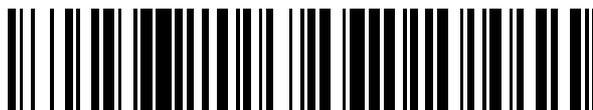


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 429**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 487/02 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2009 E 09821313 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2358720**

54 Título: **Inhibidores de heteroaril quinasa de anillo condensado**

30 Prioridad:

16.10.2008 US 106137 P

17.10.2008 US 106453 P

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

18.05.2016

73 Titular/es:

THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (100.0%)

**1111 Franklin Street, 12th Floor
Oakland, CA 94607, US**

72 Inventor/es:

**DAR, ARVIN y
SHOKAT, KEVAN M.**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 570 429 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de heteroaril quinasa de anillo condensado.

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las proteína quinasas representan una de las súper-familias más grandes de dianas farmacológicas de todas las áreas terapéuticas. El documento US2002/0156081 desvela derivados de pirazolo-pirimidina útiles como inhibidores de proteína quinasas. El reto fundamental en el desarrollo de candidatos farmacológicos inhibidores de la quinasa no regulada evitando al mismo tiempo la inhibición de quinasas no relacionadas con la enfermedad que contienen bolsillos de unión a ATP estrechamente relacionados. Imatinib, el primer inhibidor de quinasa aprobado clínicamente proporcionó un ejemplo notable de inhibidor altamente selectivo del producto de translocación Bcr-Ab1 (SEQ ID NO: 1) (Capdeville y col., 2002, Nat Rev Drug Discov 1: 493-502; Sawyers, 2002, Cancer Cell 1: 13-15). Imatinib inhibe potencialmente Bcr-Abl, el oncogen que impulsa la leucemia mielógena crónica, pero no inhibe la tirosina quinasa citoplasmática, c-Src (SEQ ID NO: 2), a pesar del hecho de que las dos quinasas comparten aminoácidos casi completamente idénticos que revisten el bolsillo de unión a ATP que entra en contacto con Imatinib (figura 1A; Schindler y col., 2000, Science 289: 1938-1942; Seeliger y col., 2007, Structure 15: 299-311). Se han centrado esfuerzos significativos de la química medicinal, la biología estructural y modelización informática computacional en la comprensión de la selectividad diferencial de Imatinib para Bcr-Ab1 y c-Src.

La primera apreciación en base a la selectividad de Imatinib se reveló cuando Kuriyan y col. resolvieron la estructura co-cristalina de Imatinib-Ab1 (Nagar y col., 2002, Cancer Research 62: 4236-4243; Schindler y col., 2000, *Id.*). Esta estructura reveló una conformación de la quinasa no observada previamente que indicaba que Imatinib se une a Abl en una conformación catalíticamente inactiva definida por un desplazamiento tipo cigüeñal de la región N-terminal del bucle de activación de la quinasa que realiza un cambio dramático en la conformación de la tríada Asp-Phe-Gly (DFG). Este cambio conformacional se ha observado posteriormente en otras estructuras co-cristalinas farmacológicas de proteína quinasas (Irk, Kit, Flt3, p38 Mapk y B-Raf; Griffith y col., 2004, Mol Cell 13: 169-178; Hubbard y col., 1994, Nature 372: 746-754; Mol y col., 2004, J Biol Chem 279: 31655-31663; Pargellis y col., 2002, Nat Struct Biol 9: 268-272; Wan y col., 2004, Cell 116: 855-867) y se ha denominado la conformación "tipo II" o "DFG-out". Los inhibidores competitivos de ATP que se unen a quinasas en la conformación activa se denominan aglomerantes "tipo I" o "DFG-in"; figura 1B y C; Liu y Gray, 2006, Nat Chem Biol 2: 358-364). La identificación de una conformación inactiva de Abl unida por el inhibidor altamente selectivo Imatinib ha guiado muchas campañas de química medicinal con éxito en la búsqueda de inhibidores selectivos de quinasa (Angell y col., 2008, Bioorg Med Chem Lett 18: 4433-4437; Cumming y col., 2004, Bioorg Med Chem Lett 14: 5389-5394; Gill y col., 2005, J Med Chem 48: 414-426; Heron y col., 2006, Bioorg Med Chem Lett 16: 1320-1323; Okram y col., 2006, Chem Biol 13: 779-786).

