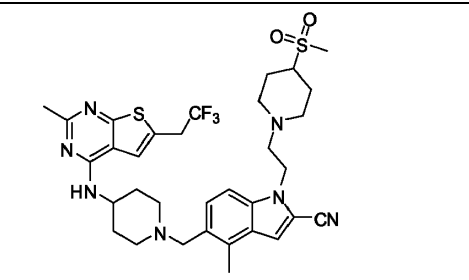
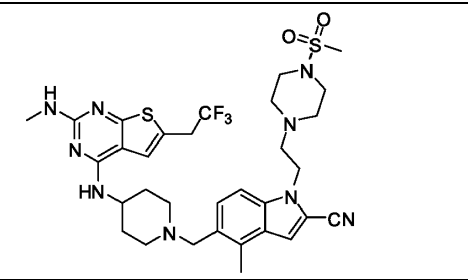
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
1006*			
1007*			
1008*			
1009*			
1010*			
1011*			

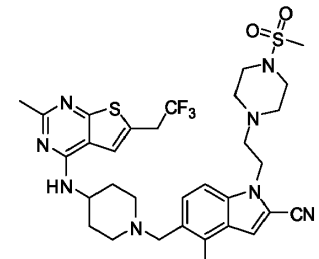
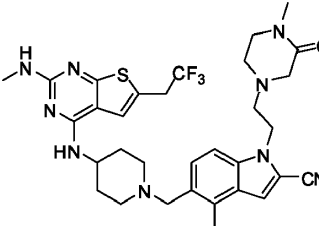
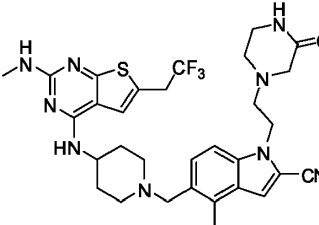
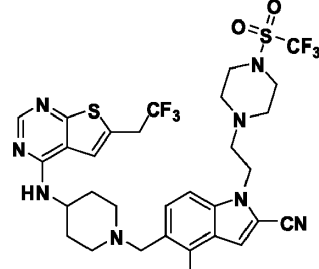
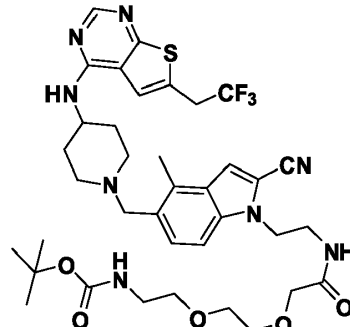
(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
1012*			
1013*			
1014*			
1015*			
1016*		673,26	337,6 [M+2H] <sup>2+</sup>

(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
1017*			
1018*			
1019*			
1020*			
1021*			
1022*			

(continuación)

N.º	Estructura	PM (calculado)	m/z (encontrado)
1023*			
1024*			
1025*			
1026*			
1027*			

\* compuesto de referencia.

### Composiciones farmacéuticas

- 5 Las composiciones y los métodos de la presente divulgación pueden utilizarse para tratar a un individuo que lo necesite. En determinadas realizaciones, el individuo es un mamífero tal como un ser humano o un mamífero no humano. Cuando se administra a un animal, tal como un ser humano, la composición o el compuesto preferentemente se administran como una composición farmacéutica que comprende, por ejemplo, un compuesto o sal de Fórmula (II-A) y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para la administración oral. En otras realizaciones,

la composición farmacéutica se formula para inyección. En aún más realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto como se desvela en el presente documento y un agente terapéutico adicional (por ejemplo, agente contra el cáncer). A continuación se describen ejemplos no limitantes de dichos agentes terapéuticos.

5 Las vías adecuadas de administración incluyen, pero sin limitación, la administración oral, intravenosa, rectal, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transmucosa, transdérmica, vaginal, ótica, nasal y tópica. Además, a modo de ejemplo únicamente, el suministro parenteral incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intralinfáticas e intranasales.

10 En determinadas realizaciones, una composición de un compuesto o sal de Fórmula (II-A) se administra de manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, a través de la inyección del compuesto directamente en un órgano, con frecuencia en una preparación de depósito o formulación de liberación sostenida. En realizaciones específicas, dichas formulaciones de acción prolongada se administran mediante implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Además, en otras realizaciones, un compuesto o sal de Fórmula (II-A) se suministra en un sistema de suministro de fármacos dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de órgano. En dichas realizaciones, los liposomas se dirigen al órgano y son captados selectivamente por él. Aún en otras realizaciones, la composición se proporciona en forma de una formulación de liberación rápida, en forma de formulación de liberación prolongada, o en forma de formulación de liberación intermedia. Aún en otras realizaciones, la composición se administra por vía tópica.

25 El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos adultos, dosificaciones de 0,01 a 1000 mg por día, de 0,5 a 100 mg por día, de 1 a 50 mg por día y de 5 a 40 mg por día son ejemplos de dosificaciones que pueden usarse en algunas realizaciones. La dosificación exacta dependerá de la vía de administración, de la forma en la que se administra el compuesto, del sujeto que ha de tratarse, del peso corporal del sujeto que ha de tratarse, y de la preferencia y experiencia del médico especialista.

30 En algunas realizaciones, un compuesto o sal de Fórmula (II-A) se administra en una única dosis. Normalmente, dicha administración será mediante inyección, por ejemplo, inyección intravenosa, con el fin de introducir los agentes rápidamente. Sin embargo, se usan otras vías según corresponda. En algunas realizaciones, se usa una única dosis de un compuesto o sal de Fórmula (II-A) para el tratamiento de una afección aguda.

35 En algunas realizaciones, un compuesto o sal de Fórmula (II-A) se administra en múltiples dosis. En algunas realizaciones, la dosis es aproximadamente una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces, o más de seis veces al día. En otras realizaciones, la dosis es aproximadamente una vez al mes, una vez cada dos semanas, una vez a la semana, o una vez cada dos días. En otra realización, un compuesto o sal de Fórmula (II-A) y otro agente se administran juntos de aproximadamente una vez al día a aproximadamente 6 veces al día. En otra realización, la administración de un compuesto o sal de Fórmula (II-A) y un agente continúa durante menos de 40 aproximadamente 7 días. En otra realización más, la administración continúa durante más de aproximadamente 6 días, más de aproximadamente 10 días, más de aproximadamente 14 días, más de aproximadamente 28 días, más de aproximadamente dos meses, más de aproximadamente seis meses, o un año o más. En algunos casos, se logra una dosis continua y se mantiene durante tanto tiempo como sea necesario.

45 La administración de un compuesto o sal de Fórmula (II-A) puede continuar tanto tiempo como sea necesario. En algunas realizaciones, un compuesto de la divulgación se administra durante más de 1, más de 2, más de 3, más de 4, más de 5, más de 6, más de 7, más de 14 o más de 28 días. En algunas realizaciones, un compuesto de la divulgación se administra 28 días o menos, 14 días o menos, 7 días o menos, 6 días o menos, 5 días o menos, 4 días o menos, 3 días o menos, 2 días o menos o 1 día o parte del mismo. En algunas realizaciones, un compuesto o sal 50 de Fórmula (II-A) se administra crónicamente de forma continua, por ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos.

En algunas realizaciones, un compuesto o sal de Fórmula (II-A) se administra en dosificaciones. Se sabe en la técnica que debido a la variabilidad entre sujetos en la farmacocinética del compuesto, la individualización de la pauta posológica es necesaria para una terapia óptima. Puede encontrarse una dosis para un compuesto o sal de Fórmula (II-A) mediante experimentación rutinaria a la luz de la presente divulgación.

60 En algunas realizaciones, un compuesto o sal de Fórmula (II-A) se formula en composiciones farmacéuticas. En realizaciones específicas, se formulan composiciones farmacéuticas de una manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Se usan cualesquier técnicas, portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables como adecuados para formular las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Decimonovena Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. y 65 Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Séptima Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o sal de Fórmula (II-A) y uno o más diluyentes, uno o más excipientes o uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, los compuestos o sales descritos se administran como composiciones farmacéuticas en las que se mezcla un compuesto o sal de Fórmula (II-A) con otros principios activos, como en la terapia de combinación. En el presente documento se incluyen todas las combinaciones de principios activos expuestas en la sección de terapias de combinación a continuación y en toda la presente divulgación. En realizaciones específicas, las composiciones farmacéuticas incluyen uno o más compuestos de Fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una composición farmacéutica, como se usa en el presente documento, se refiere a una mezcla de un compuesto o sal de Fórmula (II-A) con otros componentes químicos, tales como portadores, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En algunas realizaciones, poner en práctica los métodos de tratamiento o uso proporcionados en el presente documento, se administran cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto o sal de Fórmula (II-A) en una composición farmacéutica a un mamífero que tiene una enfermedad, trastorno o afección médica que ha de tratarse. En realizaciones específicas, el mamífero es un ser humano. En determinadas realizaciones, las cantidades terapéuticamente eficaces pueden variar dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado y otros factores. Un compuesto o sal de Fórmula (II-A) puede usarse individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

En una realización, un compuesto o sal de Fórmula (II-A) se formula en una solución acuosa. En realizaciones específicas, la solución acuosa se selecciona de, a modo de ejemplo únicamente, un tampón fisiológicamente compatible, tal como solución de Hank, solución de Ringer o tampón de solución salina fisiológica. En otras realizaciones, se formula un compuesto o sal de Fórmula (II-A) para la administración transmucosa. En realizaciones específicas, las formulaciones transmucosas incluyen penetrantes que son adecuados para la barrera que se ha de permear. En otras realizaciones más en donde un compuesto o sal de Fórmula (II-A) se formula para otras inyecciones parenterales, las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas o no acuosas. En realizaciones específicas, dichas soluciones incluyen tampones y/o excipientes fisiológicamente compatibles.

En otra realización, se formula un compuesto o sal de Fórmula (II-A) para la administración oral. Un compuesto o sal de Fórmula (II-A) puede formularse combinando los compuestos activos con, por ejemplo, portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. En diversas realizaciones, un compuesto o sal de Fórmula (II-A) se formula en formas farmacéuticas orales que incluyen, a modo de ejemplo únicamente, comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, suspensiones densas, suspensiones y similares.

En determinadas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas para su uso oral se obtienen mezclando uno o más excipientes sólidos con un compuesto o sal de Fórmula (II-A), opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Son excipientes adecuados, en particular, cargas, tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como: por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; u otros tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. En realizaciones específicas, se añaden opcionalmente agentes disgregantes. Los agentes disgregantes incluyen, a modo de ejemplo únicamente, croscarmelosa de sodio reticulada, polivinilpirrolidona, agar o ácido gálico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio.

En una realización, las formas farmacéuticas, tales como los núcleos de grageas y los comprimidos, están provistos de uno o más recubrimientos adecuados. En realizaciones específicas, se usan soluciones concentradas de azúcar para recubrir la forma farmacéutica. Las soluciones de azúcar, opcionalmente contienen componentes adicionales, tales como, a modo de ejemplo únicamente, goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. También se añaden opcionalmente colorantes y/o pigmentos a los recubrimientos con fines de identificación. Adicionalmente, los colorantes y/o pigmentos se utilizan opcionalmente para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

En determinadas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula (II-A) se formula en otras formas farmacéuticas orales. Las formas farmacéuticas orales incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, cápsulas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. En realizaciones específicas, las cápsulas de ajuste a presión contienen los principios activos mezclados con una o más cargas. Las cargas incluyen, a modo de ejemplo únicamente, lactosa, aglutinantes, tales como almidones y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En otras realizaciones, las cápsulas blandas, contienen uno o más compuestos activos que se disuelven o suspenden en un líquido adecuado. Los líquidos adecuados incluyen, a modo de ejemplo únicamente, uno o más aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicol líquidos. Además, se añaden estabilizantes opcionalmente.

En otras realizaciones, se formula una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula (II-A) para la administración bucal o sublingual. Las formulaciones adecuadas para la administración bucal o sublingual incluyen, a modo de ejemplo únicamente, comprimidos, pastillas para chupar o geles. En otras realizaciones adicionales, se formula un compuesto o sal de Fórmula (II-A) para inyección parenteral, incluyendo formulaciones adecuadas para inyección en embolada o infusión continua. En realizaciones específicas, se presentan formulaciones para inyección en forma farmacéutica unitaria (por ejemplo, en ampollas) o en recipientes de múltiples dosis. Opcionalmente, se añaden conservantes a las formulaciones inyectables. En otras realizaciones adicionales, las composiciones farmacéuticas se formulan en una forma adecuada para inyección parenteral como suspensiones, soluciones o emulsiones estériles en vehículos oleosos o acuosos. Las formulaciones de inyección parenteral contienen opcionalmente agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. En realizaciones específicas, las formulaciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma hidrosoluble. En realizaciones adicionales, se prepara una suspensión de un compuesto o sal de Fórmula (II-A) como suspensiones de inyección oleosas adecuadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo únicamente, aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos o liposomas. En determinadas realizaciones específicas, las suspensiones acuosas para inyección contienen sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión contiene estabilizantes o agentes adecuados que aumenten la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas. En determinadas realizaciones, el agente activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua apirógena estéril, antes de su uso.

En otras realizaciones adicionales, un compuesto o sal de Fórmula (II-A) se administra por vía tópica. Un compuesto o sal de Fórmula (II-A) puede formularse en diversas composiciones administrables por vía tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras medicinales, bálsamos, cremas o pomadas. Dichas composiciones farmacéuticas contienen opcionalmente solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Aún en otras realizaciones, se formula un compuesto o sal de Fórmula (II-A) para la administración transdérmica. Las formulaciones transdérmicas pueden emplear dispositivos de suministro transdérmico y parches de suministro transdérmico y pueden ser emulsiones lipófilas o tamponadas, soluciones acuosas, disueltas y/o dispersas en un polímero o un adhesivo. En diversas realizaciones, dichos parches están contruidos para el suministro continuo, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos. En realizaciones adicionales, el suministro transdérmico de un compuesto o sal de Fórmula (II-A) se logra por medio de parches iontoforéticos y similares. En determinadas realizaciones, los parches transdérmicos proporcionan un suministro controlado de un compuesto o sal de Fórmula (II-A). En realizaciones específicas, la velocidad de absorción se ralentiza mediante el uso de membranas de control de la velocidad o atrapando el compuesto dentro de una matriz o un gel poliméricos. En realizaciones alternativas, se utilizan potenciadores de la absorción para aumentar la absorción. Los potenciadores de la absorción o vehículos incluyen disolventes absorbibles farmacéuticamente aceptables que facilitan el paso a través de la piel. Por ejemplo, en una realización, los dispositivos transdérmicos se encuentran en forma de un vendaje que comprende un elemento de respaldo, un depósito que contiene un compuesto o sal de Fórmula (II-A), opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del hospedador a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

En otras realizaciones, se formula un compuesto o sal de Fórmula (II-A) para la administración por inhalación. Diversas formas adecuadas para la administración por inhalación incluyen, pero sin limitación, aerosoles, nieblas o polvos. Se suministran convenientemente composiciones farmacéuticas de un compuesto o sal de Fórmula (II-A) en la forma de presentación de pulverización en aerosol desde envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado (por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado). En realizaciones específicas, la unidad de dosificación de un aerosol presurizado se determina proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. En determinadas realizaciones, se formulan cápsulas y cartuchos de, tal como, a modo de ejemplo únicamente, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador que contiene una mezcla de polvo de un compuesto o sal de Fórmula (II-A) y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

En otras realizaciones adicionales, un compuesto o sal de Fórmula (II-A) se formula en composiciones rectales tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios en gel o enemas de retención, que contienen bases para supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, PEG y similares. En las formas en supositorio de las composiciones, una cera de bajo punto de fusión tal como, pero sin limitación, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, opcionalmente en combinación con manteca de cacao se derrite en primer lugar.

En determinadas realizaciones, se formulan composiciones farmacéuticas de cualquier manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el

procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Pueden usarse opcionalmente como adecuadas cualesquier técnicas, portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o una sal de Fórmula (II-A) se fabrican de manera convencional, tal como, a modo de ejemplo  
 5 únicamente, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o compresión.

Las composiciones farmacéuticas incluyen al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto o sal de Fórmula (II-A), en ocasiones denominado en el presente documento agente o principio activo.  
 10 El principio activo puede estar en forma de ácido libre o de base libre, o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Adicionalmente, un compuesto o sal de Fórmula (II-A) puede estar en formas sin solvatar o solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua y etanol. Además, las composiciones farmacéuticas incluyen opcionalmente otros agentes medicinales o farmacéuticos, portadores, adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica,  
 15 tampones y/u otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los métodos para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto o sal de Fórmula (II-A) incluyen formular los compuestos con uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables, inertes, para formar un sólido, semisólido o líquido. Las composiciones sólidas incluyen, pero sin limitación, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Las composiciones líquidas incluyen soluciones en las que se disuelve un compuesto, emulsiones que comprenden un compuesto o una solución que contiene liposomas, micelas o nanopartículas que comprenden un compuesto o sal de Fórmula (II-A). Las composiciones semisólidas incluyen, pero sin limitación, geles, suspensiones y cremas. La forma de las composiciones farmacéuticas de un compuesto o sal de Fórmula (II-A) incluye soluciones o suspensiones líquidas, en formas sólidas adecuadas para su disolución o  
 20 suspensión en un líquido antes de su uso o como emulsiones. Estas composiciones también contienen opcionalmente cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH y similares.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal de Fórmula (II-A) toma la forma de un líquido donde los agentes están presentes en solución, en suspensión o ambos. Normalmente, cuando la composición se administra en forma de solución o suspensión, una primera porción del agente está presente en solución y una segunda porción del agente está presente en forma de partículas, en suspensión en una matriz líquida. En algunas realizaciones, una composición líquida incluye una formulación de gel. En otras realizaciones, la  
 30 composición líquida es acuosa.

En determinadas realizaciones, las suspensiones acuosas contienen uno o más polímeros como agentes de suspensión. Los polímeros incluyen polímeros solubles en agua tales como polímeros celulósicos, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros insolubles en agua tales como polímeros que contienen carboxilo reticulados. Determinadas composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden un polímero mucoadhesivo, seleccionado, por ejemplo, de carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, policarbófilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato de sodio y dextrano.  
 40

Las composiciones farmacéuticas además, opcionalmente, incluyen agentes solubilizantes para ayudar en la solubilidad de un compuesto descrito en el presente documento. La expresión "agente solubilizante" generalmente incluye agentes que dan como resultado la formación de una solución micelar o una solución verdadera del agente. Determinados tensioactivos no iónicos aceptables, por ejemplo, polisorbato 80, son útiles como agentes solubilizantes, al igual que los glicoles oftálmicamente aceptables, poliglicoles, por ejemplo, polietilenglicol 400 y éteres de glicol.  
 45

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir uno o más agentes reguladores del pH o agentes tamponantes, incluyendo ácidos tales como ácido acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio y tris-hidroximetilaminometano; y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Dichos ácidos, bases y tampones se incluyen en una cantidad necesaria para mantener el pH de la composición en un  
 50 intervalo aceptable.

Adicionalmente, las composiciones útiles también incluyen, opcionalmente, una o más sales en una cantidad necesaria para llevar la osmolalidad de la composición a un intervalo aceptable. Dichas sales incluyen aquellas que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; las sales adecuadas incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.  
 60

Las composiciones farmacéuticas incluyen opcionalmente uno o más conservantes para inhibir la actividad microbiana. Los conservantes adecuados incluyen sustancias que contienen mercurio tales como merfeno y tiomersal; dióxido de cloro estabilizado; y compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.  
 65

5 Las composiciones farmacéuticas pueden incluir uno o más tensioactivos para potenciar la estabilidad física o para otros fines. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno y aceites vegetales, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno (60); y alquiléteres y alquilfeniléteres de polioxietileno, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40.

10 Las composiciones farmacéuticas pueden incluir uno o más antioxidantes para potenciar la estabilidad química cuando sea necesario. Los antioxidantes adecuados incluyen, a modo de ejemplo únicamente, ácido ascórbico y metabisulfito de sodio.

En determinadas realizaciones, las composiciones acuosas en suspensión se acondicionan en recipientes monodosis no recerrables. Como alternativa, se usan envases recerrables multidosis, en cuyo caso es habitual incluir un conservante en la composición.

15 En determinadas realizaciones, se emplean sistemas de suministro para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos de vehículos de suministro o portadores útiles en el presente documento. En determinadas realizaciones, también se emplean disolventes orgánicos tales como N-metilpirrolidona. En realizaciones adicionales, un compuesto o sal de Fórmula (II-A) se suministra usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico.

20 En el presente documento pueden usarse diversos materiales de liberación sostenida. En algunas realizaciones, las cápsulas de liberación sostenida liberan los compuestos durante unas pocas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se emplean estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

25 En determinadas realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento comprenden uno o más antioxidantes, agentes quelantes de metales, compuestos que contienen tiol y/u otros agentes estabilizantes generales. Los ejemplos de dichos agentes estabilizantes, incluyen, pero sin limitación: (a) glicerol de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 2 % p/v, (b) metionina de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1 % p/v, (c) monotioglicerol de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % p/v, (d) EDTA de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM, (e) ácido ascórbico de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2 % p/v, (f) polisorbato 80 del 0,003 % a aproximadamente el 0,02 % p/v, (g) polisorbato 20 del 0,001 % a aproximadamente el 0,05 % p/v, (h) arginina, (i) heparina, (j) sulfato de dextrano, (k) ciclodextrinas, (l) polisulfato de pentosano y otros heparinoides, (m) cationes divalentes tales como magnesio y cinc; o (n) combinaciones de los mismos.

35 En algunas realizaciones, la concentración de un compuesto o sal de Fórmula (II-A) proporcionada en una composición farmacéutica es inferior a aproximadamente: 100 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,09 %, 0,08 %, 0,07 %, 0,06 %, 0,05 %, 0,04 %, 0,03 %, 0,02 %, 0,01 %, 0,009 %, 0,008 %, 0,007 %, 0,006 %, 0,005 %, 0,004 %, 0,003 %, 0,002 %, 0,001 %, 0,0009 %, 0,0008 %, 0,0007 %, 0,0006 %, 0,0005 %, 0,0004 %, 0,0003 %, 0,0002 % p/p o 0,0001 % p/p, p/v o v/v.

45 En algunas realizaciones, la concentración de un compuesto o sal de Fórmula (II-A) proporcionada en una composición farmacéutica es superior a aproximadamente: 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 19,75 %, 19,50 %, 19,25 %, 19 %, 18,75 %, 18,50 %, 18,25 %, 18 %, 17,75 %, 17,50 %, 17,25 %, 17 %, 16,75 %, 16,50 %, 16,25 %, 16 %, 15,75 %, 15,50 %, 15,25 %, 15 %, 14,75 %, 14,50 %, 14,25 %, 14 %, 13,75 %, 13,50 %, 13,25 %, 13 %, 12,75 %, 12,50 %, 12,25 %, 12 %, 11,75 %, 11,50 %, 11,25 %, 11 %, 10,75 %, 10,50 %, 10,25 %, 10 %, 9,75 %, 9,50 %, 9,25 %, 9 %, 8,75 %, 8,50 %, 8,25 %, 8 %, 7,75 %, 7,50 %, 7,25 %, 7 %, 6,75 %, 6,50 %, 6,25 %, 6 %, 5,75 %, 5,50 %, 5,25 %, 5 %, 4,75 %, 4,50 %, 4,25 %, 4 %, 3,75 %, 3,50 %, 3,25 %, 3 %, 2,75 %, 2,50 %, 2,25 %, 2 %, 1,75 %, 1,50 %, 1,25 %, 1 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,09 %, 0,08 %, 0,07 %, 0,06 %, 0,05 %, 0,04 %, 0,03 %, 0,02 %, 0,01 %, 0,009 %, 0,008 %, 0,007 %, 0,006 %, 0,005 %, 0,004 %, 0,003 %, 0,002 %, 0,001 %, 0,0009 %, 0,0008 %, 0,0007 %, 0,0006 %, 0,0005 %, 0,0004 %, 0,0003 %, 0,0002 % p/p o 0,0001 % p/p, p/v o v/v.