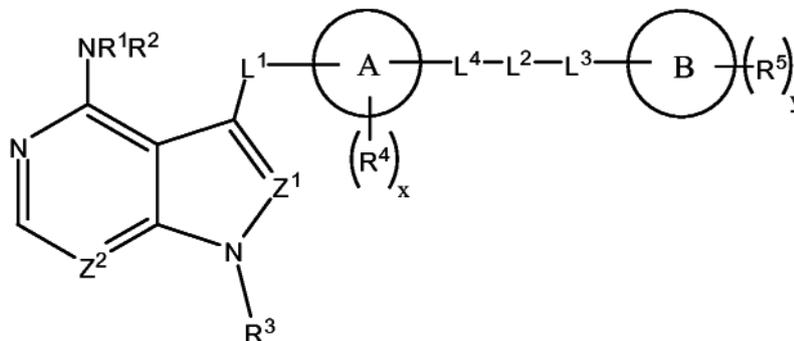
Un gran cúmulo de datos sostiene actualmente la visión de que la conformación unida a Imatinib (*DFG-out*) de Ab1 es termodinámicamente estable en complejo con Imatinib, pero que dichas conformaciones requieren interacciones energéticamente desfavorables en complejos c-Src (Levinson y col., 2006, PLoS Biol 4: e144; Nagar y col., 2002, *Id.*; Seeliger y col., 2007, *Id.*; Vajpai y col., 2008, J Biol Chem 283: 18292-18302). Imatinib se ha cristalizado tanto en su diana potente Abl1 (Nagar y col., 2002, *Id.*; Schindler y col., 2000, *Id.*), así como la diana deficientemente inhibida, c-Src (Seeliger y col., 2007, *Id.*). Sorprendentemente, el Imatinib/estructuras co-cristalinas son virtualmente idénticas a pesar de las afinidades significativamente diferentes de Imatinib para las dos proteína quinasas. Los esfuerzos para construir formas mutantes de c-Src con la capacidad de inhibirse potencialmente por Imatinib fueron únicamente parcialmente exitosos, lo que condujo a Kuriyan y col. a sugerir una penalización distribuida termodinámicamente para c-Src de adoptar la conformación *DFG-out* (Seeliger y col., 2007, *Id.*). La importancia de la preferencia conformacional de la quinasa sobre una identidad aminoacídica precisa se destaca por los estudios con la quinasa del receptor diana de Imatinib, c-Kit (SEQ ID NO: 3). Aunque c-Kit está más estrechamente relacionado con c-Src que Abl (SEQ ID NO: 11) en los aminoácidos que revisten el bolsillo de unión a ATP, c-Kit se inhibe más potencialmente por Imatinib (Deininger y col., 2005, Blood 105: 2640-2653). Estudios estructurales de c-Kit en ausencia de ligando (ATP o Imatinib) muestran que la quinasa adopta la conformación *DFG-out*, lo que sugiere que la conformación unida a Imatinib es estable y se preforma en ausencia de Imatinib, explicando de este modo su sensibilidad a Imatinib (Mol y col., 2004, *Id.*)

Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se admite ampliamente la explicación que la discrepancia en la afinidad de Imatinib, a pesar de la cercana similitud en estructura de los dos complejos de fármaco-proteína, se basa en la relativa tendencia de las dos quinasas de adoptar la pertinente conformación unida a fármaco (*DFG-out*/tipo II): Se predice que Abl prefiere la conformación *DFG out* en relación con c-Src, y dado que Imatinib se une a la conformación tipo II de la quinasa, su afinidad es mayor para Abl que para c-Src.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporcionan en el presente documento nuevas modalidades para la inhibición de ciertas quinasas y tratamientos anticancerosos. En particular, se proporcionan compuestos heteroarilo de anillo condensado útiles en una diversidad de métodos, incluyendo la reducción de la actividad de ciertas quinasas y el tratamiento de ciertas patologías.

En un aspecto, se proporcionan compuestos que tienen la fórmula:



IV

10

en la que

x es un número entero de 0 a 4;

15

y es un número entero de 0 a 5;

el anillo A es arileno o heteroarileno;

el anillo B es arilo o heteroarilo;

20

Z¹ es -N= o -C(R²²)=;

Z² es -N= o -C(R²³)=;

25

R¹ y R² son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, o heteroalquilo sustituido o sin sustituir;

R³ es independientemente alquilo sustituido o sin sustituir, -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -NR¹⁰C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R¹⁸, -OR¹⁹, halometilo, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

30

R²² es independientemente alquilo sustituido o sin sustituir, -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R¹⁸, -OR¹⁹, halometilo, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

35

R²³ es independientemente alquilo sustituido o sin sustituir, -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R¹⁸, -OR¹⁹, halometilo, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

40

R⁴ y R⁵ son independientemente halógeno, -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R¹⁸, -OR¹⁹, halometilo, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

45

n es un número entero de 0 a 2;

m es un número entero de 1 a 2;

50

$R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{18'}, R^{19}$ y R^{20} son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

5 L^1 es un enlace, alquilenno sustituido o sin sustituir o heteroalquilenno sustituido o sin sustituir;

L^2 es $-C(O)-$, $-S(O)-$, o $-S(O)_2-$;

L^3 es $-N(R^{20})-$, un enlace, alquilenno sustituido o sin sustituir, o heteroalquilenno sustituido o sin sustituir; y

10

L^4 es $-NH-$, un enlace o $-CH_2-$;

en la que el compuesto se selecciona de entre:

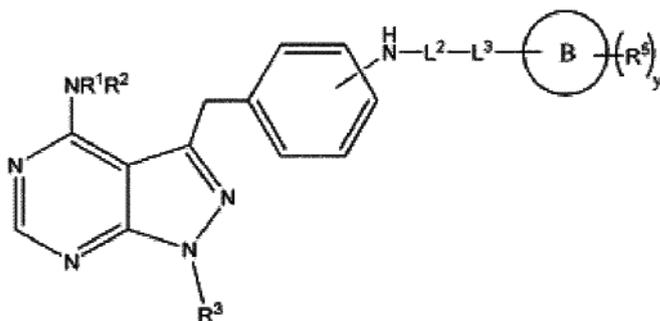
15 (i) compuestos en los que $L^4-L^2-L^3$ es $-NH-C(O)-NH-$ y en los que R^3 es independientemente alquilo sin sustituir, $-CN$, $-CF_3$, $-S(O)_nR^6$, $-N(O)_m$, $-NR^7R^8$, $-C(O)R^9$, $-NR^{10}-C(O)R^{11}$, $-NR^{12}-C(O)-OR^{13}$, $-C(O)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{18'}$, $-OR^{19}$, halometilo, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir o heteroarilo sin sustituir;

20 (ii) compuestos en los que L^1 es alquilenno sustituido o sin sustituir o heteroalquilenno sustituido o sin sustituir;

(iii) compuestos en los que R^3 es alquilo C_1-C_{10} o ciclopentilo; y

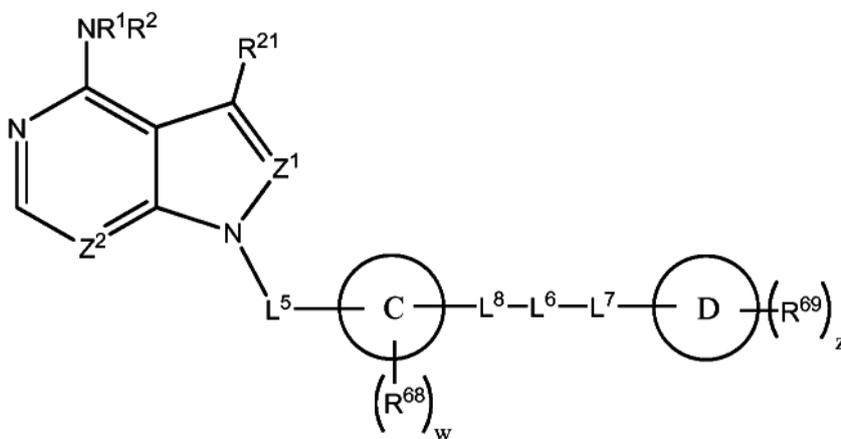
(iv) compuestos de fórmula Ib en la que R^3 es pirrolidina o tetrahidrofurano:

25



Ib.