55 En algunas realizaciones, la concentración de un compuesto o sal de Fórmula (II-A) está en el intervalo de aproximadamente el 0,0001 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 40 %, de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 30 %, de aproximadamente el 0,02 % a aproximadamente el 29 %, de aproximadamente el 0,03 % a aproximadamente el 28 %, de aproximadamente el 0,04 % a aproximadamente el 27 %, de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 26 %, de aproximadamente el 0,06 % a aproximadamente el 25 %, de aproximadamente el 0,07 % a aproximadamente el 24 %, de aproximadamente el 0,08 % a aproximadamente el 23 %, de aproximadamente el 0,09 % a aproximadamente el 22 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 21 %, de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 20 %, de aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 19 %, de aproximadamente el 0,4 % a aproximadamente el 18 %, de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 17 %, de aproximadamente el 0,6 % a aproximadamente el 16 %, de aproximadamente el 0,7 % a aproximadamente el 15 %, de aproximadamente el 0,8 % a aproximadamente el 14 %, de aproximadamente el 0,9 % a aproximadamente el 12 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % p/p, p/v o v/v.

5 En algunas realizaciones, la concentración de un compuesto o sal de Fórmula (II-A) está en el intervalo de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 5 %, de aproximadamente el 0,02 % a aproximadamente el 4,5 %, de aproximadamente el 0,03 % a aproximadamente el 4 %, de aproximadamente el 0,04 % a aproximadamente el 3,5 %, de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 3 %, de aproximadamente el 0,06 % a aproximadamente el 2,5 %, de aproximadamente el 0,07 % a aproximadamente el 2 %, de aproximadamente el 0,08 % a aproximadamente el 1,5 %, de aproximadamente el 0,09 % a aproximadamente el 1 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,9 % p/p, p/v o v/v.

10 En algunas realizaciones, la cantidad de un compuesto o sal de Fórmula (II-A) es igual o inferior a aproximadamente: 10 g, 9,5 g, 9,0 g, 8,5 g, 8,0 g, 7,5 g, 7,0 g, 6,5 g, 6,0 g, 5,5 g, 5,0 g, 4,5 g, 4,0 g, 3,5 g, 3,0 g, 2,5 g, 2,0 g, 1,5 g, 1,0 g, 0,95 g, 0,9 g, 0,85 g, 0,8 g, 0,75 g, 0,7 g, 0,65 g, 0,6 g, 0,55 g, 0,5 g, 0,45 g, 0,4 g, 0,35 g, 0,3 g, 0,25 g, 0,2 g, 0,15 g, 0,1 g, 0,09 g, 0,08 g, 0,07 g, 0,06 g, 0,05 g, 0,04 g, 0,03 g, 0,02 g, 0,01 g, 0,009 g, 0,008 g, 0,007 g, 0,006 g, 0,005 g, 0,004 g, 0,003 g, 0,002 g o 0,001 g.

15 En algunas realizaciones, la cantidad de un compuesto o sal de Fórmula (II-A) es más de aproximadamente: 0,0001 g, 0,0002 g, 0,0003 g, 0,0004 g, 0,0005 g, 0,0006 g, 0,0007 g, 0,0008 g, 0,0009 g, 0,001 g, 0,0015 g, 0,002 g, 0,0025 g, 0,003 g, 0,0035 g, 0,004 g, 0,0045 g, 0,005 g, 0,0055 g, 0,006 g, 0,0065 g, 0,007 g, 0,0075 g, 0,008 g, 0,0085 g, 20 0,009 g, 0,0095 g, 0,01 g, 0,015 g, 0,02 g, 0,025 g, 0,03 g, 0,035 g, 0,04 g, 0,045 g, 0,05 g, 0,055 g, 0,06 g, 0,065 g, 0,07 g, 0,075 g, 0,08 g, 0,085 g, 0,09 g, 0,095 g, 0,1 g, 0,15 g, 0,2 g, 0,25 g, 0,3 g, 0,35 g, 0,4 g, 0,45 g, 0,5 g, 0,55 g, 0,6 g, 0,65 g, 0,7 g, 0,75 g, 0,8 g, 0,85 g, 0,9 g, 0,95 g, 1 g, 1,5 g, 2 g, 2,5 g, 3 g, 3,5 g, 4 g, 4,5 g, 5 g, 5,5 g, 6 g, 6,5g, 7 g, 7,5g, 8 g, 8,5 g, 9 g, 9,5 g o 10 g.

25 En algunas realizaciones, la cantidad de uno o más compuestos de la divulgación está en el intervalo de 0,0001-10 g, 0,0005-9 g, 0,001-8 g, 0,005-7 g, 0,01-6 g, 0,05-5 g, 0,1-4 g, 0,5-4 g o 1-3 g.

30 Para su uso en las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento, también se proporcionan kits y artículos de fabricación. En algunas realizaciones, dichos kits comprenden un portador, envase o recipiente que está compartimentado para recibir uno o más recipientes tales como viales, tubos y similares, comprendiendo cada uno de los recipientes uno de los elementos separados que se usarán en un método descrito en el presente documento. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringas y tubos de ensayo. Los recipientes se forman a partir de diversos materiales, tales como vidrio o plástico.

35 Los artículos de fabricación proporcionados en el presente documento contienen materiales de acondicionamiento. Los materiales de acondicionamiento para su uso en el acondicionamiento de productos farmacéuticos incluyen aquellos que se encuentran en, por ejemplo, las Pat. de los EE.UU. N.º 5.323.907, 5.052.558 y 5.033.252. Los ejemplos de materiales de acondicionamiento farmacéutico incluyen, pero sin limitación, envases de tipo blíster, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, frascos y cualquier material de 40 acondicionamiento adecuado para una formulación seleccionada y un modo previsto de administración y de tratamiento. Por ejemplo, el recipiente o recipientes incluyen un compuesto o sal de Fórmula (II-A), opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente como se desvela en el presente documento. El recipiente o recipientes tienen opcionalmente un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un frasco que tenga un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Dichos kits 45 comprenden opcionalmente un compuesto con una descripción o etiqueta de identificación o instrucciones relacionadas con su uso en los métodos descritos en el presente documento.

50 Por ejemplo, un kit normalmente incluye uno o más recipientes adicionales, cada uno con uno o más de diversos materiales (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada, y/o dispositivos) deseables desde un punto de vista comercial y de usuario para el uso de un compuesto descrito en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de dichos materiales pueden incluir, pero sin limitación, tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; portador, envase, recipiente, vial y/o tubos y etiquetas que enumeran contenidos y/o instrucciones para su uso, y prospectos con instrucciones para su uso. Normalmente también se incluirá un conjunto de instrucciones. Opcionalmente hay una etiqueta sobre o asociada al recipiente. Por ejemplo, hay una etiqueta sobre un recipiente 55 cuando las letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta se adhieren, moldean o graban en el propio recipiente, una etiqueta se asocia a un recipiente cuando está presente dentro de un receptáculo o contenedor que también contiene al recipiente, por ejemplo, en forma de un prospecto. Además, se usa una etiqueta para indicar que el contenido ha de usarse para una aplicación terapéutica específica. Además, la etiqueta también indica instrucciones para el uso del contenido, tal como en los métodos descritos en el presente documento. En determinadas 60 realizaciones, la composición farmacéutica se presenta en un envase o dispositivo dispensador que contiene una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento. El envase, por ejemplo, contiene papel metálico o de plástico, tal como un envase de tipo blíster. O bien, el envase o dispositivo dispensador va acompañado de instrucciones para la administración. O bien, el envase o dispensador también va acompañado de una nota asociada al recipiente en la forma indicada por un organismo gubernamental que regula la 65 fabricación, el uso o la comercialización de productos farmacéuticos, reflejando dicha nota la aprobación por el organismo de la forma del fármaco para la administración veterinaria o a seres humanos. Dicha nota, por ejemplo, es

el etiquetado aprobado por la Administración de fármacos y alimentos de los EE.UU. para fármacos con receta o el prospecto de producto aprobado. En algunas realizaciones, se preparan composiciones que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento formulado en un portador farmacéutico compatible, se disponen en un recipiente adecuado y se etiquetan para el tratamiento de una afección indicada.

5

### Métodos

Como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, las referencias a métodos de tratamiento en los párrafos posteriores de la presente descripción han de interpretarse como referencias a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

10

La presente divulgación proporciona un método de inhibición de la interacción de la menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto o sal de Fórmula (II-A). La inhibición de la interacción de la menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) puede evaluarse y demostrarse mediante una amplia diversidad de maneras conocidas en la técnica. Los ejemplos no limitantes incluyen una demostración de (a) una disminución en la unión de menina a una o más proteínas o fragmentos de proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL, una duplicación en tándem parcial de MLL, o un fragmento peptídico de las mismas); (b) una disminución en la proliferación celular y/o la viabilidad celular; (c) un aumento en la diferenciación celular; (d) una disminución en los niveles de dianas corriente abajo de MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL y/o una duplicación en tándem parcial de MLL (por ejemplo, *Hoxa9*, *DLX2* y *Meis1*); y/o (e) una disminución en el volumen tumoral y/o tasa de crecimiento del volumen tumoral. Pueden utilizarse kits y ensayos disponibles en el mercado para determinar uno o más de los anteriores.

15

20

25

La divulgación también proporciona métodos de uso de los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente divulgación para tratar patologías, incluyendo, pero sin limitación, afecciones que implican menina, MLL, MLL1, MLL2 y/o proteínas de fusión MLL (por ejemplo, cáncer).

30

En algunas realizaciones, se proporciona un método para el tratamiento del cáncer, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que comprenden un compuesto o sal de Fórmula (II-A) a un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, el cáncer está mediado por una proteína de fusión MLL. En otras realizaciones, el cáncer es leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de piel o un tumor cerebral. En determinadas realizaciones, el cáncer es leucemia. En algunas realizaciones, el cáncer comprende un tumor sólido.

35

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un método de tratamiento de un trastorno en un sujeto que lo necesite, en donde el método comprende determinar si el sujeto tiene una proteína de fusión MLL y, si se determina que el sujeto tiene una proteína de fusión MLL, administrar al sujeto una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula (II-A).

40

También se han identificado proteínas de fusión MLL en neoplasias malignas hemáticas (por ejemplo, cánceres que afectan a la sangre, médula ósea y/o ganglios linfáticos). En consecuencia, determinadas realizaciones se refieren a la administración de un compuesto o sal de Fórmula (II-A) a un paciente que necesita tratamiento de una neoplasia maligna hemática. Dichas neoplasias malignas incluyen, pero sin limitación, leucemias y linfomas. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de enfermedades tales como leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia monocítica aguda (LMOA), tricoleucemia y/u otras leucemias. En otras realizaciones, los compuestos pueden usarse para el tratamiento de linfomas tales como todos los subtipos de linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin.

45

50

La determinación de si un tumor o cáncer comprende una proteína de fusión MLL puede realizarse mediante la evaluación de la secuencia de nucleótidos que codifica la proteína de fusión MLL, mediante la evaluación de la secuencia de aminoácidos de la proteína de fusión MLL o mediante la evaluación de las características de una supuesta proteína de fusión MLL.

55

Los expertos en la materia conocen métodos para detectar una secuencia de nucleótidos de proteína de fusión MLL. Estos métodos incluyen, pero sin limitación, ensayos de reacción en cadena de la polimerasa-polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP), ensayos de reacción en cadena de la polimerasa-polimorfismo de conformación monocatenaria (PCR-SSCP), ensayos de PCR en tiempo real, secuenciación por PCR, ensayos de amplificación por PCR específicos de alelos mutantes (MASA), secuenciación directa, reacciones de prolongación del cebador, electroforesis, ensayos de ligadura de oligonucleótidos, ensayos de hibridación, ensayos Taqman, ensayos de genotipado de SNP, ensayos de fusión de alta resolución y análisis de micromatrices. En algunas realizaciones, la proteína de fusión MLL se identifica usando un método de secuenciación directa de regiones específicas (por ejemplo, exón 2 y/o exón 3) en el gen de MLL o compañero de fusión, por ejemplo. Esta técnica permitirá identificar todas las mutaciones posibles en la región secuenciada.

60

65

Los expertos en la materia conocen métodos para detectar una proteína de fusión MLL. Estos métodos incluyen, pero sin limitación, la detección de una proteína de fusión MLL usando un agente de unión (por ejemplo, un anticuerpo) específico para la proteína de fusión, electroforesis de proteínas y transferencia Western, y secuenciación directa de péptidos.

Los métodos para determinar si un tumor o cáncer comprende una proteína de fusión MLL pueden usar diversas muestras. En algunas realizaciones, la muestra se extrae de un sujeto que tiene un tumor o cáncer. En algunas realizaciones, la muestra se extrae de un sujeto que tiene un cáncer o un tumor. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra fresca de tumor/cáncer. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra congelada de tumor/cáncer. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra incluida en parafina fijada con formol. En algunas realizaciones, la muestra se procesa en un lisado celular. En algunas realizaciones, la muestra se procesa a ADN o ARN.

La divulgación también se refiere a un método de tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula (II-A). En algunas realizaciones, el método se refiere al tratamiento del cáncer tal como leucemia mieloide aguda, cáncer en adolescentes, carcinoma adrenocortical infantil, cánceres relacionados con el SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi), cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, teratoide atípico, carcinoma basocelular, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, teratoide atípico, tumores embrionarios, tumor de células germinales, linfoma primario, cáncer de cuello uterino, cánceres en la infancia, cordoma, tumores cardíacos, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, carcinoma ductal extrahepático *in situ* (CDIS), tumores embrionarios, cáncer del SNC, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, esteseoneuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor de células germinales extracraneales, tumor de células germinales extragonadales, cáncer de ojo, histiocitoma fibroso de hueso, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores estromales gastrointestinales (TEGI), tumor de células germinales, tumor trofoblástico gestacional, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cardíaco, cáncer de hígado, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de células de los islotes, tumores neuroendocrinos pancreáticos, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de labios y de la cavidad oral, cáncer de hígado, carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS), cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de cuello escamoso metastásico con tumor primario oculto, carcinoma del tracto de la línea media, cáncer de boca, síndromes de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, mieloma múltiple, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer oral, cáncer de labios y de la cavidad oral, cáncer orofaríngeo, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, papilomatosis, paraganglioma, cáncer del seno paranasal y de la cavidad nasal, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer faríngeo, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de células transicionales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de estómago (gástrico), cáncer de pulmón microcítico, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, linfoma de linfocitos T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de la pelvis renal y el uréter, tumor trofoblástico, cánceres inusuales infantiles, cáncer de uretra, sarcoma uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva o cáncer inducido por virus. En algunas realizaciones, el método se refiere al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (HPB)). En algunos casos, el método se refiere al tratamiento de la leucemia, neoplasia hemática, cáncer de tumor sólido, cáncer de próstata (por ejemplo, cáncer de próstata resistente a la castración), cáncer de mama, sarcoma de Ewing, sarcoma óseo, sarcoma óseo primario, leucemia prolinfocítica de linfocitos T, glioma, glioblastoma, cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular) o diabetes. En algunos casos, la leucemia comprende LMA, LLA, leucemia de linaje mixto o leucemias con duplicaciones en tándem parciales de MLL.

En determinadas realizaciones particulares, la divulgación se refiere a métodos para el tratamiento de cánceres de pulmón, los métodos comprenden administrar una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (o una composición farmacéutica que comprende los mismos) a un sujeto que lo necesite. En determinadas realizaciones, el cáncer de pulmón es un carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM), por ejemplo, adenocarcinoma, carcinoma de pulmón de células escamosas o carcinoma de pulmón de células grandes. En otras realizaciones, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón microcítico. Otros cánceres de pulmón tratables con los compuestos desvelados incluyen, pero sin limitación, tumores glandulares, tumores carcinoideos y carcinomas indiferenciados.

Los sujetos que pueden tratarse con un compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, tautómero, estereoisómero, isotópologo, hidrato o derivado del compuesto, de acuerdo con los métodos de la presente divulgación incluyen, por ejemplo, sujetos a los que se les ha diagnosticado leucemia mieloide aguda, leucemia mielógena aguda, cáncer en adolescentes, carcinoma adrenocortical infantil, cánceres relacionados

con el SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi), cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, teratoide atípico, carcinoma basocelular, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, teratoide atípico, tumores embrionarios, tumor de células germinales, linfoma primario, cáncer de cuello uterino, cánceres en la infancia, cordoma, tumores cardíacos, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, carcinoma ductal extrahepático *in situ* (CDIS), tumores embrionarios, cáncer del SNC, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesioblastoma, sarcoma de Ewing, tumor de células germinales extracraneales, tumor de células germinales extragonadales, cáncer de ojo, histiocitoma fibroso de hueso, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores estromales gastrointestinales (TEGI), tumor de células germinales, tumor trofoblástico gestacional, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cardíaco, cáncer de hígado, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de células de los islotes, tumores neuroendocrinos pancreáticos, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de labios y de la cavidad oral, cáncer de hígado, carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS), cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de cuello escamoso metastásico con tumor primario oculto, carcinoma del tracto de la línea media, cáncer de boca, síndromes de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, mieloma múltiple, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer oral, cáncer de labios y de la cavidad oral, cáncer orofaríngeo, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, papilomatosis, paraganglioma, cáncer del seno paranasal y de la cavidad nasal, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer faríngeo, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de células transicionales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de estómago (gástrico), cáncer de pulmón microcítico, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, linfoma de linfocitos T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de la pelvis renal y el uréter, tumor trofoblástico, cánceres inusuales infantiles, cáncer de uretra, sarcoma uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva, cáncer inducido por virus, leucemia, neoplasia hemática, cáncer de tumor sólido, cáncer de próstata, cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de mama, sarcoma de Ewing, sarcoma óseo, sarcoma óseo primario, leucemia prolinfocítica de linfocitos T, glioma, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, cáncer de hígado o diabetes. En algunas realizaciones, los sujetos que se tratan con los compuestos de la divulgación incluyen sujetos a los que se les ha diagnosticado un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (HPB)).

La divulgación proporciona además métodos de modulación de la interacción de la menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) poniendo en contacto la menina con una cantidad eficaz de un compuesto o sal de Fórmula (II-A). La modulación puede inhibir o activar la actividad proteica de la menina, uno o más de sus compañeros de unión y/o una o más de las dianas corriente abajo de menina o uno o más de sus compañeros de unión. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona métodos de inhibición de la interacción de la menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) poniendo en contacto menina con una cantidad eficaz de un compuesto o sal de Fórmula (II-A). En algunas realizaciones, la divulgación proporciona métodos de inhibición de la interacción de la menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL, o una duplicación en tándem parcial de MLL) poniendo en contacto una célula, tejido u órgano que expresa menina, MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL y/o una duplicación en tándem parcial de MLL. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona métodos de inhibición de la actividad proteica en sujetos que incluyen, pero sin limitación, roedores y mamíferos (por ejemplo, seres humanos) mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto o sal de Fórmula (II-A). En algunas realizaciones, el porcentaje de modulación supera el 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de inhibición supera el 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona métodos de inhibición de la interacción de la menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) en una célula poniendo en contacto la célula con una cantidad de un compuesto de la divulgación suficiente para inhibir la interacción de la menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) en la célula. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona métodos de inhibición de la interacción de la menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) en un tejido poniendo en contacto el tejido con una cantidad de un compuesto o sal de Fórmula (II-A) suficiente para inhibir la interacción de la menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) en el tejido. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona métodos de inhibición de la interacción de la menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) en un organismo poniendo en contacto el organismo con una cantidad de un compuesto o sal de Fórmula (II-A) suficiente para inhibir la interacción de la menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) en el organismo. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona métodos de inhibición de la interacción de la menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión

MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) en un animal poniendo en contacto el animal con una cantidad de un compuesto de la divulgación suficiente para inhibir la interacción de la menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) en el animal. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona métodos de inhibición de la interacción de la menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) en un mamífero poniendo en contacto el mamífero con una cantidad de un compuesto de la divulgación suficiente para inhibir la interacción de la menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) en el mamífero. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona métodos de inhibición de la interacción de la menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) en un ser humano poniendo en contacto el ser humano con una cantidad de un compuesto de la divulgación suficiente para inhibir la interacción de la menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) en el ser humano. La presente divulgación proporciona métodos de tratamiento de una enfermedad mediada por la interacción de la menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) en un sujeto que necesite dicho tratamiento.

La divulgación también proporciona métodos de tratamiento de un trastorno mediado por la interacción de menina con una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula (II-A).

La divulgación proporciona además métodos de tratamiento de un trastorno mediado por reordenamiento cromosómico en el cromosoma 11q23 en un sujeto que lo necesite mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula (II-A).

La divulgación también proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad o afección mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto o sal de Fórmula (II-A) a un sujeto que padece la enfermedad o afección.

La divulgación proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad o afección mediante la administración de un compuesto o sal de Fórmula (II-A) a un sujeto que padece la enfermedad o afección, en donde el compuesto se une a la menina e inhibe la interacción de la menina con una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL).

La divulgación proporciona además métodos de estabilización de la menina, que comprende poner en contacto la menina con un compuesto o sal de Fórmula (II-A). En algunas realizaciones, la etapa de contacto comprende poner en contacto la menina con una cantidad del compuesto suficiente para estabilizar la menina. En algunas realizaciones, el contacto puede tener lugar *in vivo*. En algunas realizaciones, el contacto puede tener lugar *in vitro*. En algunas realizaciones, la etapa de contacto tiene lugar en una célula.

La presente divulgación también proporciona métodos para terapias de combinación en las que un agente conocido por modular otras vías, u otros componentes de la misma vía, o incluso conjuntos superpuestos de enzimas diana, se usan en combinación con un compuesto o una sal de Fórmula (II-A). Dicha terapia incluye, pero sin limitación, la combinación de uno o más compuestos de la divulgación con agentes quimioterápicos, anticuerpos terapéuticos y tratamiento con radiación, para obtener un efecto terapéutico sinérgico o aditivo.

Cuando se desee, un compuesto o composición farmacéutica de la presente divulgación puede usarse en combinación con inhibidores de Notch y/o inhibidores de c-Myb. Cuando se desee, un compuesto o composición farmacéutica de la presente divulgación puede usarse en combinación con inhibidores de MLL-WDR5 y/o inhibidores de Dot11.

Muchos agentes quimioterápicos se conocen actualmente en la técnica y pueden usarse en combinación con un compuesto de la divulgación. En algunas realizaciones, el quimioterápico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos.