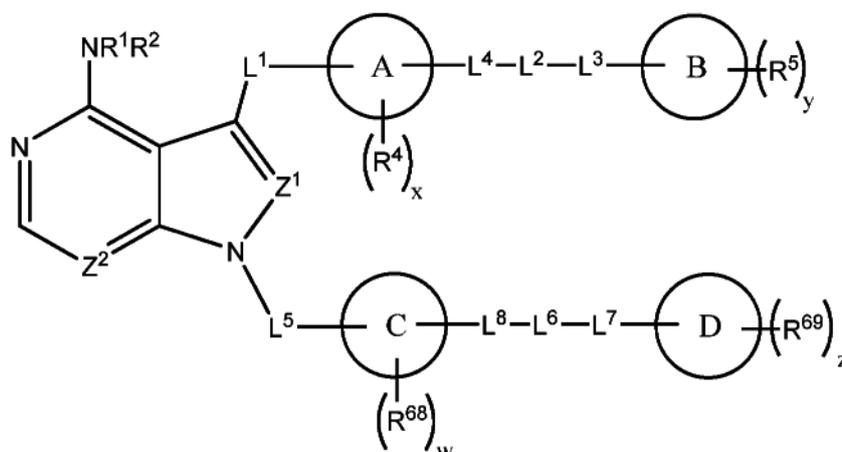
En otro aspecto, se proporcionan compuestos que tienen la fórmula:



30

VI

o la fórmula



VII

en las que

5 w es un número entero de 0 a 4;

x es un número entero de 0 a 4;

y es un número entero de 0 a 5;

10

z es un número entero de 0 a 5;

el anillo A es arileno o heteroarileno;

15 el anillo B y el anillo D son independientemente arilo o heteroarilo;

el anillo C es cicloalquileno, heterocicloalquileno, arileno o heteroarileno;

Z¹ es -N= o -C(R²²)=;

20

Z² es -N= o -C(R²³)=;

R¹ y R² son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, o heteroalquilo sustituido o sin sustituir;

25 R²¹ es -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -N=NH, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R^{18'}, -OR¹⁹, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

30 R²² y R²³ son independientemente -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R^{18'}, -OR¹⁹, halometilo, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

35 R⁴ y R⁵ son independientemente halógeno, -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R^{18'}, -OR¹⁹, halometilo, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

40 n es un número entero de 0 a 2;

m es un número entero de 1 a 2;

45 R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R^{18'}, R¹⁹ y R²⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo

sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R^{68} y R^{69} son independientemente halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{S(O)}_n\text{R}^6$, $-\text{N(O)}_m$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C(O)}\text{R}^9$, $-\text{N}=\text{NH}$, $-\text{NR}^{10}-\text{C(O)}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{12}-\text{C(O)}-\text{OR}^{13}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{16}\text{S(O)}_2\text{R}^{17}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $-\text{OR}^{19}$, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

L^1 y L^5 son independientemente un enlace, alquileno sustituido o sin sustituir o heteroalquileno sustituido o sin sustituir;

L^2 y L^6 son independientemente $-\text{S(O)}-$, $-\text{S(O)}_2-$ o $-\text{C(O)}-$;

L^3 y L^7 son independientemente un enlace, $-\text{N(R}^{20})-$, alquileno sustituido o sin sustituir, o heteroalquileno sustituido o sin sustituir;

L^4 es un enlace, $-\text{NH}-$ o $-\text{CH}_2-$; y

L^8 es un enlace, $-\text{C(O)}-$, $-\text{NH}-$ o $-\text{CH}_2-$;

en las que el compuesto se selecciona de entre:

(i) compuestos en los que $L^4-L^2-L^3$ es $-\text{NH}-\text{C(O)}-\text{NH}-$; o

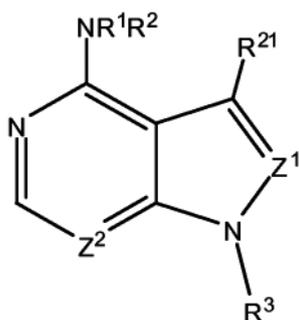
(ii) compuestos en los que L^1 es alquileno sustituido o sin sustituir o heteroalquileno sustituido o sin sustituir.