Son ejemplos no limitantes agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos y moléculas pequeñas no peptídicas tales como Gleevec® (mesilato de imatinib), Velcade® (bortezomib), Casodex (bicalutamida), Iresa® (gefitinib) y Adriamicina, así como una serie de agentes quimioterápicos. Los ejemplos de agentes quimioterápicos incluyen agentes alquilantes, tales como tiotepa y ciclosfosfamida (CITOXAN™); alquilsulfonatos, tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas, tales como benzodopa, carbocuoona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilmelaminas, incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida y trimetilolomelamina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clomafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliqueamicina,

carabicina, carminomicina, carzinofilina, Casodex™, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorrubicina, epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxilfluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitiostano, testolactona; antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedor de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfomitina; acetato de eliptinio; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiiurea; lentinano; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSK.RTM.; razoxano; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo, paclitaxel (TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) y docetaxel (TAXOTERETM, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores. También se incluyen como acondicionadores celulares quimioterápicos adecuados, agentes antihormonales tales como antiestrógenos, que actúan regulando o inhibiendo la acción hormonal en tumores, incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno, (Nolvadex™), raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de aromatasa, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona y toremifeno (Fareston); y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; camptotecina-11 (CPT-11); inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilomitina (DMFO). Cuando se desee, los compuestos o la composición farmacéutica de la presente divulgación pueden usarse en combinación con fármacos contra el cáncer habitualmente recetados, tales como Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, Abagovomab, Carboxamida de acridina, Adecatumumab, 17-N-Alilamino-17-desmetoxigeldanamicina, Alfaradina, Alvocidib, 3-Aminopiridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona, Amonafida, Antracenediona, Inmunotoxinas anti-CD22, Antineoplásicos, Hierbas antitumorales, Apacicuona, Atiprimod, Azatioprina, Belotecán, Bendamustina, BIBW 2992, Biricodar, Brostalicina, Briostatina, Butionina sulfoximina, CBV (quimioterapia), Caliculina, agentes antineoplásicos no específicos del ciclo celular, Ácido dicloroacético, Discodermolida, Elsamitrucina, Enocitabina, Eptilona, Eribulina, Everolimus, Exatecán, Exisulind, Ferruginol, Forodesina, Fosfestrol, Pauta de quimioterapia ICE, IT-101, Imexón, Imiquimod, Indolocarbazol, Irofulveno, Laniquidar, Larotaxel, Lenalidomida, Lucantona, Lurtotecán, Mafosfamida, Mitozolomida, Nafoxidina, Nedaplatino, Olaparib, Ortataxel, PAC-1, Papaya, Pixantrona, Inhibidor del proteasoma, Rebeccamicina, Resiquimod, Rubitecán, SN-38, Salinosporamida A, Sapacitabina, Stanford V, Swainsonina, Talaporfina, Tariquidar, Tegafur-uracilo, Temodar, Tesetaxel, Tetraniitrato de triplatino, Tris(2-cloroetil)amina, Troxacitabina, Uramustina, Vadimezán, Vinflunina, ZD6126 o Zosuquidar.

La presente divulgación se refiere además a un método para usar un compuesto o una sal de Fórmula (II-A) o una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento, en combinación con radioterapia para inhibir el crecimiento celular anómalo o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Se conocen técnicas para administrar radioterapia en la técnica y estas técnicas pueden usarse en la terapia de combinación descrita en el presente documento. La administración del compuesto de la divulgación en esta terapia de combinación puede determinarse como se describe en el presente documento.

La radioterapia puede administrarse a través de uno de varios métodos, o una combinación de métodos, incluyendo, sin limitación, terapia de haz externo, radioterapia interna, radiación de implante, radiocirugía estereotáctica, radioterapia sistémica, radioterapia y braquiterapia intersticial permanente o temporal. El término "braquiterapia", como se usa en el presente documento, se refiere a la radioterapia administrada mediante un material radiactivo espacialmente confinado insertado en el cuerpo en o cerca de un tumor u otro sitio de enfermedad tisular proliferativa. El término pretende, sin limitación, incluir la exposición a isótopos radiactivos (por ejemplo, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 e isótopos radiactivos de Lu). Las fuentes de radiación adecuadas para su uso como acondicionador celular de la presente divulgación incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no limitante, la fuente de radiación puede ser un radionúclido, tal como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 como fuente sólida, I-125 como fuente sólida u otros radionúclidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material radiactivo también puede ser un fluido hecho de cualquier solución de radionúclido o radionúclidos, por ejemplo, una solución de I-125 o I-131, o puede producirse un fluido radiactivo usando una suspensión de un fluido adecuado que contenga partículas pequeñas de radionúclidos sólidos, tales como Au-198, Y-90. Por otra parte, el radionúclido o radionúclidos pueden incorporarse en un gel o en microesferas radiactivas.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden usarse en combinación con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes antiangiogénicos, inhibidores de la transducción de señales, agentes antiproliferativos, inhibidores de la glucólisis o inhibidores de la autofagia.

Pueden usarse agentes antiangiogénicos, tales como inhibidores de la MMP-2 (matriz-metaloproteinasas 2), inhibidores de la MMP-9 (matriz-metaloproteinasas 9) e inhibidores de la COX-11 (ciclooxigenasa 11), junto con un compuesto de la divulgación y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Los agentes antiangiogénicos incluyen, por ejemplo, rapamicina, temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001), sorafenib, sunitinib y bevacizumab.

5 Los ejemplos de inhibidores de la COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Se describen ejemplos de inhibidores útiles de metaloproteinasas de matriz en el documento WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), el documento WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), la Solicitud de Patente Europea N.º 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), la Solicitud de Patente Europea N.º 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), el documento WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), el documento WO 98/03516

10 (publicado el 29 de enero de 1998), el documento WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), el documento WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), el documento WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), el documento WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), la Publicación de Patente Europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), la Publicación de Patente Europea 931.788 (publicada el 28 de julio de 1999), el documento WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), el documento WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), el documento WO 99/52889 (publicado el jueves, 21 de octubre de 1999), el documento WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), la Solicitud Internacional PCT N.º PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), la Solicitud de Patente Europea N.º 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), la Solicitud de Patente de Gran Bretaña N.º 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), la Solicitud Provisional de los EE.UU. N.º 60/148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), la Patente de los Estados Unidos 5.863.949 (expedida el 26 de enero de 1999), la Patente de Estados Unidos 5.861.510 (expedida el 19 de enero de 1999) y la Publicación de Patente Europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997). Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que tienen poca o ninguna actividad inhibidora de MMP-1. Más preferentemente, son aquellos que inhiben selectivamente MMP-2 y/o AMP-9 con respecto a las otras metaloproteinasas de matriz (por ejemplo, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, y MMP-13). Algunos ejemplos específicos de inhibidores de

25 MMP útiles en la divulgación son AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830.

Los inhibidores de la autofagia incluyen, pero sin limitación, cloroquina, 3-metiladenina, hidroxiclороquina (Plaquenil™), bafilomicina A1, 5-amino-4-imidazol carboxamida ribósido (AICAR), ácido okadaico, toxinas de algas supresoras de la autofagia que inhiben proteína fosfatasa de tipo 2A o de tipo 1, análogos de cAMP y fármacos que elevan los niveles de cAMP tales como adenosina, LY204002, ribósido de N6-mercaptopurina y vinblastina. Además, también pueden usarse antisentido o ARNip que inhibe la expresión de proteínas, incluyendo, pero sin limitación, ATG5 (que están implicadas en la autofagia).

30

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se formulan o administran junto con barreras tisulares líquidas o sólidas, también conocidas como lubricantes. Los ejemplos de barreras de tejido incluyen, pero sin limitación, polisacáridos, poliglucanos, Seprafilm, Interceed y ácido hialurónico.

35

En algunas realizaciones, los medicamentos que se administran junto con los compuestos descritos en el presente documento incluyen cualquier fármaco adecuado suministrado de manera útil por inhalación, por ejemplo, analgésicos, por ejemplo, codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina; preparaciones anginosas, por ejemplo, diltiazem; antialérgicos, por ejemplo, cromoglicato, ketotifeno o nedocromilo; antiinfecciosos, por ejemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomina, sulfonamidas, tetraciclinas o pentamidina; antihistamínicos, por ejemplo, metapirileno; antiinflamatorios, por ejemplo, beclometasona, flunisolida, budesonida, tipredano, acetónido de triamcinolona o fluticasona; antitusivos, por ejemplo, noscapina; broncodilatadores, por ejemplo, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropranolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, isoetarina, tulobuterol, orciprenalina o (-)-4-amino-3,5-dicloro- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]-amino]metil]bencenometanol; diuréticos, por ejemplo, amilorida; anticolinérgicos, por ejemplo, ipratropio, atropina u oxitropio; hormonas, por ejemplo, cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas, por ejemplo, aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina o teofilina; y proteínas y péptidos terapéuticos, por ejemplo, insulina o glucagón. Será evidente para un experto en la materia que, cuando sea adecuado, los medicamentos se usan en forma de sales (por ejemplo, como sales de metales alcalinos o de amina o como sales de adición de ácido) o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferiores) o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o la estabilidad del medicamento.

40

45

50

Otros agentes terapéuticos de ejemplo útiles para una terapia de combinación incluyen, pero sin limitación, agentes como los descritos anteriormente, radioterapia, antagonistas de hormonas, hormonas y sus factores liberadores, fármacos tiroideos y antitiroideos, estrógenos y progestinas, andrógenos, hormona adrenocorticotrópica; esteroides adrenocorticales y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y acciones de hormonas adrenocorticales, insulina, agentes hipoglucemiantes orales y la farmacología del páncreas endocrino, agentes que afectan a la calcificación y el recambio óseo: calcio, fosfato, hormona paratiroidea, vitamina D, calcitonina, vitaminas tales como vitaminas hidrosolubles, complejo de vitamina B, ácido ascórbico, vitaminas liposolubles, vitaminas A, K y E, factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas, agonistas y antagonistas de los receptores muscarínicos; agentes anticolinesterásicos; agentes que actúan en la unión neuromuscular y/o ganglios autónomos; catecolaminas, fármacos simpaticomiméticos y agonistas o antagonistas de los receptores adrenérgicos; y agonistas y antagonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina).

55

60

65

Los agentes terapéuticos también pueden incluir agentes para el dolor y la inflamación tales como histamina y antagonistas de la histamina, bradicinina y antagonistas de bradicinina, 5-hidroxitriptamina (serotonina), sustancias lipídicas que se generan por biotransformación de los productos de la hidrólisis selectiva de los fosfolípidos de membrana, eicosanoides, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, aspirina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes analgésicos-antipiréticos, agentes que inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa inducible, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 inducible, autacoides, hormonas paracrinas, somatostatina, gastrina, citocinas que median las interacciones implicadas en las respuestas inmunitarias humorales y celulares, autacoides derivados de lípidos, eicosanoides, agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, ipratropio, glucocorticoides, metilxantinas, bloqueantes del canal de sodio, agonistas de los receptores opioideos, bloqueantes de los canales de calcio, estabilizadores de membrana e inhibidores de leucotrienos.

Los agentes terapéuticos adicionales contemplados en el presente documento incluyen diuréticos, vasopresina, agentes que afectan a la conservación renal de agua, rennina, angiotensina, agentes útiles en el tratamiento de la isquemia miocárdica, agentes antihipertensores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor adrenérgico  $\beta$ , agentes para el tratamiento de la hipercolesterolemia y agentes para el tratamiento de la dislipidemia.

Otros agentes terapéuticos contemplados incluyen fármacos utilizados para el control de la acidez gástrica, agentes para el tratamiento de las úlceras pépticas, agentes para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, agentes procinéticos, antieméticos, agentes utilizados en el síndrome del intestino irritable, agentes utilizados para la diarrea, agentes utilizados para el estreñimiento, agentes utilizados para la enfermedad inflamatoria intestinal, agentes utilizados para la enfermedad biliar, agentes utilizados para la enfermedad pancreática. Agentes terapéuticos utilizados para tratar infecciones protozoarias, fármacos utilizados para tratar la malaria, amebiasis, giardiasis, tricomoniasis, tripanosomiasis y/o leishmaniasis, y/o fármacos utilizados en la quimioterapia de helmintiasis. Otros agentes terapéuticos incluyen agentes antimicrobianos, sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas y agentes para infecciones del tracto urinario, penicilinas, cefalosporinas y otros, antibióticos  $\beta$ -lactámicos, un agente que comprende un aminoglucósido, inhibidores de la síntesis de proteínas, fármacos utilizados en la quimioterapia de la tuberculosis, la enfermedad del complejo de *Mycobacterium avium* y la lepra, agentes antifúngicos, agentes antivíricos que incluyen agentes no retrovíricos y agentes antirretrovíricos.

Los ejemplos de anticuerpos terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto de la divulgación incluyen, pero sin limitación, anticuerpos anti-tirosina cinasas receptora (cetuximab, panitumumab, trastuzumab), anticuerpos anti-CD20 (rituximab, tositumomab) y otros anticuerpos tales como alemtuzumab, bevacizumab y gemtuzumab.

Por otra parte, los métodos del presente documento contemplan agentes terapéuticos utilizados para la inmunomodulación, tales como inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, tolerógenos e inmunoestimulantes. Además, agentes terapéuticos que actúan sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos, agentes hematopoyéticos, factores de crecimiento, minerales y vitaminas, fármacos anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios.

Para el tratamiento del carcinoma renal, puede combinarse un compuesto de la presente divulgación con sorafenib y/o avastin. Para el tratamiento de un trastorno endometrial, puede combinarse un compuesto de la presente divulgación con doxorubicina, taxotere (taxol) y/o cisplatino (carboplatino). Para tratar el cáncer de ovario, puede combinarse un compuesto de la presente divulgación con cisplatino (carboplatino), taxotere, doxorubicina, topotecán y/o tamoxifeno. Para el tratamiento del cáncer de mama, puede combinarse un compuesto de la presente divulgación con taxotere (taxol), gemcitabina (capecitabina), tamoxifeno, letrozol, tarceva, lapatinib, PD0325901, avastina, herceptina, OSI-906 y/u OSI-930. Para el tratamiento del cáncer de pulmón, puede combinarse un compuesto de la presente divulgación con taxotere (taxol), gemcitabina, cisplatino, pemetrexed, Tarceva, PD0325901 y/o avastin.

Otros agentes terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto de la divulgación se encuentran en "The Pharmacological Basis of Therapeutics" de Goodman y Gilman, décima edición editada por Hardman, Limbird y Gilman o el Physician's Desk Reference.

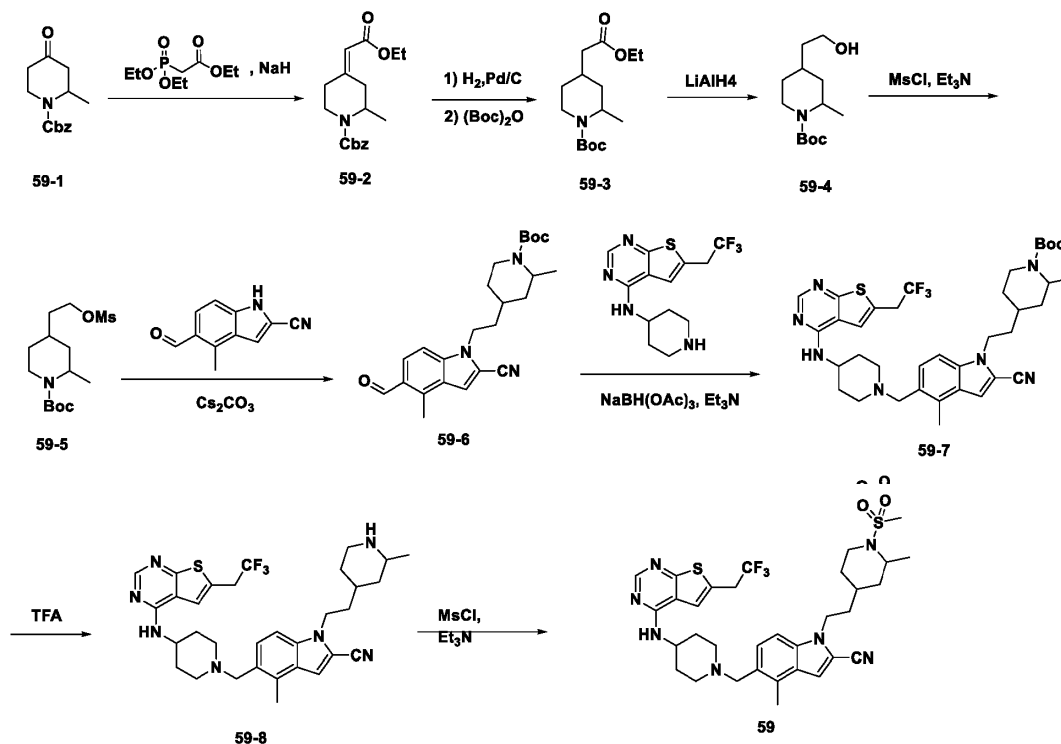
Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en combinación con los agentes desvelados en el presente documento u otros agentes adecuados, dependiendo de la afección que se está tratando. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el uno o más compuestos de la divulgación se coadministrarán con otros agentes como se ha descrito anteriormente. Cuando se usan en terapia de combinación, los compuestos descritos en el presente documento se administran con el segundo agente simultáneamente o por separado. Esta administración en combinación puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma farmacéutica, la administración simultánea en formas farmacéuticas separadas y la administración separada. Es decir, un compuesto descrito en el presente documento y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden formularse juntos en la misma forma farmacéutica y administrarse simultáneamente. Como alternativa, un compuesto de la divulgación y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden administrarse simultáneamente, en donde ambos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, un compuesto de la presente divulgación puede administrarse justo después de cualquiera de los agentes descritos anteriormente, o viceversa. En algunas realizaciones del protocolo de administración por separado, un compuesto de la divulgación y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se administran con unos pocos minutos de diferencia, o con unas horas de diferencia,

o con unos días de diferencia.

Los siguientes ejemplos se proporcionan con el fin de ilustrar diversas realizaciones de la divulgación y no pretenden limitar la presente divulgación de ninguna manera. Los presentes ejemplos, junto con los métodos y composiciones descritos en el presente documento, son actualmente representativos de realizaciones preferidas, son de ejemplo y no pretenden ser limitaciones del alcance de la divulgación.

## Ejemplos

### 10 Ejemplo de referencia 1: Síntesis de Compuesto 59 de referencia en la Tabla 1.



15 Etapa A: Preparación de Compuesto 59-2 de referencia: A una solución de acetato de etil-2-(dietoxilfosforilo) (1,91 g, 8,5 mmol) en THF (30 ml) se le añadió NaH (421 mg, 10,5 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas antes que se añadiese **59-1** (2 g, 8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió agua helada (50 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 20 % en éter de petróleo) para obtener 2,15 g de **59-2** en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 85 %).

25 Etapa B: Preparación de Compuesto 59-3 de referencia: A una solución de **59-2** (905 mg, 2,85 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió (Boc)<sub>2</sub>O (1,24 g, 5,71 mmol) y catalizador de Pd/C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas en atmósfera de H<sub>2</sub>. La CCF mostró que la reacción se había completado. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 20 % en éter de petróleo) para obtener **59-3** en forma de un sólido (740 mg, rendimiento: 91 %).

30 Etapa C: Preparación de Compuesto 59-4 de referencia: A una solución de **59-3** (670 mg, 2,35 mmol) en THF (20 ml) se le añadió LiAlH<sub>4</sub> (179 mg, 4,7 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, después se añadieron 0,2 ml de H<sub>2</sub>O, 0,2 ml de NaOH al 15 % y 0,5 ml de H<sub>2</sub>O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró y la solución orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 40 % en éter de petróleo) para obtener **59-4** en forma de un sólido (525 mg, rendimiento: 92 %).

40 Etapa D: Preparación de Compuesto 59-5 de referencia: A una solución de **59-4** (486 mg, 2 mmol) y Et<sub>3</sub>N (404 mg, 4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) se le añadió MsCl (344 mg, 3 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La CCF mostró que la reacción se había completado. La capa orgánica combinada se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 500 mg de **59-5** en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 78 %).

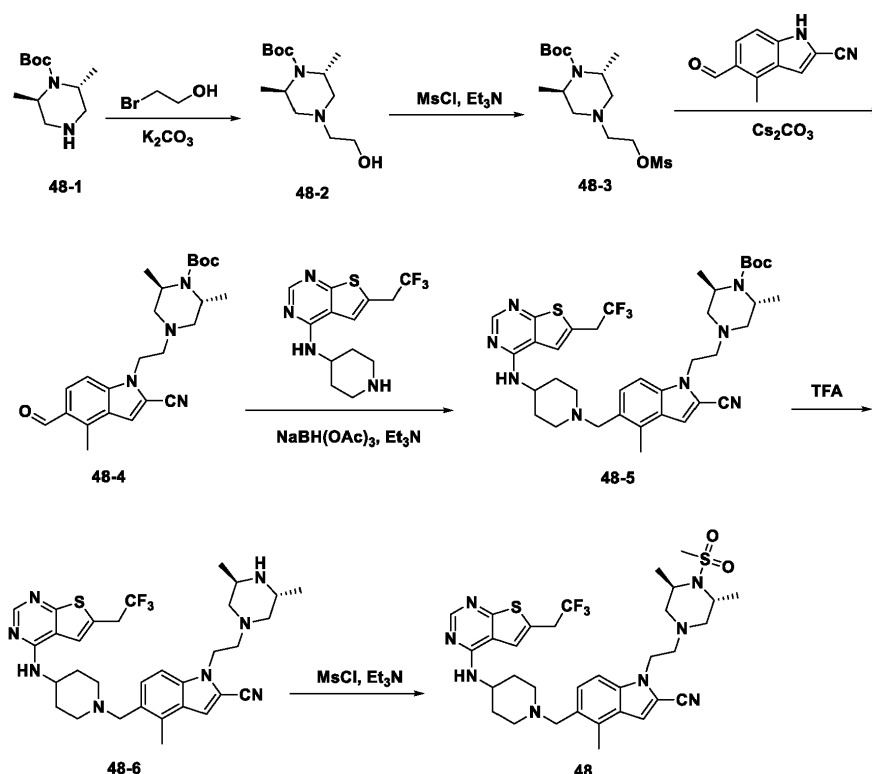
Etapa E: Preparación de Compuesto 59-6 de referencia: Una mezcla de **59-5** (500 mg, 1,56 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (846 mg, 2,33 mmol) y 5-formil-4-metil-1H-indol-2-carbonitrilo (143 mg, 0,78 mmol) se mezcló en DMF (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 3 h. Se añadió EtOAc (200 ml) en la mezcla resultante. La capa orgánica combinada se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante columna ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 30 % en éter de petróleo) para obtener 278 mg de **59-6** en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 43 %).

Etapa F: Preparación de Compuesto 59-7 de referencia: Una mezcla de **59-6** (278 mg, 0,68 mmol), N-(piperidin-4-il)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina (280 mg, 0,88 mmol) y Et<sub>3</sub>N (412 mg, 4,08 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (865 mg, 4,08 mmol) a la reacción en un baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluido con MeOH al 2,5 % en diclorometano) para obtener **59-7** en forma de un sólido de color blanco (400 mg, rendimiento: 82 %).