En otro aspecto se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en el que:

a) la composición es para uso como parte de un régimen de dosificación múltiple y la composición se administra por separado de un agente terapéutico adicional; o

b) dicho compuesto y un agente terapéutico adicional son parte de una única forma de dosificación, mezclados juntos en una única composición.

En otro aspecto se proporciona un compuesto de fórmula V para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por una quinasa Bcr-Abl de T315I, en el que dicha enfermedad es síndrome hipereosinófilo, dermatofibrosarcoma protuberans, leucemia mielógena crónica o un tumor estromal gastrointestinal:



V

en la que,

Z^1 es $-\text{N}=\text{O}$ o $-\text{C(R}^{22})=\text{O}$;

Z^2 es $-\text{N}=\text{O}$ o $-\text{C(R}^{23})=\text{O}$;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir;

R^3 , R^{21} , R^{22} y R^{23} son independientemente $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{S(O)}_n\text{R}^6$, $-\text{N(O)}_m$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C(O)}\text{R}^9$, $-\text{NR}^{10}-\text{C(O)}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{12}-\text{C(O)}-\text{OR}^{13}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{16}\text{S(O)}_2\text{R}^{17}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $-\text{OR}^{19}$, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo

sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, en la que n es un número entero de 0 a 2, y m es un número entero de 1 a 2; y

5 $R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{18'}, R^{19}$ y R^{20} son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

10 Esta divulgación también se refiere a un método para tratar cáncer de hígado, cáncer de colon, cáncer de mama, melanoma, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, cáncer de pulmón no microcítico, un tumor estromal gastrointestinal, leucemia linfoblástica aguda positiva en el cromosoma Philadelphia (Ph+ ALL), carcinoma de células renales, carcinoma hepatocelular, síndrome hipereosinófilo, o dermatofibrosarcoma protuberans. El método incluye administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de heteroarilo de anillo condensado divulgado en el presente documento a un sujeto que necesita tratamiento para una indicación descrita en el presente documento.

15 Esta divulgación también se refiere a un método de reducción de la actividad de una tirosina quinasa Src. El método incluye poner en contacto la tirosina quinasa Src con una cantidad eficaz de un inhibidor de heteroarilo de anillo condensado divulgado en el presente documento.

20 Esta divulgación también se refiere a un método de reducción de la actividad de una tirosina quinasa Abl. El método incluye poner en contacto la tirosina quinasa Abl con una cantidad eficaz de un inhibidor de heteroarilo de anillo condensado divulgado en el presente documento.

25 Esta divulgación también se refiere a un método de reducción de la actividad de una quinasa Bcr-Abl de T315I. El método incluye poner en contacto la quinasa Bcr-Abl de T315I con una cantidad eficaz de un inhibidor de heteroarilo de anillo condensado divulgado en el presente documento.

Esta divulgación también se refiere a un método para tratar una enfermedad mediada por una quinasa Bcr-Abl de T315I en un sujeto que necesita el mismo. El método incluye administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un inhibidor de heteroarilo de anillo condensado divulgado en el presente documento.

30

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1 A. Una representación esquemática de contactos de Imatinib identificados en sus complejos con c-Src (PDB ID 20IQ) (SEQ ID NO: 4) y Abl (PDB ID 1IEP) (SEQ ID NO: 5). B. Los inhibidores de tipo I, tal como PP1 (1-*terc*-butil-3-p-tolil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina), ocupan el bolsillo de adenosina formando múltiples enlaces de hidrógeno con la región bisagra de la quinasa y el guardián de treonina. C. Los inhibidores de tipo II, tal como Imatinib, acoplan la región de unión bisagra y se extienden en el bolsillo creado por *DFG flip*.

Figura 2. Valores de Cl_{50} de Imatinib, y compuestos **1-5** tanto para c-Src como Abl.

40

Figura 3. Estructuras cristalinas de los compuestos **3** y **5** unidos a c-Src. A. Ilustración de c-Src en complejo con **3**. B. Aumento del sitio activo de c-Src en complejo con **3**. C. Ilustración de c-Src en complejo con **5**. D. Aumento del sitio activo de c-Src en complejo con **5**.

45 Figura 4. Diferencias estructurales en la unión de **3**, **5** e Imatinib a c-Src. A. Estereofigura de una superposición estructural de **3** en complejo con c-Src e Imatinib en complejo con Abl (PDB 1IEP) o c-Src (PDB 20IQ). B. Estereofigura de **3**, **5** e Imatinib en complejo con c-Src.