Etapa G: Preparación de Compuesto 59-8 de referencia: Una solución de **59-7** (200 mg, 0,28 mmol) en TFA (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró y se añadió una solución de NH<sub>3</sub> (7 N) en MeOH (10 ml). La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con MeOH al 10 % en diclorometano) para obtener **59-8** en forma de un aceite (164 mg, rendimiento: 96 %).

Etapa H: Preparación de Compuesto 59 de referencia: A una solución de **59-8** (127 mg, 0,21 mmol) y Et<sub>3</sub>N (43 mg, 0,42 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) se le añadió MsCl (29 mg, 0,25 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La CCF mostró que la reacción se había completado. La capa orgánica combinada se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 45 mg de **59** en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 31 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 8,33 (s, 1H), 7,87(s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,45-7,56 (m, 3H), 4,35-4,32 (m, 2H), 4,08-4,02 (m, 4H), 3,57-3,54 (m, 3H), 3,17 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 6H), 2,54 (s, 3H), 2,20-1,47 (m, 12H), 1,25 (d, 3H). IEN-EM *m/z*: 688,84 (M+H).

**Ejemplo de referencia 2: Síntesis de Compuesto 48 de referencia en la Tabla 1.**



Etapa A: Preparación de Compuesto 48-2 de referencia: Una mezcla de **48-1** (300 mg, 1,40 mmol), 2-bromoetanol (347 mg, 2,80 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (772 mg, 5,60 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (30 ml) se agitó a 90 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante la noche. La CCF mostró que la reacción se había completado. El sólido se retiró por filtración y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con MeOH al 2,5 % en diclorometano) para obtener **48-2** en forma de un aceite de color amarillo (296 mg, rendimiento: 82 %).

Etapa B: Preparación de Compuesto 48-3 de referencia: A una mezcla de **48-2** (296 mg, 1,15 mmol) y Et<sub>3</sub>N (232 mg,

2,30 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió MsCl (197 mg, 1,73 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La CCF mostró que la reacción se había completado. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (petróleo eluido) para obtener **48-3** en forma de un aceite (270 mg, rendimiento: 70 %).

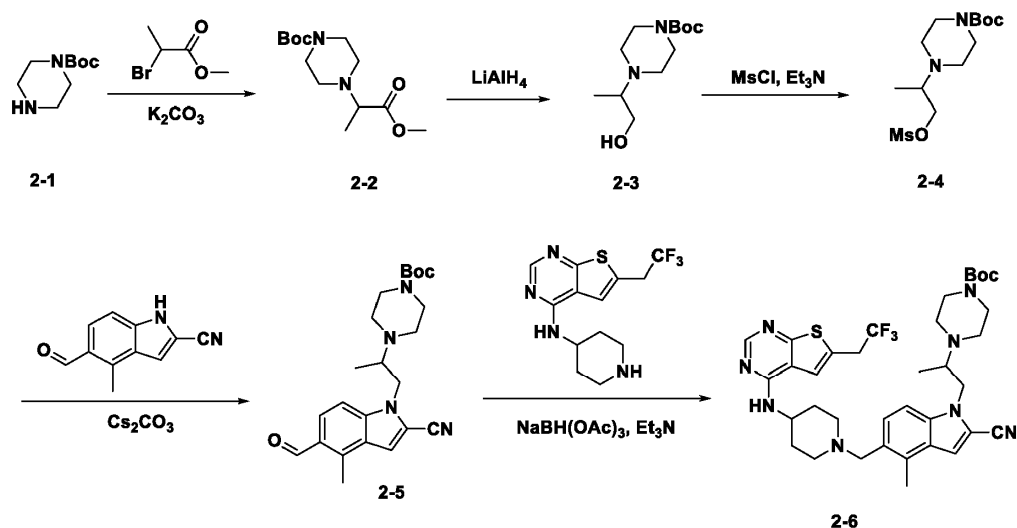
Etapa C: Preparación de Compuesto 48-4 de referencia: Una mezcla de **48-3** (270 mg, 0,8 mmol), 5-formil-4-metil-1H-indol-2-carbonitrilo (123 mg, 0,67 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (524 mg, 1,6 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 80 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante la noche. El sólido se retiró por filtración antes de que la mezcla de reacción se diluyese con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 20 % en petróleo) para obtener **48-4** en forma de un aceite (169 mg, rendimiento: 50 %). IEN-EM *m/z*: 424,54 (M+H).

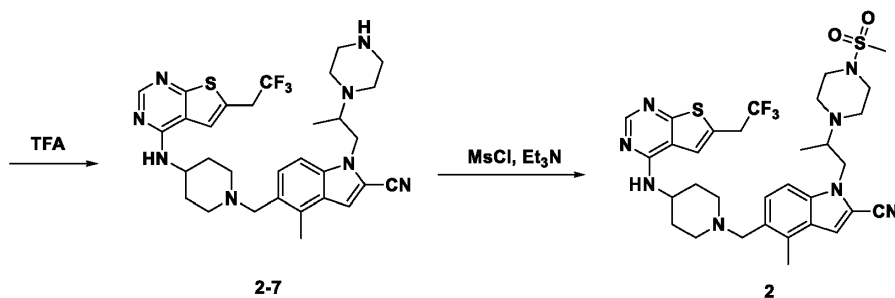
Etapa D: Preparación de Compuesto 48-5 de referencia: Una mezcla de **48-4** (169 mg, 0,4 mmol), N-(piperidin-4-il)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tiemo[2,3-d]pirimidin-4-amina (190 mg, 0,6 mmol) y Et<sub>3</sub>N (242 mg, 2,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (508 mg, 2,4 mmol) a la reacción enfriando con baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con MeOH al 2,5 % en diclorometano) para obtener **48-5** en forma de un aceite (174 mg, rendimiento: 60 %). IEN-EM *m/z*: 724,88 (M+H).

Etapa E: Preparación de Compuesto 48-6 de referencia: A una solución de **48-5** (174 mg, 0,24 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) se le añadió TFA (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de que se retirase el disolvente. Se añadió una solución de NH<sub>3</sub>/MeOH (7 N, 10 ml) y la mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con MeOH al 10 % en diclorometano) para obtener **48-6** en forma de un aceite (120 mg, rendimiento: 80 %). IEN-EM *m/z*: 624,30 (M+H).

Etapa F: Preparación de Compuesto 48 de referencia: A una mezcla de **48-6** (120 mg, 0,192 mmol) y Et<sub>3</sub>N (39 mg, 0,384 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se le añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (33 mg, 0,288 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5ml) a -20 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La CCF mostró que la reacción se había completado. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluido con MeOH al 10 % en diclorometano) para obtener el producto **48** final en forma de un sólido (54 mg, rendimiento: 40 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,48 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,10 (d, 1H), 4,34 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 2,93 (m, 5H), 2,71 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,10 (d, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,31 (d, 6H); IEN-EM *m/z*: 702,27 (M+H).

**Ejemplo de referencia 3:** Síntesis de Compuesto 2 de referencia en la Tabla 1.





Etapa A: Preparación de Compuesto 2-2 de referencia: A una suspensión de  $K_2CO_3$  (3,6 g, 26,5 mmol) y piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 5,3 mmol) en  $CH_3CN$  (15 ml) se le añadió 2-bromopropanoato de metilo (2,2 g, 13,4 mmol). La reacción se agitó a  $80^\circ C$  durante 10 horas. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después el sólido se retiró por filtración y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ( $CH_2Cl_2/MeOH = 50:1$ ) para obtener 4-(1-metoxi-1-oxopropan-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**2-2**) en forma de un aceite de color pardo (1,4 g, rendimiento: 99 %).

Etapa B: Preparación de Compuesto 2-3 de referencia: A una solución de 4-(1-metoxi-1-oxopropan-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (540 mg, 2 mmol) en THF (10 ml) se le añadió  $LiAlH_4$  (1,0 ml, 2,5 mol en THF) a  $0^\circ C$  gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La CCF mostró que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con agua. La reacción se repartió entre EtOAc y  $H_2O$ , y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ( $CH_2Cl_2/MeOH = 20:1$ ) para obtener 4-(1-hidroxipropan-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**2-3**) en forma de un aceite de color pardo (300 mg, rendimiento: 65 %).

Etapa C: Preparación de Compuesto 2-5 de referencia: A una solución de 4-(1-hidroxipropan-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,82 mmol) y  $Et_3N$  (171 mg, 1,64 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (10 ml) se le añadió MsCl (112 mg, 0,98 mmol) a  $0^\circ C$ . La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se interrumpió con  $NaHCO_3$ , se lavó con salmuera y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . El disolvente se retiró al vacío para obtener 4-(1-((metilsulfonil)oxi)propan-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**2-4**), utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una mezcla de  $Cs_2CO_3$  (682 mg, 2,1 mmol) y 5-formil-4-metil-1H-indol-2-carbonitrilo (77 mg, 0,42 mmol) en DMF se le añadió 4-(1-((metilsulfonil)oxi)propan-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo en DMF. La reacción se agitó a  $100^\circ C$  durante 10 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y  $H_2O$ , y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 5:1~3:1) para obtener 4-(1-(2-ciano-5-formil-4-metil-1H-indol-1-il)propan-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**2-5**) en forma de un sólido de color amarillo (90 mg, rendimiento: 53 %).

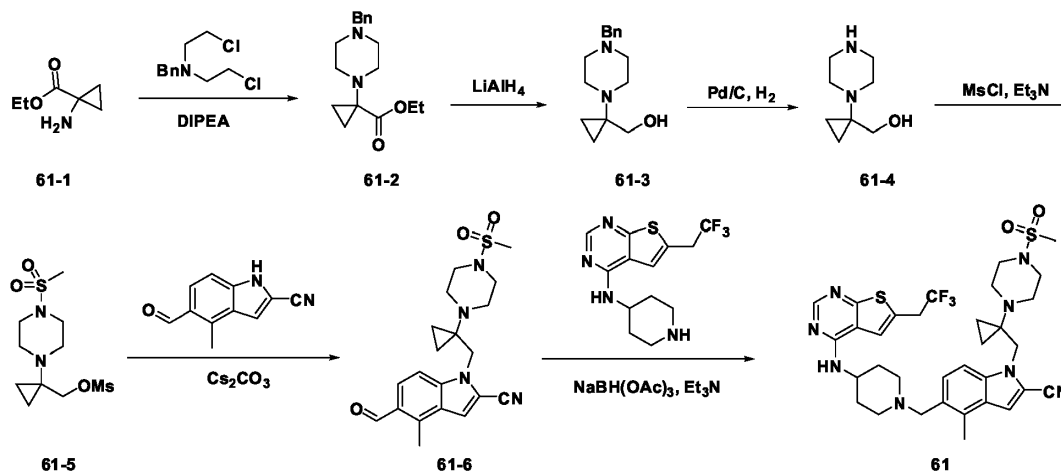
Etapa D: Preparación de Compuesto 2-6 de referencia: Una mezcla de 4-(1-(2-ciano-5-formil-4-metil-1H-indol-1-il)propan-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (90 mg, 0,22 mmol), 6-(2,2,2-trifluoroetil)-N-(piperidin-4-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,26 mmol) y  $Et_3N$  (130 mg, 1,32 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de que se añadiese  $NaBH(OAc)_3$  (280 mg, 1,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se repartió entre  $CH_2Cl_2$  y  $NaHCO_3$ . La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ( $CH_2Cl_2:MeOH = 50:1\sim 20:1$ ) para obtener 4-(1-(2-ciano-4-metil-5-((4-((6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)propan-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**2-6**) en forma de un sólido de color amarillo (130 mg, rendimiento: 81 %).

Etapa E: Preparación de Compuesto 2-7 de referencia: A una solución de 4-(2-(2-ciano-4-metil-5-((4-((6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)-1-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (130 mg, 0,21 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (3 ml) se le añadió TFA (2 ml). La reacción se agitó durante 4 horas antes de retirar el disolvente al vacío. El residuo se diluyó con  $CH_2Cl_2$  y se lavó con  $NaHCO_3$ . La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . El disolvente se retiró al vacío y el residuo (**2-7**) se usó sin purificación adicional en forma de una espuma de color amarillo (100 mg, rendimiento: 98 %).

Etapa F: Preparación de Compuesto 2 de referencia: A una solución de 4-metil-1-(2-(piperazin-1-il)propil)-5-((4-((6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-2-carbonitrilo (60 mg, 0,1 mmol) y  $Et_3N$  (36 mg, 0,4 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (10 ml) se le añadió MsCl (21 mg, 0,2 mmol) a  $0^\circ C$ . La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se interrumpió con  $NaHCO_3$ , se lavó con salmuera y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante CCF-Prep ( $CH_2Cl_2:MeOH = 15:1$ ) para obtener 4-metil-1-(2-(4-

(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-5-((4-((6-(2,2,2-trifluoroetil)teno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-2-carbonitrilo (compuesto 2) en forma de un sólido de color blanco (10 mg, rendimiento: 20 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,48 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,00-7,15 (m, 2H), 5,16 (d, 1H), 4,20-4,40 (m, 2H), 4,00-4,10 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 4H), 3,10-3,30 (m, 5H), 2,80-2,90 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,56-2,53 (m, 8H), 1,08 (d, 3H). IEN-EM *m/z*: 689,25 (M+H).

**Ejemplo de referencia 4:** Síntesis de Compuesto 61 de referencia en la Tabla 1.



10

15

20

**Etapa A:** Preparación de Compuesto 61-2 de referencia: Una mezcla de clorhidrato de 1-aminociclopropanocarboxilato de etilo (2,4 g, 14,5 mmol), clorhidrato de N-bencil-2-cloro-N-(2-cloroetil)etanamina (4,26 g, 15,8 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (25 ml) en etanol (32 ml) se agitó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre diclorometano y agua. Se separaron dos capas y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1:0~10:1) para obtener 1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (**61-2**, 1,8 g, rendimiento: 43 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,37-7,27 (m, 5H), 4,19-4,13 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,00 (s a, 2H), 2,39 (s a, 2H), 1,31-1,26 (m, 5H), 7,52 (m, 1H), 0,93-0,91 (m, 2H).

25

**Etapa B:** Preparación de Compuesto 61-3 de referencia: A una mezcla de 1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (880 mg, 3 mmol) en THF (12 ml) se le añadió LiAlH<sub>4</sub> (290 mg, 6 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió agua (0,5 ml), seguida de acetato de etilo (20 ml). El sólido se retiró por filtración y el disolvente se retiró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 3:1) para obtener 1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metanol (**61-3**, 660 mg, rendimiento: 88 %) en forma de un sólido de color blanco.

30

**Etapa C:** Preparación de Compuesto 61-4 de referencia: Una mezcla de 1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metanol (600 mg, 2,4 mmol) y Pd/C (10 %, 50 mg) en etanol (10 ml) se agitó a 50 °C durante la noche en atmósfera de H<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para obtener 1-(piperazin-1-il)ciclopropil)metanol (**61-4**) en forma de un aceite (400 mg, rendimiento: 96 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

**Etapa D:** Preparación de Compuesto 61-5 de referencia: A una mezcla de 1-(piperazin-1-il)ciclopropil)metanol (400 mg, 2,5 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N (1,1 ml, 7,5 mmol), seguido de una mezcla de cloruro de metanosulfonilo (925 mg, 7,5 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para obtener un producto en bruto metanosulfonato de 1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)ciclopropil)metilo (**61-5**) en forma de un aceite de color pardo (500 mg).

40

45

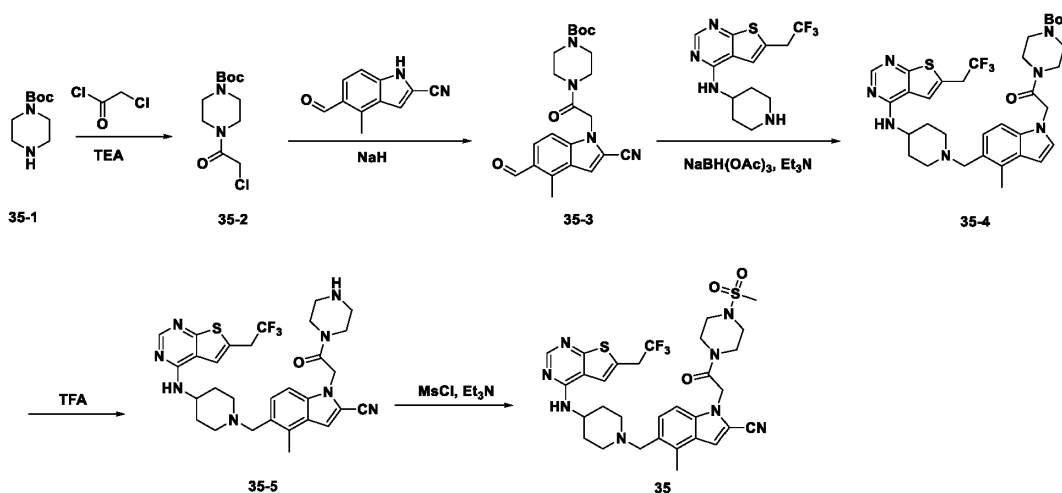
**Etapa E:** Preparación de Compuesto 61-6 de referencia: Una mezcla de metanosulfonato de 1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)ciclopropil)metilo en bruto (500 mg), 5-formil-4-metil-1H-indol-2-carbonitrilo (200 mg, 1,1 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (800 mg, 5,8 mmol) en acetonitrilo se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 3:1) para obtener 5-formil-4-metil-1-((1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)-1H-indol-2-carbonitrilo (**61-6**, 330 mg) en forma de un sólido de color pardo. IEN-EM *m/z*: 401 (M+H).

50

**Etapa F:** Preparación de Compuesto 61 de referencia: Una mezcla de 5-formil-4-metil-1-((1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)-1H-indol-2-carbonitrilo (330 mg, en crudo), clorhidrato de N-(piperidin-4-il)-6-(2,2,2-trifluoroetil)teno[2,3-d]pirimidin-4-amina (391 mg, 1,1 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,5 ml) en diclorometano (12 ml) se agitó a

temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = 50:1~30:1) para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante CCF-Prep con diclorometano/metanol ( $\text{NH}_3$  7 N/MeOH) = 50:1 para obtener el producto (compuesto **61**) en forma de un sólido incoloro (12 mg). IEN-EM  $m/z$ : 701 (M+H). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,46 (s, 1H), 7,20-7,28 (m, 3H), 4,30-4,36 (m, 3H), 3,84 (s a, 2H), 3,61-3,68 (m, 2H), 3,09-3,13 (m, 6H), 2,76 (s, 3H), 2,64-2,66 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,40-2,48 (m, 2H), 2,14-2,18 (m, 2H), 1,87-1,90 (m, 2H), 0,79-0,82 (t, 2H), 0,61-0,64 (t, 2H).

**Ejemplo de referencia 5:** Síntesis de Compuesto 35 de referencia en la Tabla 1.



Etapa A: Preparación de Compuesto 35-2 de referencia: Una mezcla de piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,9 g, 10 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (3 g, 30 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml) se agitó a 0 °C antes de añadir lentamente cloruro de 2-cloroacetilo (2,2 g, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C en atmósfera de  $\text{N}_2$  durante 4 h. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se repartió entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ , y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se retiró al vacío y el residuo (**35-2**) se usó sin purificaciones adicionales en forma de un aceite de color amarillo claro (2,5 g, rendimiento: 95 %).

Etapa B: Preparación de Compuesto 35-3 de referencia: A una mezcla de N-(piperidin-4-il)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina (1 g, 4 mmol) y 5-formil-4-metil-1H-indol-2-carbonitrilo (540 mg, 3 mmol) en THF (10 ml) se le añadió NaH (180 mg, 4,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y  $\text{H}_2\text{O}$ , y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc = 10:1~1:1) para obtener 4-(2-(2-ciano-5-formil-4-metil-1H-indol-1-il)acetil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**35-3**) en forma de un sólido de color amarillo claro (60 mg, rendimiento: 4 %).

Etapa C: Preparación de Compuesto 35-4 de referencia: Una mezcla de 4-(2-(2-ciano-5-formil-4-metil-1H-indol-1-il)acetil)piperazina-1-carboxilato de metil *tert*-butilo (40 mg, 0,1 mmol), clorhidrato de N-(piperidin-4-il)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina (60 mg, 0,2 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (60 mg, 0,6 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se añadió  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (120 mg, 0,6 mmol) a la reacción enfriando con un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se repartió entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{NaHCO}_3$  y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH = 100:1~20:1) para obtener 4-(2-(2-ciano-4-metil-5-((4-((6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acetil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**35-4**) en forma de un sólido de color amarillo (40 mg, rendimiento: 55 %).

Etapa D: Preparación de Compuesto 35-5 de referencia: Una solución de 4-(2-(2-ciano-4-metil-5-((4-((6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-1-il)acetil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (40 mg, 0,06 mmol) en  $\text{HCl}$ :MeOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La CCF mostró que la reacción se había completado. El disolvente se retiró al vacío y el residuo (**35-5**) se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa en forma de un sólido de color amarillo (35 mg, rendimiento: 85 %).

Etapa E: Preparación de Compuesto 35 de referencia: A una mezcla de 4-metil-1-(2-oxo-2-(piperazin-1-il)etil)-5-((4-((6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-2-carbonitrilo (35 mg, 0,05 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (15 mg, 0,15 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se le añadió lentamente  $\text{MsCl}$  (12 mg, 0,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se repartió entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{NaHCO}_3$ . La capa

orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante CCF-Prep (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 20:1) para obtener 4-metil-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-5-((4-((6-(2,2,2-trifluoroetil)tiemo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-2-carbonitrilo (compuesto **35**) en forma de un sólido de color blanco (16 mg, rendimiento: 56 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,42 (s, 1H), 7,84~7,76 (m, 1H), 7,33~7,22 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,37-4,08 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,44-3,30 (m, 5H), 2,86 (s, 3H), 2,70~2,54 (m, 4H), 2,15~2,06 (m, 3H), 1,35~1,23 (m, 4H), 0,91~0,85 (m, 2H).

**Ejemplo 6: Ensayo de polarización de la fluorescencia.** Este ejemplo ilustra un ensayo eficaz para controlar la unión de MLL a menina. Se realizaron experimentos de competencia de polarización de la fluorescencia (FP, por sus siglas en inglés) para determinar la eficacia con la que un compuesto inhibe la interacción menina-MLL, indicada como un valor de CI<sub>50</sub>. Se produjo un péptido marcado con fluoresceína que contenía el motivo de unión a menina de alta afinidad que se encuentra en MLL de acuerdo con Yokoyama *et al.* (Cell, 2005, 123(2): 207-218). La unión del péptido marcado (1,7 kDa) a la menina mucho más grande (-67 kDa) se acompaña de un cambio significativo en el tiempo de correlación rotacional del fluoróforo, dando como resultado un aumento sustancial en la polarización de la fluorescencia y la anisotropía de la fluorescencia (excitación a 500 nm, emisión a 525 nm). La eficacia con la que un compuesto inhibe la interacción menina-MLL se midió en un experimento de competencia de FP, en donde una disminución en la anisotropía de la fluorescencia se correlaciona con la inhibición de la interacción y se usó como lectura para la determinación de CI<sub>50</sub>.

La **Tabla 3** muestra las actividades biológicas de compuestos seleccionados en un ensayo de polarización de la fluorescencia. Los números de compuestos corresponden a los números y estructuras proporcionados en las **Tablas 1 y 2** y los **Ejemplos 1-5**.