Figura 5. Tres inhibidores de tipo II diferentes siguen una trayectoria casi idéntica dentro del sitio activo de tres quinastas diferentes.

50

Figura 6. Un mapa de densidad electrónica de omisión de hibridación de $|2F_o - F_c|$ compuesto (Bhat, 1988, Journal of Applied Crystallography 21: 279-281) computado a 2,3 Å y contorneado a $1,2\sigma$ y centrado en el Comp. **5**.

55 Figura 7. Ensayos basados en células para ensayar la capacidad de AD57 de inhibir Bcr-ABL y T315I Bcr-Abl en células BaF3. A-C. La proliferación se cuantificó por la incubación con Resazurin durante el periodo de tiempo indicado después de 2 o 3 días de la exposición farmacológica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

60

I. Definiciones

Las abreviaturas usadas en el presente documento tienen su significado convencional dentro de la técnica química y biológica.

5 Cuando se especifica grupos de sustituyentes por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, incluyen igualmente los sustituyentes químicamente idénticos que resultarán de escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{O}-$ es equivalente a $-\text{OCH}_2-$.

10 El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere, a menos que se indique otra cosa, a una cadena de carbono lineal (es decir no ramificada) o ramificada, o combinaciones de las mismas, que puede estar completamente saturada, mono o poliinsaturada y puede incluir radicales di y multivalentes, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ significa de uno a diez carbonos). Los ejemplos de radicales hidrocarburo saturados incluyen, pero sin limitación, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero sin limitación, vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros mayores.

20 El término "alquileo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical divalente obtenido a partir de un alquilo, como se ilustra, pero sin limitación, por $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Típicamente, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, siendo preferidos en la presente invención los grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono. Un "alquilo inferior" o "alquileo inferior" es un grupo alquilo o alquileo de cadena más corta, que tiene generalmente ocho o menos átomos de carbono.

25 El término "heteroalquilo", por sí mismo o junto con otro término, se refiere, a menos que se indique otra cosa, a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada estable o cíclico, o combinaciones de los mismos, que consiste en al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N, P, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente, y el heteroátomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente. El heteroátomo o heteroátomos O, N, P y S y Si pueden situarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH=CH-O-CH}_3$, $-\text{Si(CH}_3\text{)}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH=N-OCH}_3$, $-\text{CH=CH-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, O-CH_3 , $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$ y $-\text{CN}$. Pueden estar consecutivos hasta dos heteroátomos, tales como, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{-O-Si(CH}_3\text{)}_3$. De forma análoga, el término "heteroalquileo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical divalente obtenido a partir de heteroalquilo, como se ilustra, pero sin limitación, por $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2-$. Para los grupos heteroalquileo, los heteroátomos también pueden ocupar cualquiera o ambos de los extremos de la cadena (por ejemplo, alquilenooxi, alquilenodioxo, alquilenamino, alquilenodiamino, y similares). Aún adicionalmente, para los grupos de unión a alquileo y heteroalquileo, ninguna orientación del grupo de unión está implicada en la dirección en la que se escribe la fórmula del grupo de unión. Por ejemplo, la fórmula $-\text{C(O)}_2\text{R}'$ representa tanto $-\text{C(O)}_2\text{R}'$ como $-\text{R}'\text{C(O)}_2-$. Como se ha descrito anteriormente, los grupos heteroalquilo, como se usa en este documento, incluyen los grupos que están unidos al resto de la molécula a través de un heteroátomo, tales como $-\text{C(O)R}'$, $-\text{C(O)NR}'$, $-\text{NR}'\text{R}'$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}$ y/o $-\text{SO}_2\text{R}'$. Cuando se cita "heteroalquilo" seguido de citas de grupos heteroalquilo específicos, tal como $-\text{NR}'\text{R}'$ o similares, se entenderá que los términos heteroalquilo y $-\text{NR}'\text{R}'$ no son redundantes o excluyentes entre sí. Por el contrario, los grupos heteroalquilo específicos se citan para añadir claridad. Por lo tanto, el término "heteroalquilo" no debe interpretarse en el presente documento como grupos heteroalquilo específicos excluyentes, tales como $-\text{NR}'\text{R}'$ o similares.