Tabla 3

	Menos de 50 nM (++++)	De 50 µM a menos de 250 nM (+++)	De 250 nM a 1000 nM (++)	Superior a 1000 nM (+)
CI <sub>50</sub> de Menina MLL 4-43 (nM)	6*, 8*, 10*, 12*, 13*, 14*, 18*, 20*, 22*, 27*, 28*, 64*, 65*, 73*, 80*, 85*, 88*, 89*, 90*, 92*, 93*, 115*, 119*, 123*, 129*, 131*, 132, 134, 135, 136, 138, 139, 141*, 147, 148*, 149, 151, 154*, 158, 163*, 165, 166, 172, 175*, 176*, 177, 178*, 181*, 182*, 183, 184, 186, 187, 189*, 191*, 192, 193, 194, 196, 197, 202*, 203*, 204*, 205, 206*, 207*, 209*, 210, 212*, 213*, 214, 215*, 216*, 217*, 219*, 220*, 221*, 222, 225, 226, 229*, 233*, 239, 243, 244, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 281, 282, 283, 1020*, 1021*, 1022*, 1024*, 1025*, 1026*, 1027*	2*, 4*, 5*, 7*, 11*, 17*, 19*, 21*, 25*, 29*, 30*, 43*, 46*, 48*, 49*, 54*, 61*, 68*, 69*, 70*, 72*, 74*, 84*, 87*, 91*, 94*, 116*, 117*, 120*, 121*, 122*, 124*, 125*, 126*, 127*, 128*, 130*, 133*, 137, 140*, 142*, 143*, 144*, 145*, 146, 150*, 152*, 153*, 155*, 156*, 159*, 160*, 161*, 162*, 164*, 167, 168*, 171, 174, 179, 180, 185, 188*, 190*, 195*, 198, 199*, 208, 211, 230*, 241, 245, 280*, 1002*, 1003*, 1013*, 1023*	1*, 3*, 24*, 26*, 44*, 45*, 52*, 53*, 55*, 56*, 57*, 58*, 59*, 66*, 67*, 82*, 118*, 157*, 169*, 173*, 201, 1000*, 1001*, 1011*	9*, 15*, 16*, 23*, 35*, 47*, 60*, 62*, 71*, 170, 200*, 242, 252, 1010*, 1012*
	* compuesto de referencia.			

**Ejemplo 7: Ensayo de fluorescencia de resolución temporal homogéneo (HTRF).** Se utiliza un ensayo de fluorescencia de resolución temporal homogéneo (HTRF) como ensayo secundario para confirmar los resultados del ensayo de FP. En algunas realizaciones, el ensayo de HTRF es el ensayo principal y el ensayo de FP se usa como ensayo secundario para confirmar los resultados. El HTRF se basa en la transferencia de energía no radiativa de la emisión de larga duración del donador de Criptato de europio (Eu<sup>3+</sup>-cripto) al aceptor de alofocianina (XL665), combinado con detección de resolución temporal. Un donador de criptato de Eu<sup>3+</sup> se conjuga con el anticuerpo monoclonal anti-6His de ratón (que se une a la menina marcada con His) y el aceptor XL665 se conjuga con estreptavidina (que se une al péptido MLL biotinilado). Cuando estos dos fluoróforos se juntan por la interacción de la menina con el péptido MLL, la transferencia de energía al aceptor da como resultado un aumento en la emisión de fluorescencia a 665 nm y una relación de HTRF aumentada (intensidad de emisión a 665 nm/intensidad de emisión a 620 nm). La inhibición de la interacción menina-MLL separa al donador del aceptor, dando como resultado una disminución en la emisión a 665 nm y una relación de HTRF disminuida.

**Ejemplo 8: Ensayo de acoplamiento de Menina.** Preparación de muestras: Se añaden 2,5 µl de compuesto 100 µM a 47,5 µl de menina 526 nM en PBS (compuesto 5 µM, menina 500 nM en una concentración final de DMSO al 5 %). La reacción se incubó a temperatura ambiente durante períodos de tiempo variables y se interrumpe con 2,5 µl de ácido fórmico al 4 % (FA, concentración final al 0,2 %). Método: Se usaron un muestreador automático Thermo Finnigan Surveyor, un detector de UV PDA Plus y una Bomba de EM junto con un espectrómetro de masas con trampa de iones lineal LTQ para recoger datos de muestras bajo el control del software XCalibur. Se inyectó una muestra de 5 µl en

modo "sin desecho" en un Phenomenex Jupiter 5u 300A C5 (columna de protección) 2 × 4,00 mm a 45 °C. Composición de la fase móvil: Tampón A (agua:acetonitrilo 95:5, FA al 0,1 %) y Tampón B (acetonitrilo, FA al 0,1 %). Se usó elución en gradiente con una fase móvil inicial de 85:15 (Tampón A:B) y un caudal de 250 µl/min. Tras la inyección, A:B 85:15 se mantuvo durante 1,3 min, el Tampón B se aumentó al 90 % durante 3,2 min, se mantuvo durante 1 min, y después volvió a las condiciones iniciales en 0,1 min y se mantuvo durante 2,4 min. El tiempo total de ejecución es de 8 min. Se usó una válvula de desviación posterior a la columna empleada para dirigir las sales de volumen vacío a los desechos durante los primeros 2 min del método de muestra. Se usa inyección en blanco de Tampón A entre cada una de las inyecciones de muestra. Se utilizó un lavado de aguja de acetonitrilo:agua 1:1 con FA al 0,1 %. La fuente de ionización por electronebulización (IEN) usó una temperatura capilar de 300 °C, 40 unidades de flujo de gas envolvente, 20 unidades de flujo de gas auxiliar, 3 unidades de flujo de gas de barrido, tensión de pulverización de 3,5 kV, lente de tubo de 120 V. Recogida de datos: La recogida de datos se realizó en el modo de barrido completo de iones positivos 550-1500 Da, 10 microbarridos, tiempo máximo de iones de 200 ms. Análisis de datos: Los espectros de masas de proteínas se obtuvieron como archivos de datos de XCalibur. Los mejores barridos se sumaron usando XCalibur Qual Browser. Los espectros se mostraron usando una Vista/Lista de Espectros con una opción de Visualización para mostrar todos los picos. El menú celular Editar/Copiar se usó para copiar el espectro de masas en el portapapeles del PC. El espectro en el portapapeles del PC se pegó en Excel. Se mantuvieron las dos primeras columnas (m/z e Intensidad) y se borró la tercera columna (Relativa). Las dos columnas restantes después se guardaron como un archivo delimitado por tabuladores (m/z e intensidad) como filename.txt de Excel. Después, se usó el programa Masslynx Databridge para convertir el archivo delimitado por tabuladores filename.txt al formato Masslynx. En algunos casos, se aplicó una calibración externa usando un espectro de mioglobina (convertido de manera similar) en Masslynx para corregir los valores de m/z de los datos de m/z de la proteína menina. Se usó el software MaxEnt1 del paquete de software MassLynx para desconvolucionar el espectro de masas para producir el PM promedio de la proteína o proteínas. El porcentaje de formación de aducto covalente se determinó a partir del espectro desconvolucionado y se usó para calcular la velocidad de reacción (k) de la reacción covalente.

**Ejemplo 9: Ensayo de proliferación celular.** La capacidad de un compuesto de la presente divulgación para inhibir el crecimiento de células, tales como célula de leucemia humana, célula de leucemia mieloide aguda, célula con una fusión MLL, células de control sin una fusión MLL, VCaP, LNCaP, 22RV1, DU145, LNCaP-AR, MV4;11, KOPN-8, ML-2, MOLM-13, RS4;11, SEM, células de la médula ósea (CMO), MLL-AF9, MLL-AF4, MLL-ENL, MLL-CBP, MLL-GAS7, MLL-AF1p, MLL-AF6, HM-2, E2A-HLF, REH, U937, K562, KG-1, HL-60 y NB4, se somete a ensayo usando un ensayo de viabilidad celular, tal como el Ensayo de viabilidad de células luminiscentes Promega CellTiter-Glo® (Boletín técnico de Promega, 2015, "CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay": 1-15). Las células se sembraron en placas a concentraciones pertinentes, por ejemplo, de aproximadamente  $1 \times 10^5$ - $2 \times 10^5$  células por pocillo en una placa de 96 pocillos. Se añade un compuesto de la presente divulgación a una concentración de hasta aproximadamente 2 µM con ocho diluciones en serie con factor de dilución 2 veces para cada compuesto. Las células se incuban a 37 °C durante un período de tiempo, por ejemplo, 72 horas, después se cuentan las células en los pocillos de control. Se cambian los medios para restaurar el número de células viables a la concentración original y los compuestos se vuelven a suministrar. Se mide la proliferación aproximadamente 72 horas después con reactivos Promega CellTiter-Glo®, según las instrucciones del kit. Determinados compuestos desvelados en el presente documento presentaron valores de IC<sub>50</sub> de menos de 250 nM o menos de 50 nM cuando se sometieron a ensayo en células MV4;11. Como se usa en los Ejemplos, el valor de IC<sub>50</sub> de un compuesto es la concentración del compuesto para el 50 % de la inhibición máxima de la proliferación celular.

La **Tabla 4** muestra las actividades biológicas de compuestos seleccionados en un ensayo de proliferación celular. Los números de compuestos corresponden a los números y estructuras proporcionados en las **Tablas 1 y 2** y los **Ejemplos 1-5**.

Tabla 4

	Menos de 10 nM (++++)	De 10 nM a menos de 50 nM (+++)	De 50 nM a menos de 250 nM (++)	De 250 nM a 1000 nM (+)
IC <sub>50</sub> de CMO MLL-AF9 (nM)	132, 135, 151, 163*, 165, 172, 177, 183, 199*, 203*, 205, 207*, 214	10*, 80*, 138, 139, 171, 174, 175*, 176*, 181*, 217*		9*
* compuesto de referencia.				

**Ejemplo 10: Análisis por RT-PCR de tianas corriente abajo de la proteína de fusión MLL.** El efecto de un compuesto de la presente divulgación sobre la expresión de una o más dianas corriente abajo de la proteína de fusión MLL se evalúa mediante RT-PCR. Las células, tales como célula de leucemia humana, célula de leucemia mieloide aguda, célula con una fusión MLL, células de control sin una fusión MLL, VCaP, LNCaP, 22RV1, DU145, LNCaP-AR, MV4;11, KOPN-8, ML-2, MOLM-13, RS4;11, SEM, células de la médula ósea (CMO), MLL-AF9, MLL-AF4, MLL-ENL, MLL-CBP, MLL-GAS7, MLL-AF1p, MLL-AF6, HM-2, E2A-HLF, REH, U937, K562, KG-1, HL-60 y NB4, se tratan con una concentración eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento durante aproximadamente 7 días o menos, después se extrae el ARN total de las células usando cualquier kit disponible, tal como un mini kit RNeasy (QIAGEN), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ARN total se transcribe inversamente usando un kit de

Transcripción inversa de ADNc de alta capacidad (Applied Biosystems), y la cuantificación relativa de las transcripciones de genes pertinentes (por ejemplo, *Hoxa9*, *DLX2* y *Meis1*) se determina mediante PCR en tiempo real. Se espera que la inhibición eficaz de la interacción menina-MLL de como resultado la regulación negativa de las dianas corriente abajo de MLL, incluyendo *Hoxa9*, *DLX2* y *Meis1*.

5

**Ejemplo 11: Estudios farmacocinéticos en ratones.** La farmacocinética de los inhibidores de menina-MLL se determina en ratones hembra C57BL/6 después de una dosificación intravenosa (iv) de 15 mg/kg y una dosificación oral (v.o.) de 30 mg/kg. Los compuestos se disuelven en el vehículo que contiene DMSO al 25 % (v/v), PEG-400 al 25 % (v/v) y PBS al 50 % (v/v). Se recogen muestras de sangre en serie (50  $\mu$ l) durante 24 h, se centrifugan a 15.000 rpm durante 10 min y se guardan para su análisis. Las concentraciones plasmáticas de los compuestos se determinan mediante el método CL-EM/EM desarrollado y validado para este estudio. El método CL-EM/EM consiste en un sistema HPLC Agilent 1200 y la separación cromatográfica del compuesto sometido a ensayo se logra usando una columna Agilent Zorbax Extend-C18 (5 cm  $\times$  2,1 mm, 3,5  $\mu$ m; Waters). Un espectrómetro de masas AB Sciex QTrap 3200 equipado con una fuente de ionización por electronebulización (ABI-Sciex, Toronto, Canadá) en el modo de control de reacción múltiple (MRM, por sus siglas en inglés) de iones positivos se utiliza para la detección. Todos los parámetros farmacocinéticos se calculan mediante métodos no compartimentales usando WinNonlin® versión 3.2 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA, EE.UU.).

10

15

20

25

30

**Ejemplo 12: Estudio de eficacia en modelo de tumor de xenoinjerto en ratón.** Se usan ratones inmunodeficientes, tales como ratones atímicos hembra (nu/nu) de 8-10 semanas de edad, para estudios de eficacia *in vivo* de acuerdo con las directrices aprobadas por IACUC. Se implantan por vía subcutánea células de leucemia, tales como células de leucemia humana MV4-11 disponibles en ATCC, a través de una aguja en ratones atímicos hembra (5  $\times$  10<sup>6</sup> células/ratón). Cuando el tumor alcanza un tamaño de aproximadamente 150 a 250 mm<sup>3</sup> en ratones, los ratones portadores de tumores se asignan aleatoriamente a un control de vehículo o a un grupo de tratamiento de compuesto (8 animales por grupo). Los animales se tratan con un compuesto de la presente divulgación mediante sonda oral o inyección intraperitoneal en una cantidad y frecuencia adecuadas que el experto en la materia puede determinar sin experimentación indebida. El volumen del tumor subcutáneo en ratones atímicos y el peso corporal de los ratones se miden dos veces por semana. Los volúmenes tumorales se calculan midiendo dos diámetros perpendiculares con calibradores ( $V = (\text{largo} \times \text{ancho}^2)/2$ ). Se usa el porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (%ICT = 1 - [cambio de volumen tumoral en el grupo de tratamiento/cambio de volumen tumoral en el grupo control]\*100) para evaluar la eficacia antitumoral. La significación estadística se evalúa usando un ensayo de t de dos muestras y una sola vía. P<0,05 se consideró estadísticamente significativo.

35

40

45

**Ejemplo 13: Estudio de eficacia en modelo de xenoinjerto de tumor de próstata.** Se usan ratones inmunodeficientes, tales como ratones macho CB17 con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG, SCID por sus siglas en inglés) de 4 a 6 semanas de edad, para estudios de eficacia *in vivo* de acuerdo con las directrices aprobadas por IACUC. Se implantan por vía subcutánea células parentales de cáncer de próstata, tales como células VCaP o LNCaP-AR, en ratones macho CB.17.SCID (3-4  $\times$  10<sup>6</sup> células en Matrigel al 50 %). Cuando el tumor alcanza un tamaño palpable de aproximadamente 80 mm<sup>3</sup>, los ratones portadores de tumores se asignan aleatoriamente a un control de vehículo o a un grupo de tratamiento de compuesto (6 o más animales por grupo). Los animales se tratan con un compuesto de la presente divulgación mediante inyección intraperitoneal en una cantidad y frecuencia adecuadas que el experto en la materia puede determinar sin experimentación indebida. En un ejemplo, los ratones se tratan con 40 mg/kg de un compuesto de la presente divulgación a diario por inyección i.p. durante dos semanas, después 5 días por semana a partir de entonces. El volumen del tumor subcutáneo y el peso corporal de los ratones se miden dos veces por semana. Los volúmenes tumorales se calculan midiendo dos diámetros perpendiculares con calibradores ( $V = (\text{largo} \times \text{ancho}^2)/2$ ).

50

55

60

**Ejemplo 14: Estudio de eficacia en modelo de xenoinjerto de tumor de próstata resistente a la castración (VCaP).** Se usan ratones inmunodeficientes, tales como ratones macho CB17 con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG, SCID por sus siglas en inglés) de 4 a 6 semanas de edad, para estudios de eficacia *in vivo* de acuerdo con las directrices aprobadas por IACUC. Se implantan por vía subcutánea células parentales de cáncer de próstata, tales como células VCaP, en ratones macho CB.17.SCID (3-4  $\times$  10<sup>6</sup> células en Matrigel al 50 %). Cuando el tumor alcanza un tamaño de aproximadamente 200-300 mm<sup>3</sup>, los ratones portadores de tumores se castran físicamente y se observa la regresión y el crecimiento de los tumores a aproximadamente 150 mm<sup>3</sup>. Los ratones portadores de tumores se asignan aleatoriamente a un control de vehículo o a un grupo de tratamiento de compuesto (6 o más animales por grupo). Los animales se tratan con un compuesto de la presente divulgación mediante inyección intraperitoneal en una cantidad y frecuencia adecuadas que el experto en la materia puede determinar sin experimentación indebida. En un ejemplo, los ratones se tratan con 40 mg/kg de un compuesto de la presente divulgación a diario por inyección i.p. El volumen del tumor subcutáneo y el peso corporal de los ratones se miden dos veces por semana. Los volúmenes tumorales se calculan midiendo dos diámetros perpendiculares con calibradores ( $V = (\text{largo} \times \text{ancho}^2)/2$ ).

65

**Ejemplo 15: Estudio de eficacia en modelo de xenoinjerto de tumor de próstata resistente a la castración (LNCaP-AR).** Se usan ratones inmunodeficientes, tales como ratones macho CB17 con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG, SCID por sus siglas en inglés) de 4 a 6 semanas de edad, para estudios de eficacia *in vivo* de acuerdo con las directrices aprobadas por IACUC. Los ratones CB.17.IDCG se castran quirúrgicamente y se les permite recuperarse durante 2-3 semanas antes de implantar las células de cáncer de próstata precursoras, tales como células LNCaP-

AR, por vía subcutánea en ( $3-4 \times 10^6$  células en Matrigel al 50 %). Cuando el tumor alcanza un tamaño de aproximadamente  $80-100 \text{ mm}^3$ , los ratones portadores de tumores se asignan aleatoriamente a un control de vehículo o a un grupo de tratamiento de compuesto (6 o más animales por grupo). Los animales se tratan con un compuesto de la presente divulgación mediante inyección intraperitoneal en una cantidad y frecuencia adecuadas que el experto en la materia puede determinar sin experimentación indebida. En un ejemplo, los ratones se tratan con 60 mg/kg de un compuesto de la presente divulgación a diario por mediante inyección i.p. durante 27 días. El volumen del tumor subcutáneo y el peso corporal de los ratones se miden dos veces por semana. Los volúmenes tumorales se calculan midiendo dos diámetros perpendiculares con calibradores ( $V = (\text{largo} \times \text{ancho}^2)/2$ ).

**Ejemplo 16: Ensayo de desplazamiento térmico celular (CETSA, por sus siglas en inglés).** Para los experimentos CETSA de lisado celular, se recogen células cultivadas de estirpes celulares (por ejemplo, HEK293, muestras de médula ósea) y se lavan con PBS. Las células se diluyen en tampón de cinasa (KB) (clorhidrato de tris(hidroximetil)-aminometano 25 mM (Tris-HCl, pH 7,5), beta-glicerofosfato 5 mM, ditiotreitól (DTT) 2 mM, óxido de sodio y vanadio 0,1 mM, cloruro de magnesio 10 mM) o en solución salina tamponada con fosfato (PBS) (tampón de fosfato 10 mM (pH 7,4), cloruro de potasio 2,7 mM y cloruro de sodio 137 mM). Todos los tampones se complementan con cóctel inhibidor de proteasa completo. Las suspensiones celulares se congelan y descongelan tres veces usando nitrógeno líquido. La fracción soluble (lisado) se separa de los residuos celulares mediante centrifugación a  $20000 \times g$  durante 20 minutos a  $4 \text{ }^\circ\text{C}$ . Los lisados celulares se diluyen con un tampón adecuado y se dividen en dos alícuotas, siendo una alícuota tratada con fármaco y la otra alícuota con el diluyente del inhibidor (control). Después de 10-30 minutos de incubación a temperatura ambiente, los lisados respectivos se dividen en alícuotas más pequeñas ( $50 \mu\text{l}$ ) y se calientan individualmente a diferentes temperaturas durante 3 minutos, seguido de enfriamiento durante 3 minutos a temperatura ambiente. Las temperaturas adecuadas se determinan en experimentos CETSA preliminares. Los lisados calentados se centrifugan a  $20000 \times g$  durante 20 minutos a  $4 \text{ }^\circ\text{C}$  con el fin de separar las fracciones solubles de los precipitados. Los sobrenadantes se transfieren a microtubos nuevos y se analizan mediante electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato de sodio (SDS-PAGE) seguido de análisis por transferencia Western.

Para los experimentos con células intactas, las células tratadas con fármacos de los experimentos *in vitro* anteriores se calientan como se describió anteriormente seguido de la adición de KB ( $30 \mu\text{l}$ ) y se lisan usando 2 ciclos de congelación-descongelación con nitrógeno líquido. Las fracciones solubles se aíslan y analizan mediante transferencia western.

Para los experimentos con ratones *in vivo*, se usan lisados de tejidos congelados. Los órganos congelados (por ejemplo, hígado o riñón) se descongelan en hielo y se aclaran brevemente con PBS. Los órganos se homogeneizan en PBS frío usando trituradores de tejidos seguidos de 3 ciclos de congelación-descongelación usando nitrógeno líquido. Los lisados de tejidos se separan de los residuos celulares y los lípidos. Los lisados de tejido se diluyen con PBS que contiene inhibidores de proteasa, dividido en alícuotas de  $50 \mu\text{l}$  y calentado a diferentes temperaturas. Las fracciones solubles se aíslan y analizan mediante transferencia western.

Se espera que las alícuotas tratadas con uno o más de los compuestos desvelados en el presente documento muestren una mayor estabilización térmica de la menina en comparación con las alícuotas de control.

**Ejemplo 17: Experimentos de transferencia puntual similares a CETSA en proteínas purificadas.** Se añade proteína purificada ( $0,5 \mu\text{g}$ ) a los pocillos de una placa de PCR y el volumen se ajusta a  $50 \mu\text{l}$  mediante la adición de tampón o lisados celulares y ligandos, según la configuración experimental. Las muestras se calientan durante el tiempo y la temperatura designados en un termociclador. Después del calentamiento, las muestras se centrifugan inmediatamente durante 15 min a  $3000 \times g$  y se filtran usando una placa de filtro de 96 pocillos Multiscreen HTS de  $0,65 \mu\text{m}$ . Se transfieren  $3 \mu\text{l}$  de cada filtrado a una membrana de nitrocelulosa. El anticuerpo primario y el conjugado secundario se usan para la inmunotransferencia. Todas las membranas se bloquean con tampón de bloqueo; se usan protocolos convencionales de transferencia y transferencia western recomendados por los fabricantes. Todos los anticuerpos se diluyen en tampón de bloqueo. Se desarrolla la transferencia puntual. Las intensidades de quimioluminiscencia se detectan y se toman imágenes. Se procesan imágenes de transferencia puntual sin procesar. Se resta el fondo y se cuantifican las intensidades. Los gráficos se trazan y se ajustan usando la respuesta a la dosis sigmoidea (pendiente variable).