50 Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí mismas o junto con otros términos, representan, a menos que se indique otra cosa, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Además, para heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, y similares. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, y similares. Un "cicloalquileo" y "heterocicloalquileo" se refiere a un radical divalente obtenido a partir de cicloalquilo y heterocicloalquilo, respectivamente.

60 Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, se refieren, a menos que se indique otra cosa, a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, los términos tales como "haloalquilo", pretenden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$)" pretende incluir, pero sin limitación, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.

- El término "arilo" se refiere, a menos que se indique otra cosa, a un sustituyente hidrocarburo poliinsaturado, aromático que puede ser un anillo sencillo o múltiples anillos (preferiblemente de 1 a 3 anillos) que están condensados juntos o unidos covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas anulares arilo y heteroarilo que se han indicado anteriormente se seleccionan de entre el grupo de sustituyentes aceptables descrito a continuación. "Arieno" y "heteroarileno" se refiere a un radical divalente obtenido a partir de un arilo y heteroarilo, respectivamente. Un "anillo condensado" se refiere a un sistema anular con dos o más anillos que tiene al menos un enlace y dos átomos en común. Por lo tanto, un "arilo de anillo condensado" y un "heteroarilo de anillo condensado" se refieren a sistemas anulares que tienen al menos un arilo y heteroarilo, respectivamente, que comparten al menos un enlace y dos átomos en común con otro anillo.
- Para mayor brevedad, el término "arilo", cuando se usa junto con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) incluye tanto anillos arilo como heteroarilo como se ha definido anteriormente. Por lo tanto, el término "arilalquilo" pretende incluir aquellos radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares), incluyendo los grupos alquilo en los que un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) se ha reemplazado por, por ejemplo, un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, y similares).

El término "oxo", como se usa en el presente documento, se refiere a un oxígeno que tiene un doble enlace a un átomo de carbono.

- El término "alquilsulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto que tiene la fórmula $-S(O_2)R'$, en la que R' es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente. R' puede tener un número especificado de carbonos (por ejemplo, "alquilsulfonilo C_1-C_4 ").

- Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "heteroalquilo", "arilo" y "heteroarilo") pretende incluir tanto formas sustituidas como sin sustituir del radical indicado. A continuación se proporcionan los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical.

- Los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (incluyendo los grupos denominados a menudo como alquilenilo, alquenilo, heteroalquilenilo, heteroalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo y heterocicloalquenilo) pueden ser uno o más de una diversidad de grupos seleccionados entre, pero sin limitación: $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, halógeno, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ y $-NO_2$ en un número que varía de cero a $(2m'+1)$, donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. Preferiblemente, cada uno de R' , R'' , R''' y R'''' se refieren independientemente a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, arilo sustituido con 1-3 halógenos), alquilo sustituido o sin sustituir, grupos alcoxi o tioalcoxi, o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R , por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como cada grupo R' , R'' , R''' y R'''' cuando está presente más de uno de estos grupos. Cuando R' y R'' se unen al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, $-NR'R''$ pretende incluir, pero sin limitación, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A partir del análisis anterior de sustituyentes, un experto en la técnica entenderá que el término "alquilo" pretende incluir grupos que incluyen átomos de carbono unidos a grupos distintos de grupos hidrógeno, tales como haloalquilo (por ejemplo, $-CF_3$ y $-CH_2CF_3$) y acilo (por ejemplo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)CH_2OCH_3$, y similares).

- De manera similar a los sustituyentes descritos para el radical alquilo, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan de entre, por ejemplo: halógeno, $-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, halógeno, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ y $-NO_2$, $-R'$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, fluoroalcoxi (C_1-C_4), y fluoroalquilo (C_1-C_4), en un número que varía de cero al número total de valencias abiertas en el sistema anular aromático; y donde R' , R'' , R''' y R'''' se seleccionan preferiblemente independientemente de entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir,

heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como cada grupo R', R'', R''' y R'''' cuando está presente más de uno de estos grupo.