**Ejemplo 18: Ensayos de proliferación celular.** La capacidad de un compuesto de la presente divulgación para inhibir el crecimiento de las células se sometió a ensayo en ambas estirpes celulares de leucemia MLL (por ejemplo, MV4;11, MOLM13 y/o KOPN8) y estirpes celulares de control (por ejemplo, K562, REH, U937, KG-1 y/o HL-60) usando el ensayo de proliferación celular MTT (ATCC® 30-1010K). Uno o más compuestos desvelados en el presente documento, por ejemplo, un compuesto proporcionado en la Tabla 3 que tiene un valor de  $CI_{50}$  de menos de  $1 \mu\text{M}$ , preferentemente menos de  $50 \text{ nM}$  (una medición que refleja la capacidad del compuesto para interrumpir la interacción menina-MLL, medido de acuerdo con el Ejemplo 6), inhiben la proliferación de estirpes celulares de leucemia MLL (células MV4;11 y MOLM13) mientras que tiene un efecto inhibitorio mucho más débil sobre la proliferación de estirpes celulares de control (por ejemplo, células K562 y REH) a la misma concentración. Las células se sembraron en placas a aproximadamente  $1 \times 10^5$  células por pocillo en una placa de 96 pocillos. Se añadió un compuesto de la presente divulgación a una concentración de hasta aproximadamente  $2 \mu\text{M}$  con siete, diluciones en serie con factor de dilución 2 veces para cada compuesto. Las placas se incubaron a  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  durante 72 horas, después se contaron las células en

los pocillos de control. Se cambiaron los medios para restaurar el número de células viables a la concentración original y los compuestos se volvieron a suministrar. Se midió la proliferación 96 horas más tarde usando reactivos MTT, según las instrucciones del kit. El valor de  $IC_{50}$  de un compuesto de la presente divulgación, tal como el Compuesto B de la Fig. 4, fue de 35 nM en células MV4;11 (LMA MLL-AF4), 75 nM en células MOLM13 (LMA MLL-AF9), 1500 nM en células K562 y 2000 nM en células REH, medido mediante el ensayo de proliferación celular MTT. El valor de  $IC_{50}$  de un compuesto de la presente divulgación, tal como el Compuesto C de la Fig. 8, fue de 15 nM en células MV4;11 (LMA MLL-AF4), 16 nM en células MOLM13 (LMA MLL-AF9), 20 nM en células KOPN8 (LMA MLL-ENL), 1500 nM en células REH, superior a 6000 nM en células K562 y superior a 6000 nM en células U937, medido mediante el ensayo de proliferación celular MTT. El valor de  $IC_{50}$  de un compuesto de la presente divulgación, tal como el Compuesto D de la Fig. 11, fue de 10 nM en células MV4;11 (LMA MLL-AF4), 17 nM en células MOLM13 (LMA MLL-AF9), 18 nM en células KOPN8 (LMA MLL-ENL), superior a 2000 nM en células HL-60 y superior a 2000 nM en células U937. Las células REH, K562, KG-1 y U937 son estirpes celulares de control sin fusiones MLL. Determinados compuestos desvelados en el presente documento presentaron valores de  $IC_{50}$  en el intervalo de 1500 nM a más de 6000 nM cuando se someten a ensayo en células REH, K562, KG-1 y U937. Determinados compuestos desvelados en el presente documento presentaron valores de  $IC_{50}$  en el intervalo de 5 nM a 25 nM cuando se someten a ensayo en células MV4;11 (LMA MLL-AF4), células MOLM13 (LMA MLL-AF9), células de médula ósea murina (LMA rMML-AF9), células KOPN8 (LMA MLL-ENL), células RS4;11 (LLA MLL-AF4) o células SEM (LLA MLL-AF4).

**Ejemplo 19: Estudio de eficacia en modelo de tumor de xenoinjerto en ratón.** Uno o más compuestos desvelados en el presente documento, por ejemplo, un compuesto proporcionado en la Tabla 3 que tiene un valor de  $CI_{50}$  de menos de 1  $\mu$ M, preferentemente menos de 50 nM (una medición que refleja la capacidad del compuesto para interrumpir la interacción menina-MLL, medido de acuerdo con el Ejemplo 6), proporcionan la supresión del crecimiento tumoral de MV4;11 (leucemia humana) en modelos de xenoinjerto en ratón. Se usaron ratones atímicos hembra (nu/nu) de 8-10 semanas de edad para estudios de eficacia *in vivo* de acuerdo con las directrices de la IACUC. Se implantaron por vía subcutánea células de leucemia MV4;11 humana disponibles en la ATCC en ratones atímicos hembra ( $5 \times 10^6$  células/ratón). Cuando el tumor alcanzó un tamaño de aproximadamente 150 a 250 mm<sup>3</sup>, los ratones portadores de tumores se asignaron aleatoriamente a un control de vehículo o a un grupo de tratamiento compuesto (8 ratones por grupo). A los ratones de cada grupo de tratamiento se les administró un compuesto de la presente divulgación por sonda oral a la dosificación indicada (50 mg/kg, dos veces al día; 50 mg/kg, cada día; 100 mg/kg, dos veces al día; 100 mg/kg, cada día; 200 mg/kg, cada día; o 200 mg/kg, dos veces al día). El volumen del tumor subcutáneo y el peso corporal de los ratones se midieron dos veces por semana. Los volúmenes tumorales se calcularon midiendo dos diámetros perpendiculares con calibradores ( $V = (\text{largo} \times \text{ancho}^2)/2$ ). Como se muestra en la Fig. 4, un compuesto proporcionado en la Tabla 3 que tiene un valor de  $CI_{50}$  de menos de 50 nM (una medición que refleja la capacidad del compuesto para interrumpir la interacción menina-MLL, medido de acuerdo con el Ejemplo 6), rotulado Compuesto B en la figura, inhibió el crecimiento tumoral e indujo la regresión tumoral con respecto al grupo de control de vehículo de una manera dependiente de la dosis. Como se muestra en la Fig. 8, un compuesto proporcionado en la Tabla 3 que tiene un valor de  $CI_{50}$  de menos de 50 nM (una medición que refleja la capacidad del compuesto para interrumpir la interacción menina-MLL, medido de acuerdo con el Ejemplo 6), rotulado Compuesto C en la figura, inhibió el crecimiento tumoral e indujo la regresión tumoral con respecto al grupo de control de vehículo de una manera dependiente de la dosis.

**Ejemplo 20: Estudio de eficacia en modelo murino de xenotrasplante de leucemia MLL.** Uno o más compuestos desvelados en el presente documento, por ejemplo, un compuesto proporcionado en la Tabla 3 que tiene un valor de  $CI_{50}$  de menos de 1  $\mu$ M, preferentemente menos de 50 nM (una medición que refleja la capacidad del compuesto para interrumpir la interacción menina-MLL, medido de acuerdo con el Ejemplo 6), proporciona la supresión del crecimiento tumoral de MV4;11 en un modelo en ratón con xenotrasplante de leucemia MLL. Se usaron ratones NSG hembra inmunocomprometidos de 8-10 semanas de edad para estudios de eficacia *in vivo* de acuerdo con las directrices de la IACUC. Se injertaron células de leucemia MV4;11 humanas que expresaban luciferasa (MV4;11-luc) por vía intravenosa mediante inyección en la vena de la cola ( $1 \times 10^7$  células/animal). Cuando la luminiscencia media de las células alcanzó aproximadamente  $1,5 \times 10^6$ , los ratones portadores de tumores se asignaron aleatoriamente a un control de vehículo o a un grupo de tratamiento compuesto (5 animales por grupo). A los animales de cada uno de los grupos de tratamiento se les administró un compuesto diferente de la presente divulgación por sonda oral (120 mg/kg dos veces al día, 150 mg/kg dos veces al día, 200 mg/kg dos veces al día o 200 mg/kg cada día). El peso corporal se midió a diario, mientras que la luminiscencia media se midió 6 días después de iniciado el tratamiento con compuesto o vehículo.

Como se muestra en la Fig. 5, una pauta de tratamiento de 200 mg/kg dos veces al día de Compuesto B de la presente divulgación inhibió el crecimiento tumoral e indujo la regresión tumoral con respecto al grupo de control de vehículo. Por el contrario, un compuesto proporcionado en la Tabla 3 que tiene un valor de  $CI_{50}$  superior a 1  $\mu$ M (una medición que refleja la capacidad del compuesto para interrumpir la interacción menina-MLL, medido de acuerdo con el Ejemplo 6), rotulado Compuesto A en la Fig. 5, inhibió el crecimiento tumoral pero no indujo la regresión tumoral con respecto al grupo de control de vehículo cuando se administró a 200 mg/kg dos veces al día. Como se muestra en la Fig. 11, una pauta de tratamiento de 120 mg/kg dos veces al día de Compuesto 165, un compuesto proporcionado en la Tabla 3 que tiene un valor de  $CI_{50}$  de menos de 50 nM (una medición que refleja la capacidad del compuesto para interrumpir la interacción menina-MLL, medido de acuerdo con el Ejemplo 6) y rotulado Compuesto D en las figuras, inhibió el crecimiento tumoral e indujo la regresión tumoral con respecto al grupo de control de vehículo.

Los animales se sacrificaron el Día 7 de tratamiento y se recogieron muestras de médula ósea y se prepararon para el análisis de expresión génica. Se midieron los niveles de expresión de los genes diana de la proteína de fusión MLL *HOXA9*, *DLX2* y/o *MEIS1* mediante qRT-PCR y se presentan en la Fig. 6, la Fig. 9 y la Fig. 12 como factores de cambio normalizados a la expresión de *GAPDH*. La expresión del marcador de diferenciación CD11b se elevó en muestras de médula ósea de animales tratados con Compuesto B, animales tratados con Compuesto C y animales tratados con Compuesto D, lo que sugiere que estas células experimentan diferenciación. Además, los niveles de expresión de *MEIS1* y *HOXA9* se redujeron sustancialmente tras el tratamiento con Compuesto B, Compuesto C o Compuesto D, coherente con la inhibición de la progresión de la leucemia inducida por este compuesto.

**Ejemplo 21:** *Estudio de supervivencia en modelo murino de xenotrasplante de leucemia MLL.* Para estudios de supervivencia en el modelo de xenoinjerto MV4;11 de xenotrasplante, se inyectaron ratones hembra NSG de 6 a 8 semanas de edad por vía intravenosa con  $1 \times 10^7$  células MV4;11 que expresaban luciferasa que albergaban la translocación MLL-AF4. El día 12 después del trasplante, se inició el tratamiento con Compuesto B, 120 mg/kg, dos veces al día, por vía oral o vehículo (2-hidroxipropil-b-ciclodextrina al 20 % con cremóforo al 5 %) y continuó durante 22 días consecutivos. Como se muestra en la Fig. 7, el Compuesto B de la presente divulgación prolongó la mediana del tiempo de supervivencia con respecto al grupo de control de vehículo. Los ratones tratados con Compuesto B tuvieron una mediana de tiempo de supervivencia de 54 días, mientras que los ratones del grupo de control de vehículo tuvieron una mediana de tiempo de supervivencia de 37 días, lo que indica un beneficio de supervivencia de 17 días (46 %) para ratones tratados con compuesto.

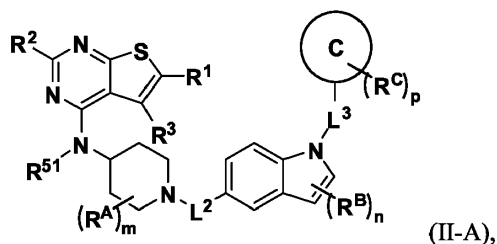
Para estudios de supervivencia en el modelo de xenoinjerto MOLM13 de xenotrasplante, se inyectaron ratones hembra NSG de 6 a 8 semanas de edad por vía intravenosa con  $0,5 \times 10^6$  células MOLM13 que albergaban la translocación MLL-AF9. El día 4 después del trasplante, se inició el tratamiento con Compuesto C, 75 mg/kg, dos veces al día, por vía oral o vehículo (2-hidroxipropil-b-ciclodextrina al 20 % con cremóforo la 5 %) y continuó durante 16 días consecutivos en los ratones tratados con compuesto o hasta que se desarrolló leucemia terminal en los ratones tratados con vehículo. Como se muestra en la Fig. 10, el Compuesto C de la presente divulgación prolongó la mediana del tiempo de supervivencia con respecto al grupo de control de vehículo.

De forma similar, se inició una pauta de tratamiento de 120 mg/kg dos veces al día de Compuesto D el día 6 después del trasplante de MOLM13 y continuó durante 16 días consecutivos en los ratones tratados con compuesto o hasta que se desarrolló leucemia terminal en los ratones tratados con vehículo. Como se muestra en la Fig. 13, el compuesto D de la presente divulgación prolongó la mediana del tiempo de supervivencia a 24 días, con respecto a una mediana del tiempo de supervivencia de 16 días para los ratones en el grupo de control de vehículo, lo que indica un beneficio de supervivencia de 18 días (75 %) para ratones tratados con compuesto.

Aunque se han mostrado y descrito realizaciones preferidas de la presente divulgación en el presente documento, será obvio para los expertos en la materia que dichas realizaciones se proporcionan solamente a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (II-A):



5

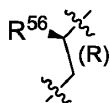
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 10 C se selecciona de piperidinilo y piperazinilo;  
 L<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-;  
 L<sup>3</sup> es -CH<sub>2</sub>CH(R<sup>56</sup>)-, y R<sup>56</sup> es metilo;  
 R<sup>1</sup> es haloalquilo C<sub>1-3</sub>;  
 R<sup>2</sup> se selecciona de halógeno, -OR<sup>52</sup>, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquil C<sub>1-3</sub>-OR<sup>52</sup>, alquil C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-3</sub> y alquinilo C<sub>2-3</sub>;  
 15 R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, -OH, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -C(O)OR<sup>52</sup>, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>;  
 R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> se seleccionan cada uno, independientemente en cada aparición, de hidrógeno, -CN, -OR<sup>52</sup>, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)R<sup>52</sup>, -C(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)R<sup>52</sup>, -C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, =O, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub> y alquinilo C<sub>2-10</sub>;  
 20 R<sup>C</sup> se selecciona de -C(O)R<sup>52</sup>, -S(=O)R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, =O, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, o dos grupos R<sup>C</sup> unidos a diferentes átomos pueden formar juntos un puente de C<sub>1-3</sub>;  
 m y p son cada uno independientemente un número entero de 0 a 6;  
 n es un número entero de 1 a 4;  
 R<sup>51</sup> se selecciona de hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 25 R<sup>52</sup> se selecciona, independientemente en cada aparición, de hidrógeno; y alquilo C<sub>1-20</sub>, alquenilo C<sub>2-20</sub>, alquinilo C<sub>2-20</sub>, heteroalquilo de 1 a 6 miembros, carbociclo C<sub>3-12</sub> y heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, =O, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, carbociclo C<sub>3-12</sub> o heterociclo de 3 a 6 miembros; y  
 R<sup>53</sup> y R<sup>54</sup> se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo.

30

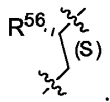
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde m es 0 y n es un número entero de 1 a 3.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde L<sup>3</sup> se selecciona de



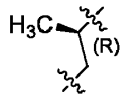
35

y



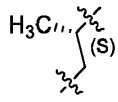
40

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde L<sup>3</sup> es

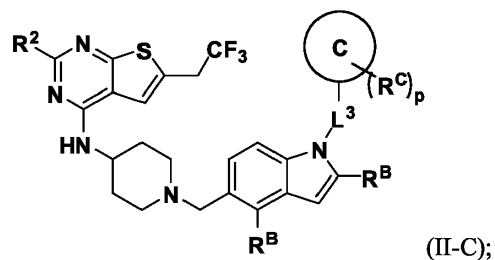


45

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde L<sup>3</sup> es

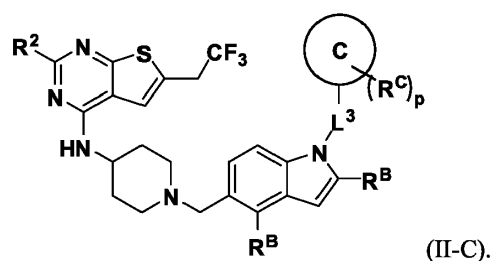


6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmula (II-C):



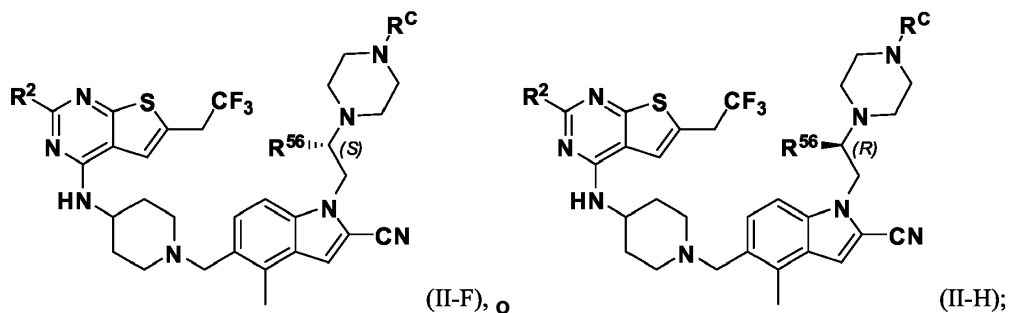
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmula (II-C):



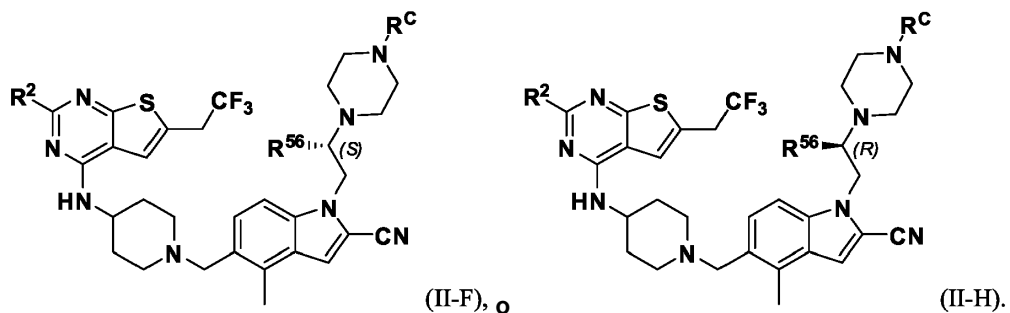
10

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmulas (II-F) o (II-H):



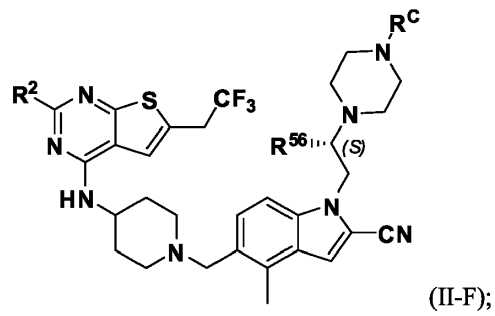
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmulas (II-F) o (II-H):



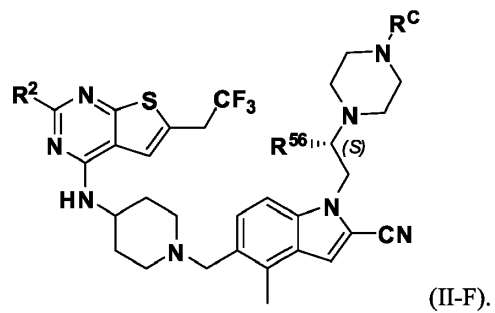
20

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmula (II-F):



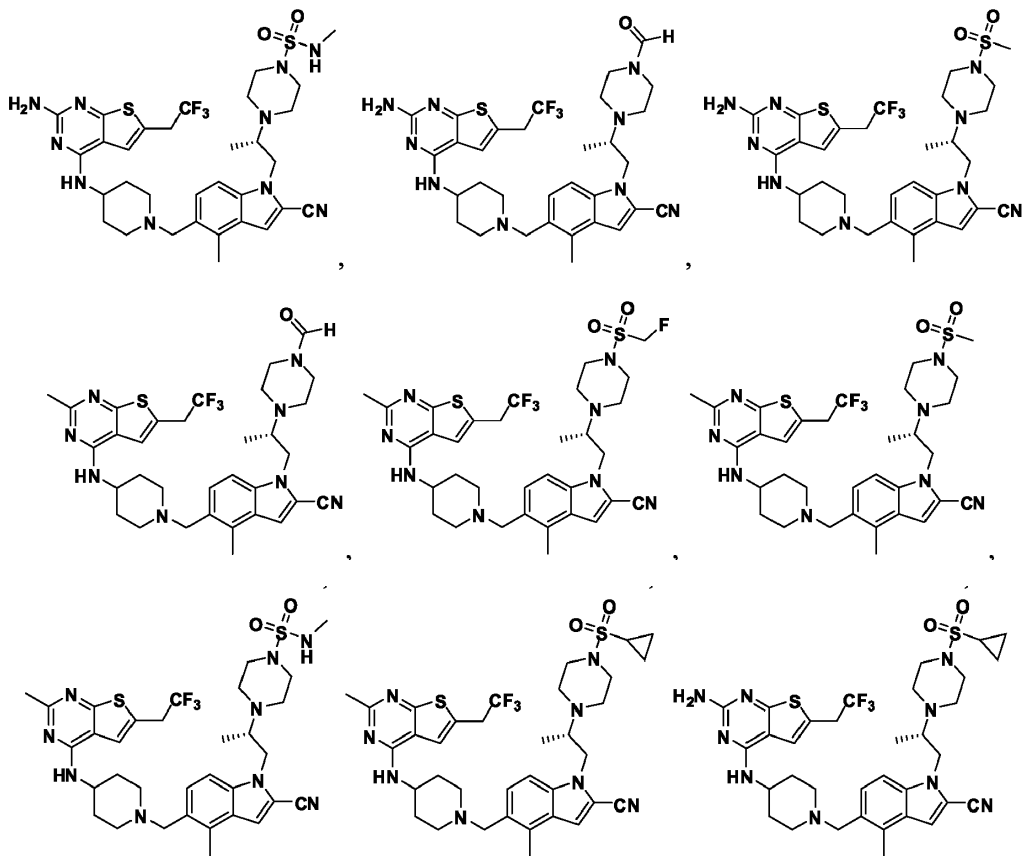
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmula (II-F):

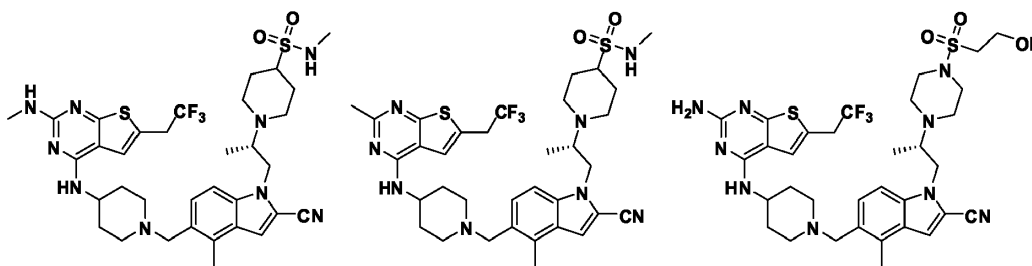
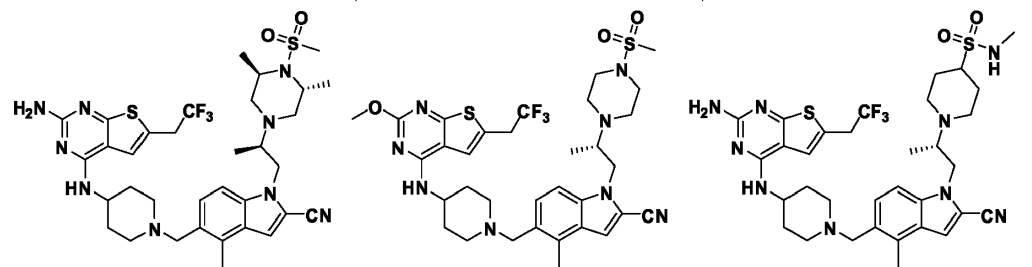
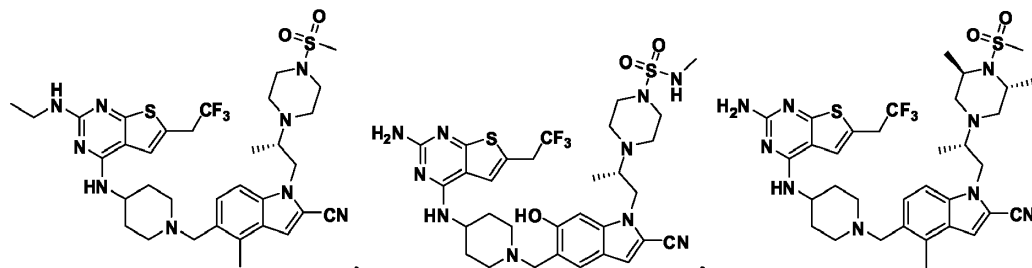
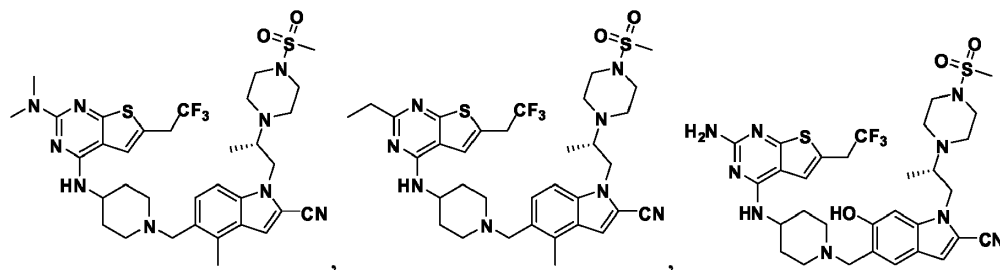
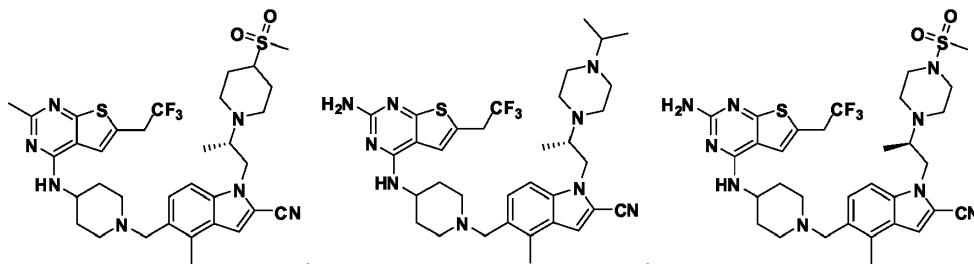
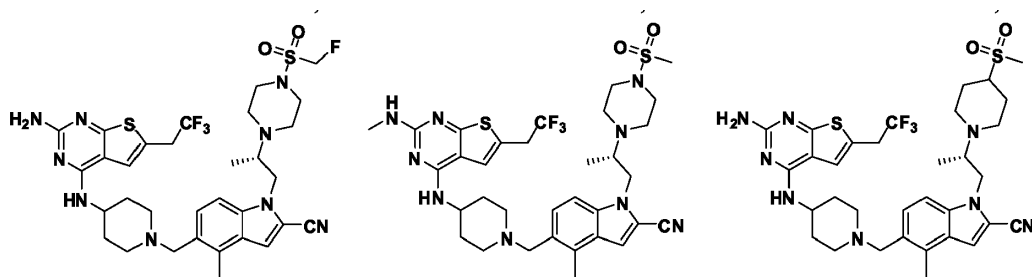


12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

10

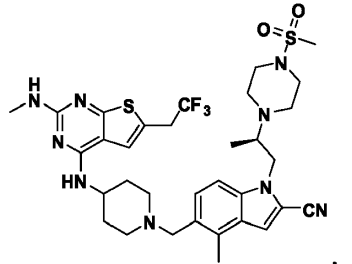
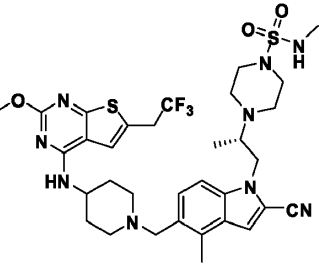
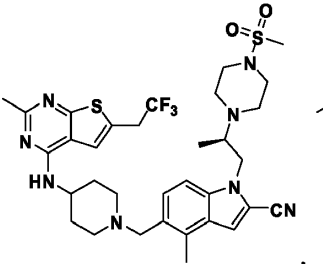
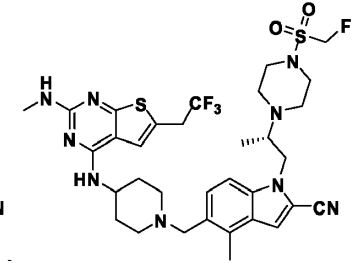
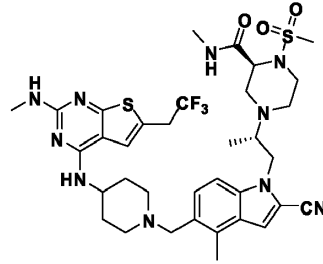
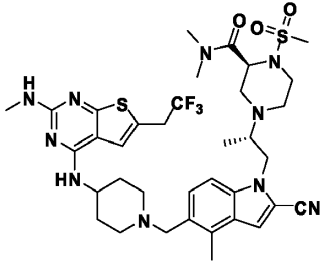
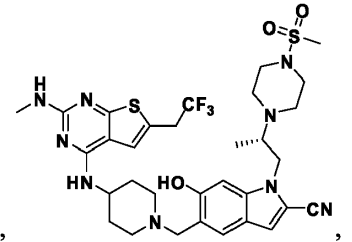
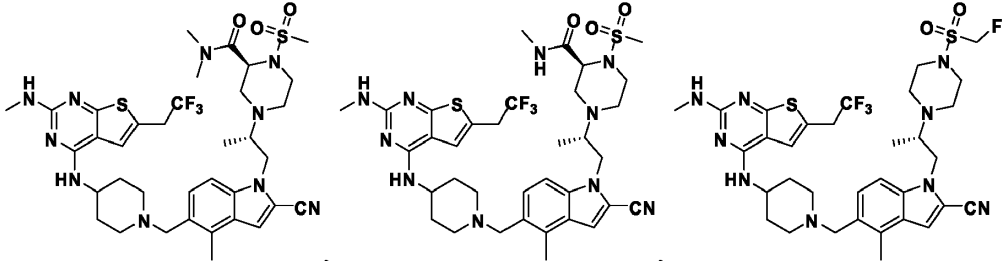
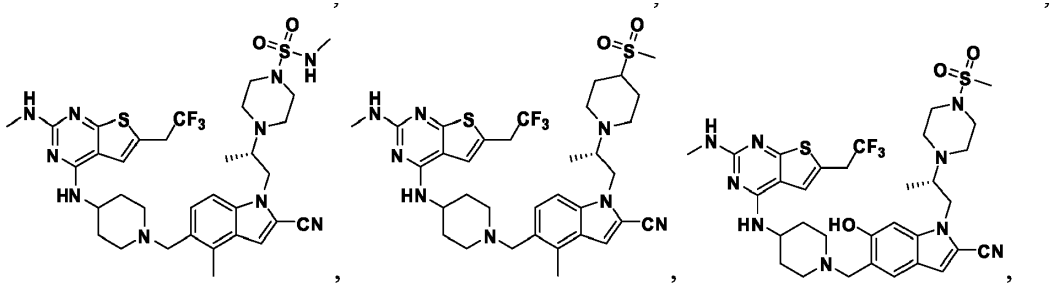


15

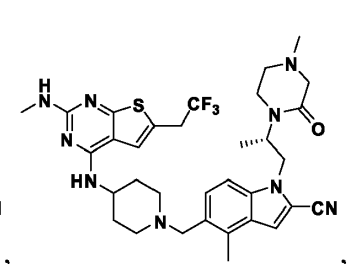
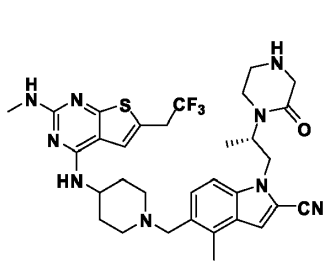
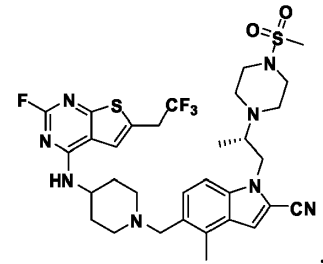
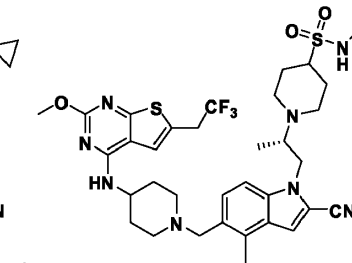
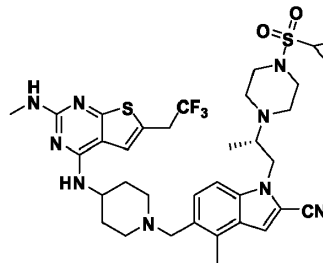
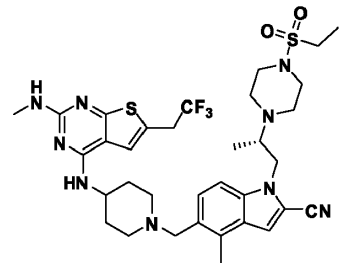


5

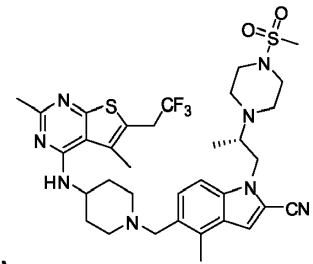
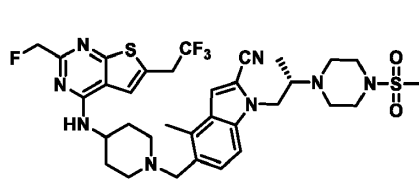
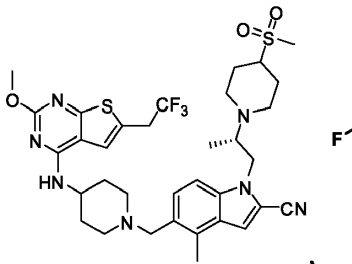
10

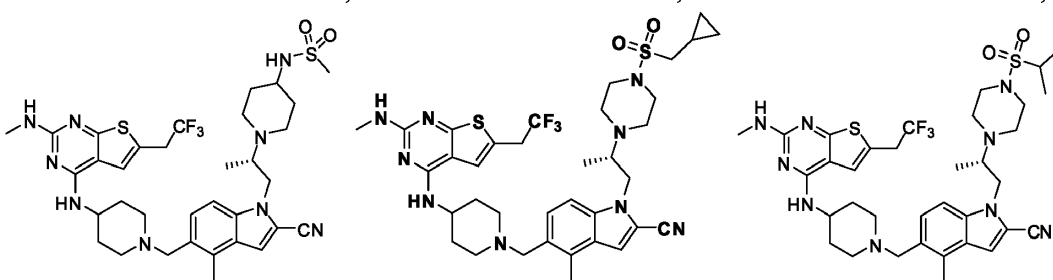
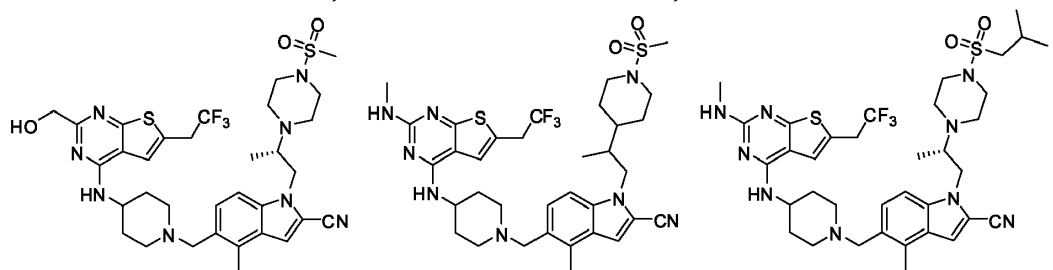
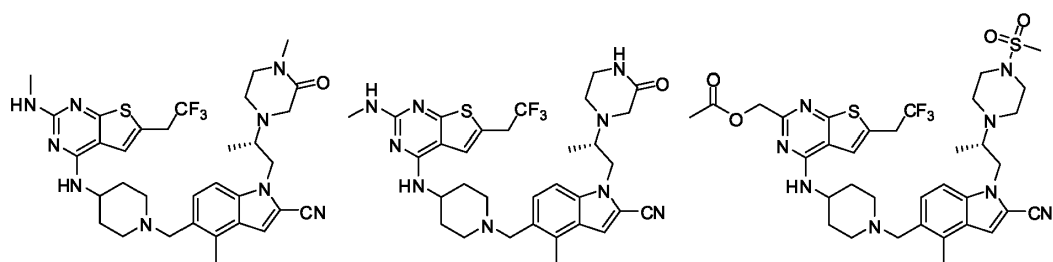


5

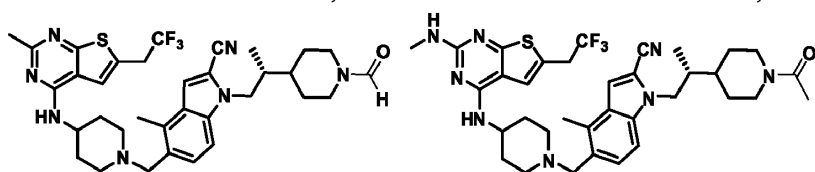
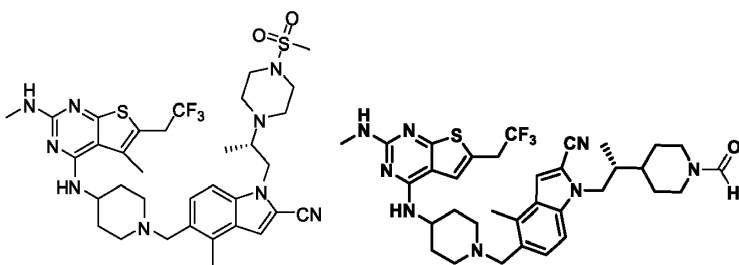


10

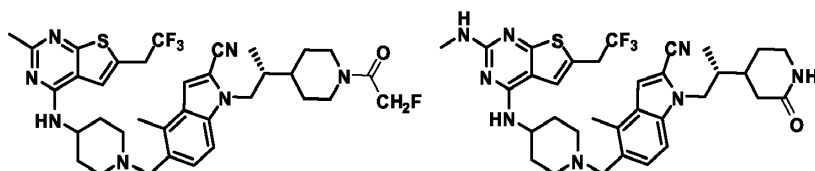
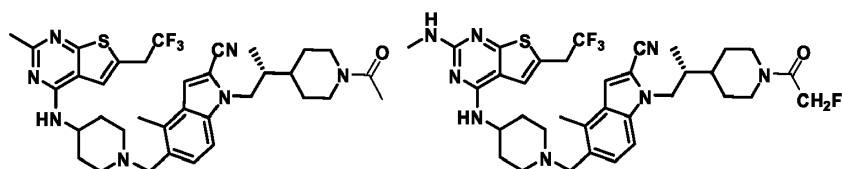


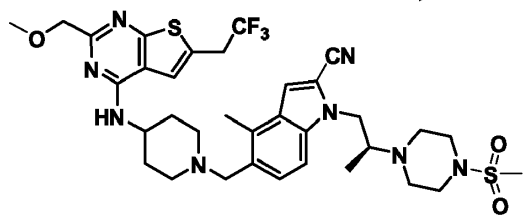
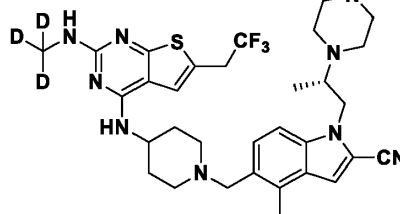
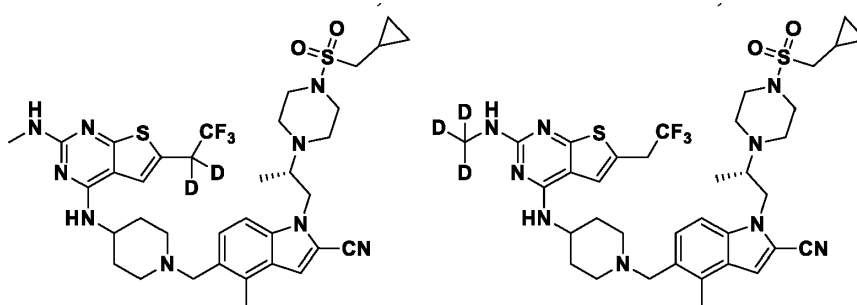
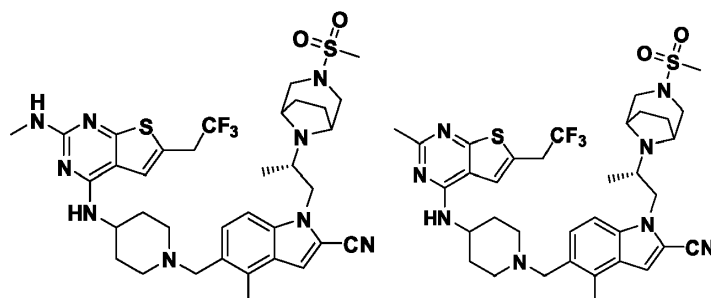
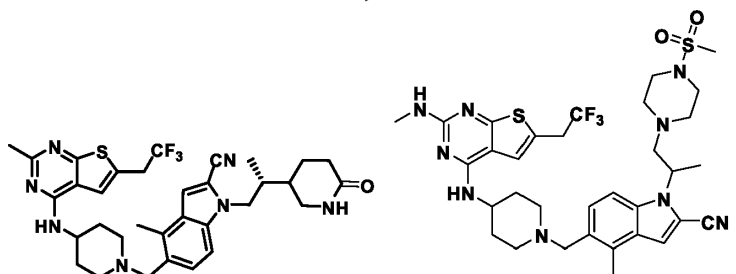
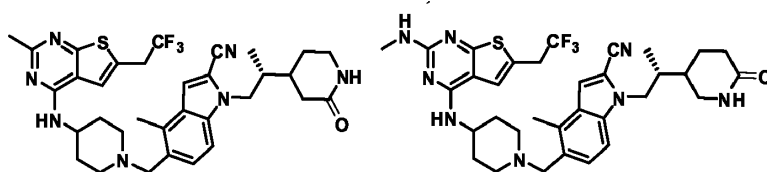


5



10



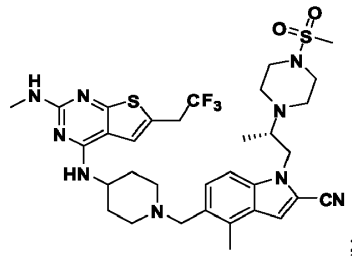


5

10 y

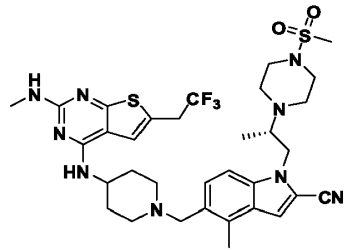
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 14. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



- 10 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable.
16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o una afección.
- 15 17. El compuesto para el uso de la reivindicación 16, en donde la enfermedad o la afección son una leucemia, una neoplasia hemática, un cáncer de tumor sólido, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de hígado, un tumor cerebral o diabetes.
18. El compuesto para el uso de la reivindicación 17, en donde la enfermedad o la afección son una leucemia.

**FIG. 1**

Secuencia de aminoácidos de la menina humana, isoforma 1 (SEQ ID NO: 1):

MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVIPTNVPE  
LTFQSPAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKK  
VSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGWSPVGTKLDSSGVAFVAVVGACQALGLRDVHL  
ALSEDHAWVVFGPNGEQTAEVTWHGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLYLKGSYMRCDRKME  
VAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLADLEELEPTPGR  
PDPLTLYHKGIAAKTYRDEHIYPMYLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVIQDYNCR  
EDEEIKYKEFFEIVANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQGTQSQGSALQDPECFAHLLR  
FYDGICKWEEGSPTPVLHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQKVRIVSREAEAAEAEPEWGEEA  
REGRRRGPRRESKPEEPPPPKPPALDKGLGTGQAVSGPPRPPGTVAGTARGPEGGSTA  
QVPAPTASPPPEGPVLTFFQSEKMKGMKELLVATKINSSAIKLQLTAQSQVQMKKQKVSTP  
SDYTLSFLKRQRKGL

**FIG. 2**

Secuencia de aminoácidos de la menina humana, isoforma 2 (SEQ ID NO: 2):

MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLFAAELGREEDLVLLSLVLFVVEHFLAVNRVIPTNVPE  
LTFQPSPAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKK  
VSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTKLDSSGVAFVAVGACQALGLRDVHLALSED  
HAWVVFPGNGEQTAEVTWHGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLYLKGSYMRCDRMEVAFMV  
CAINPSIDLHTDSLELLQLQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLADLEELEPTPGRPDPLT  
LYHKGIAKTYRDEHIYPMYLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVIQDYNCREDEEI  
YKEFFEYVANDVIPNLLKEAASLEAGEERPGEQSQGTQSQGSALQDPECFAHLLRFYDGI  
CKWEEGSPTPVLHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQKVRIVSREAEAAEAEPWGEEAREGRR  
RGPRRESKPEEPPPPKKPALDKGLGTGQGAVSGPPRKPPGTVAGTARGPEGGSTAQVPAP  
TASPPPEGPVLTFQSEKMKGMKELLVATKINSSAIKQLTAQSQVQMKKQKVSTPSDYTL  
SFLKRQRKGL

**FIG. 3**

Secuencia de aminoácidos de la menina humana, isoforma 3 (SEQ ID NO: 3):

MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLFAAELGREEDLVLLSLVLFVVEHFLAVNRVIPTNVPE  
LTFQPSPAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKK  
VSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGKLDSSGVAFVAVGACQALGLRDVHLALSED  
HAWSWLYLKGSYMRCDRKMEVAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQKLLWLLYDLGHLER  
YPMALGNLADLEEELEPTPGRPDPLTLYHKGIASAKTYRDEHIYPYMYLAGYHCRNRNVR  
EALQAWADTATVIQDYNCREDEEIIYKEFFEVDNDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQ  
GTQSQGSALQDPECFAHLLRFYDGICKWEEGSPTPVLHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQKV  
RIVSREAEAAEAEEPWGEEAREGRRRGPRRESKPEEPPPPKPPALDKGLGTGQGAVSGPP  
RKPPGTVAGTARGPEGGSTAQVPAPTASPPPEGPVLT FQSEKMKGMKELLVATKINSSAI  
KLQLTAQSQVQMKQKVSTPSDYTLSFLKRQRKGL

FIG. 4

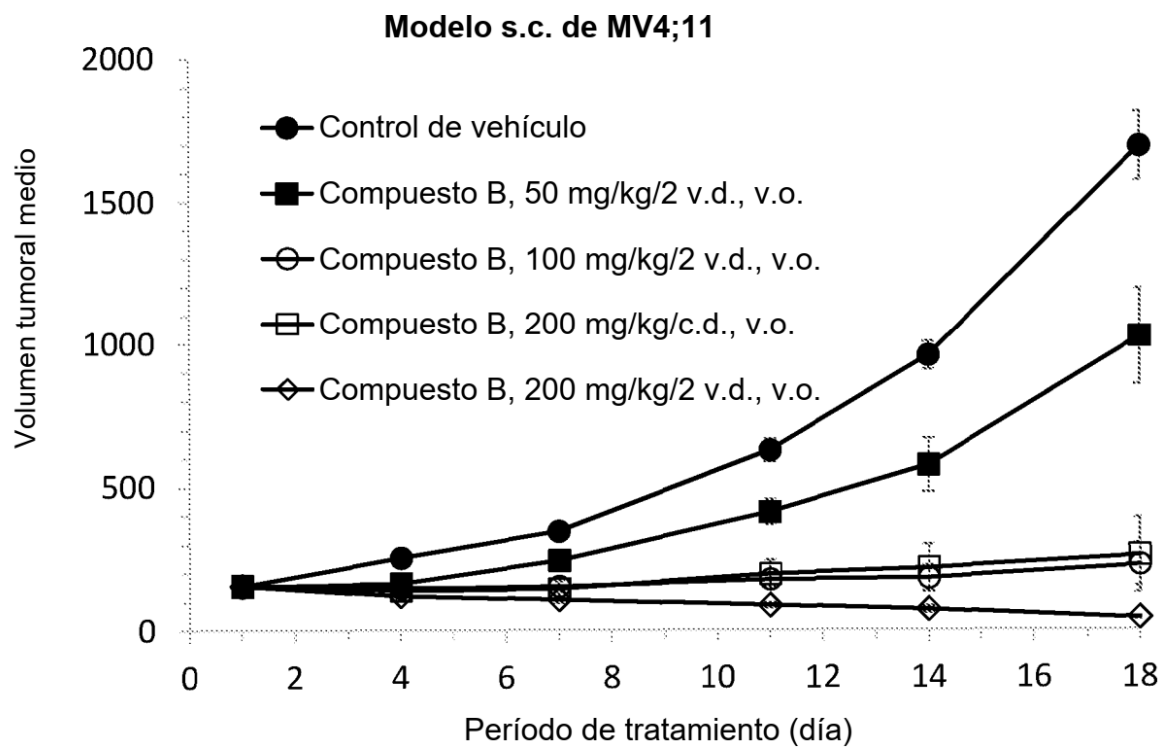


FIG. 5

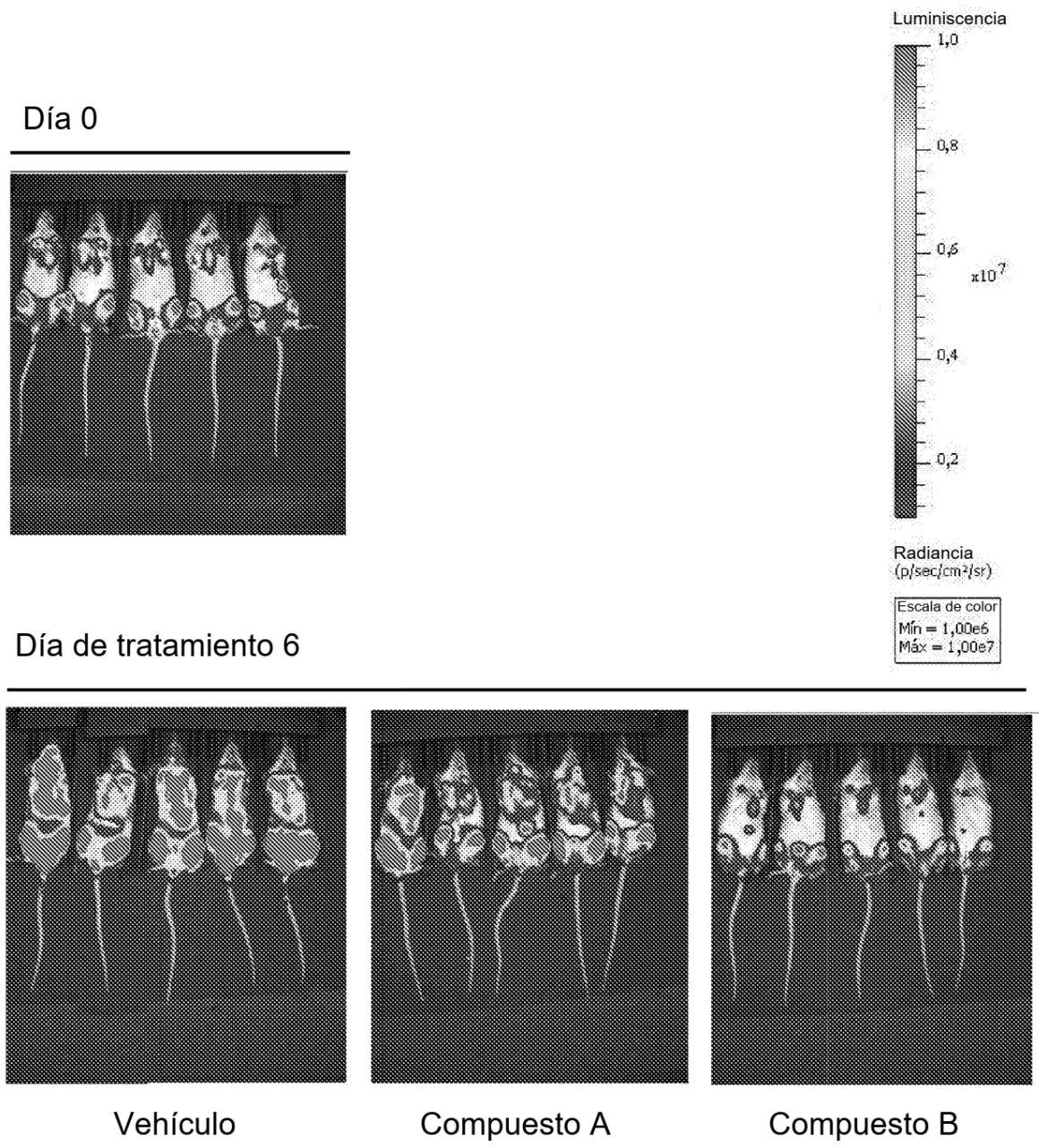


FIG. 6

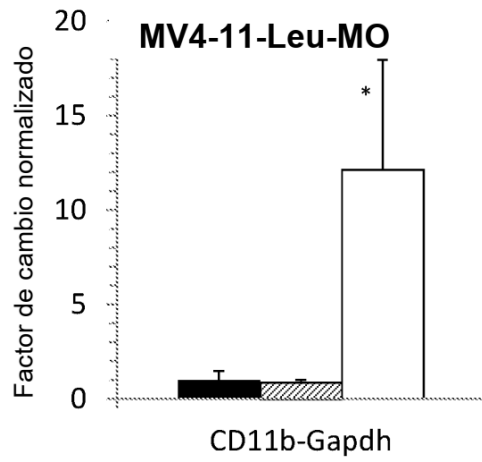
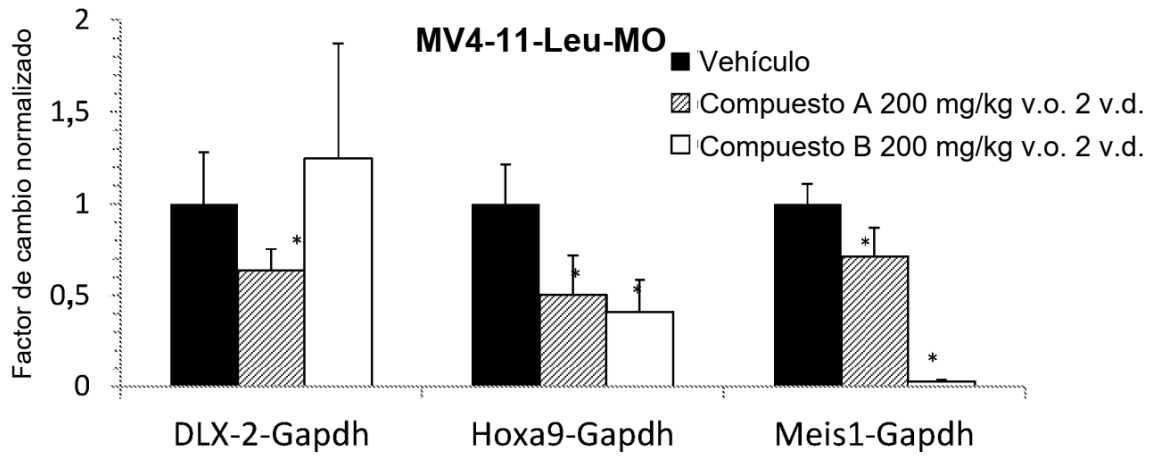


FIG. 7

Proporciones de supervivencia: Curva de supervivencia de MV4-11 luc: Compuesto B

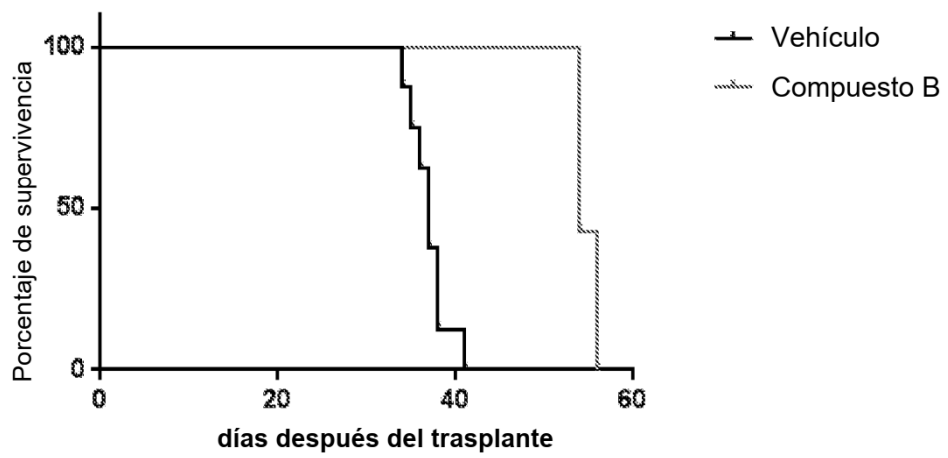


FIG. 8

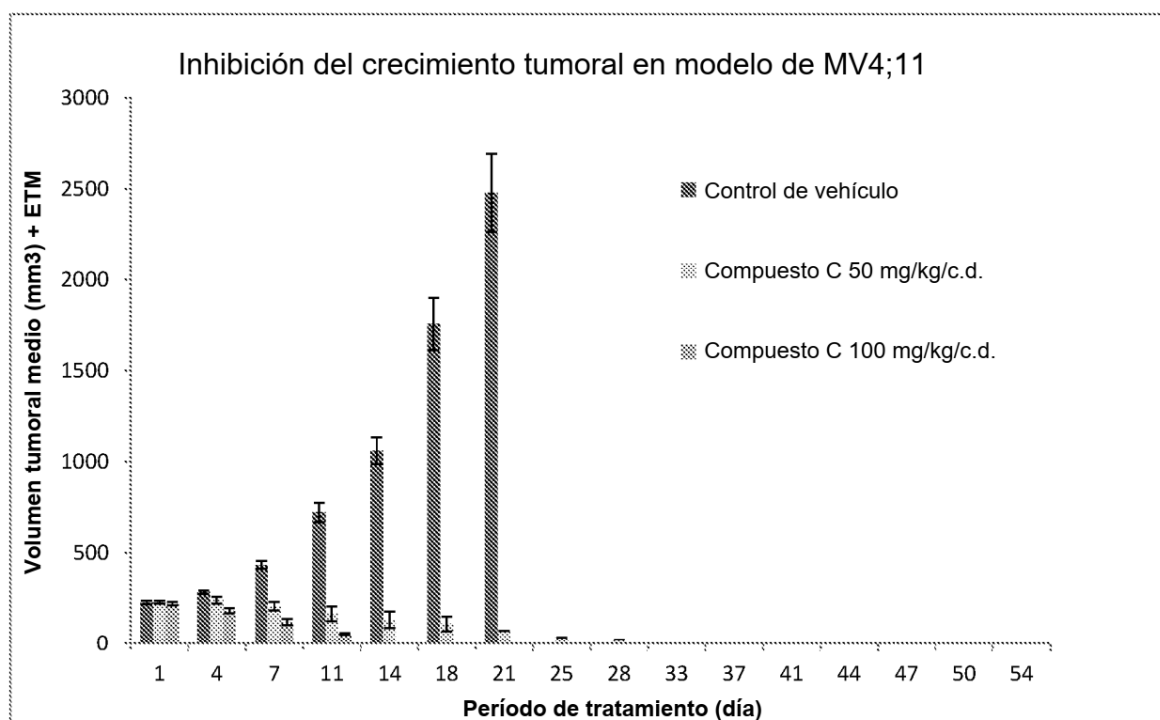


FIG. 9

**Modulación de la expresión génica**

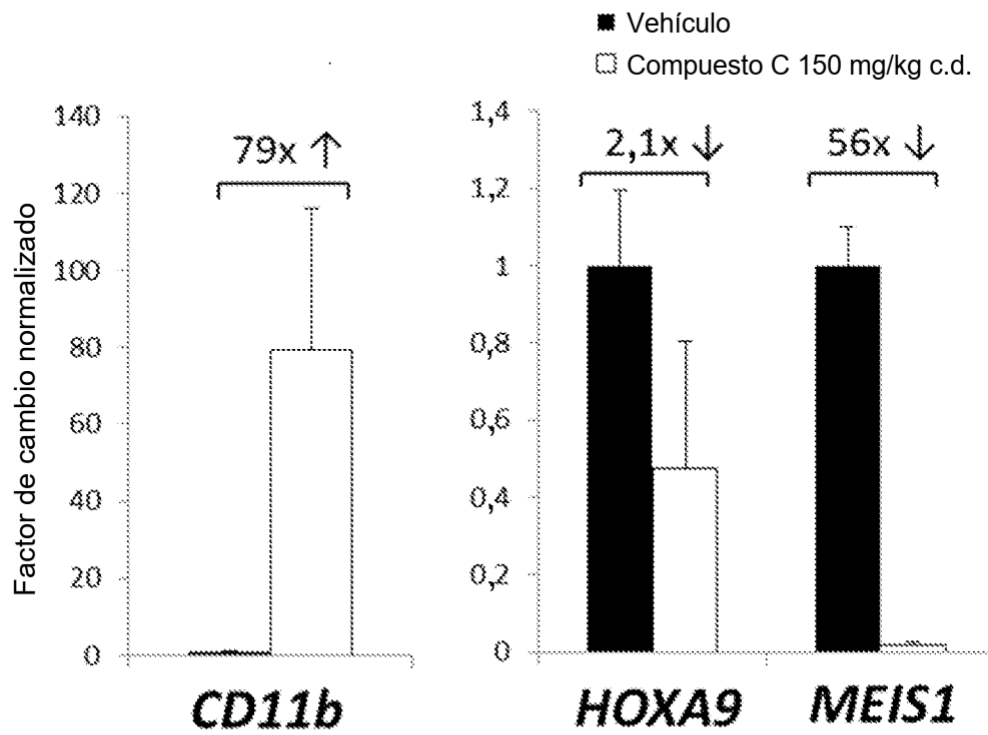


FIG. 10

**Curvas de supervivencia en MOLM13**

**Proporciones de supervivencia: Compuesto C 75 mg/kg 2 v.d.**

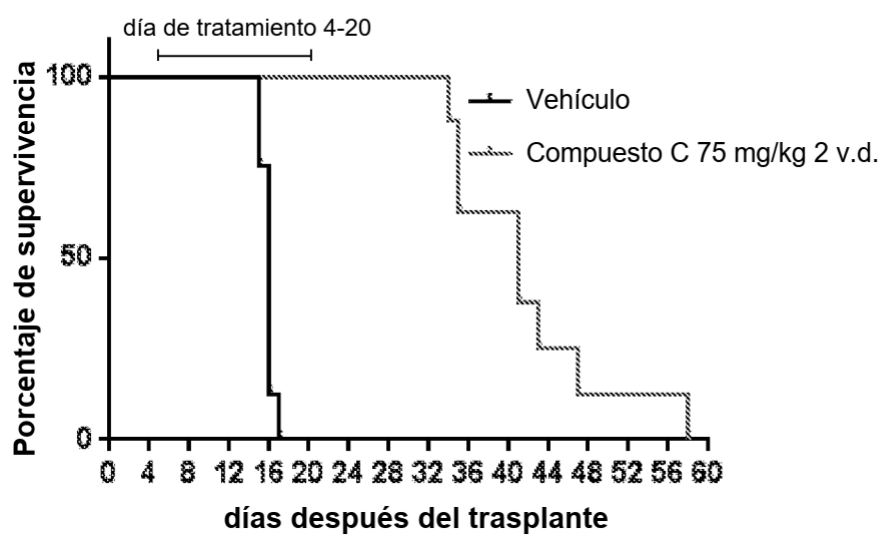
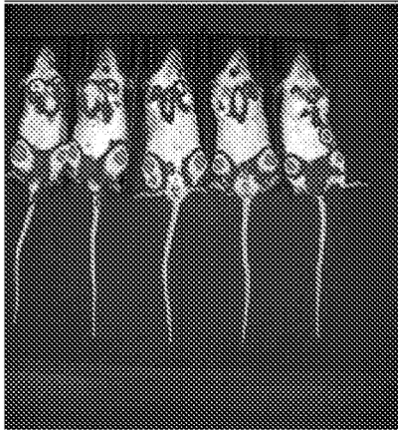
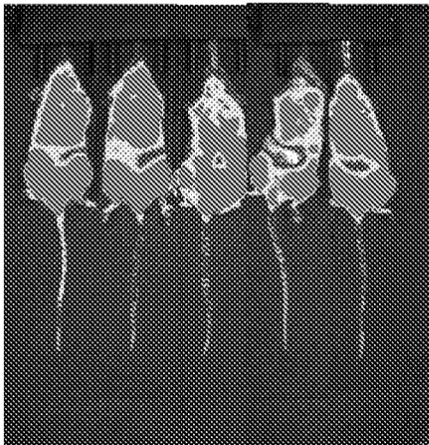


FIG. 11

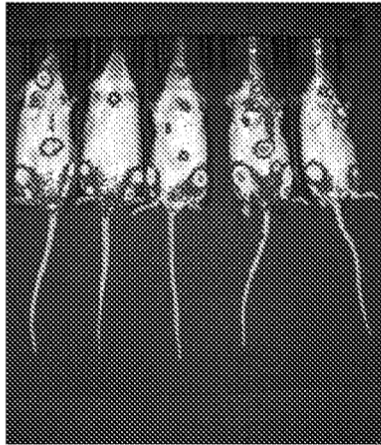
Día 0



Día de tratamiento 6

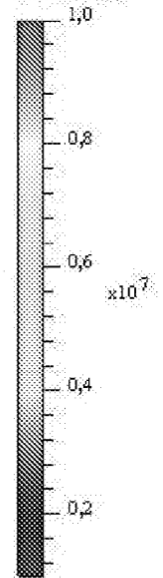


Vehículo



Compuesto D

Luminiscencia



Radiancia  
(p/sec/cm<sup>2</sup>/sr)

Escala de color  
Mín = 1,00e6  
Máx = 1,00e7

FIG. 12

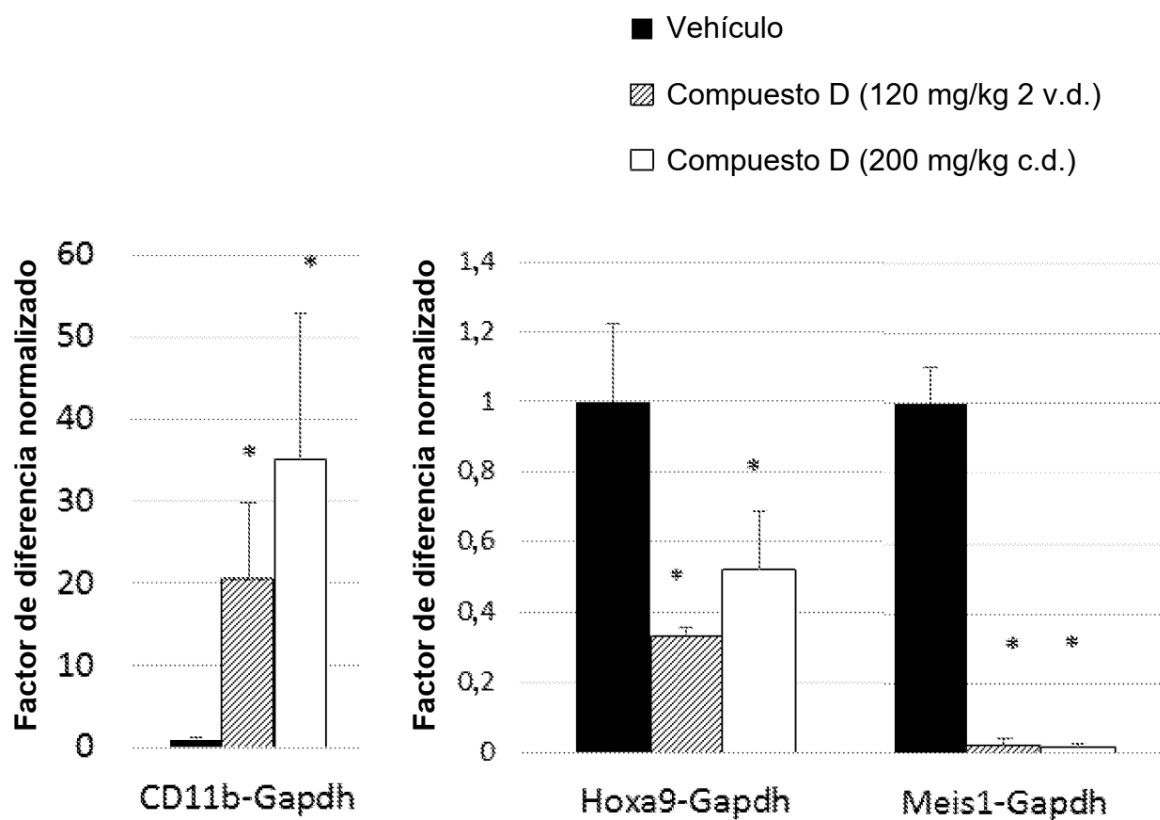


FIG. 13

Proporciones de supervivencia: Curva de supervivencia de MOLM13: Compuesto D