- 5 Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden formar opcionalmente un anillo de la fórmula $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$, en la que T y U son independientemente $-NR-$, $-O-$, $-CRR'-$ o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 3. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula $-A-(CH_2)_r-B-$, en la que A y B son independientemente $-CRR'-$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 4. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo formado de este modo puede reemplazarse con un doble enlace. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula $-(CRR')_s-X'-(C''R''')_d-$, donde s y d son independientemente números enteros de 0 a 3, y X' es $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, o $-S(O)_2NR'-$. Los sustituyentes R, R', R'' y R''' preferiblemente se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, y heteroarilo sustituido o sin sustituir.

Como se usa en este documento, el término "heteroátomo" o "heteroátomo anular" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), fósforo (P) y silicio (Si).

- 20 Un "grupo de sustituyentes", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo seleccionado entre los siguientes restos:

(A) $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, oxo, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

(B) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado de entre:

30 (i) oxo, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

(ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado de entre:

35 (a) oxo, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

(b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado de entre oxo, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir y heteroarilo sin sustituir.

Un "sustituyente de tamaño limitado" o "grupo de sustituyentes de tamaño limitado", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo seleccionado de entre cada uno de los sustituyentes que se han descrito anteriormente para un "grupo de sustituyentes", donde cada alquilo sustituido o sin sustituir es un alquilo C_1-C_{20} sustituido o sin sustituir, cada heteroalquilo sustituido o sin sustituir es un heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 20 miembros, cada cicloalquilo sustituido o sin sustituir es un cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o sin sustituir, y cada heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir es un heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros.

50 Un "sustituyente inferior" o "grupo de sustituyentes inferior", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo seleccionado entre cada uno de los sustituyentes que se han descrito anteriormente para un "grupo de sustituyentes", donde cada alquilo sustituido o sin sustituir es un alquilo C_1-C_8 sustituido o sin sustituir, cada heteroalquilo sustituido o sin sustituir es un heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 8 miembros, cada cicloalquilo sustituido o sin sustituir es un cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o sin sustituir, y cada heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir es un heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros.

El término "halometilo" se refiere a metilo sustituido con halógeno, por ejemplo monohalometilo, dihalometilo o trihalometilo. Los halógenos de sustitución pueden ser homogéneos (por ejemplo, trifluorometilo) o heterogéneo (por ejemplo, clorofluorometilo). Los sustituyentes halometilo ejemplares incluyen, pero sin limitación, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monoclorometilo, diclorometilo, triclorometilo, clorofluorometilo, y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como sales. La presente invención incluye dichas sales. Los

ejemplos de formas de sales aplicables incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos (por ejemplo, (+)-tartratos, (-)-tartratos o mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos, tales como ácido glutámico. Estas sales pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. También se incluyen sales de

5 adición de bases, tales como sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico, o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácidos poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos aceptables incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico,

10 carbónico, monoacidocarbónico, fosfórico, monoacidofosfórico, diacidofosfórico, sulfúrico, monoacidosulfúrico, yodhídrico, o fosforoso, y similares, así como las sales obtenidas de ácidos orgánicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galactunórico y similares. Ciertos

15 compuestos específicos de la presente invención contienen tanto funcionalidades básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de bases o ácidos.

Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferiblemente poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el precursor de la manera convencional. La forma precursora del compuesto difiere de las diversas

20 formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en

25 múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y pretenden estar dentro del alcance de la presente invención.

Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferiblemente poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el precursor de manera convencional. La forma precursora del compuesto diferente de las diversas

30 formas de sal en ciertas propiedades físicas, tal como la solubilidad en disolventes polares.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en

35 múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y pretenden estar dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, tautómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales se incluyen

40 dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención no incluyen los que se conocen en la técnica como demasiado inestables para sintetizarse y/o aislarse.

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden

45 radiomarcarse con isótopos radioactivos, tales como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Las expresiones "un" o "una", como se usan en el presente documento, significan uno o más. Además, la expresión

50 "sustituido con a[n]", como se usa en el presente documento, se refiere a que el grupo especificado puede estar sustituido con uno o más de cualquiera o cada uno de los sustituyentes nombrados. Por ejemplo, cuando un grupo, tal como un grupo alquilo o heteroarilo, esta "sustituido con un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ sin sustituir, o heteroalquilo sin sustituir de 2 a 20 miembros", el grupo puede contener uno o más alquilos $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ sin sustituir, y/o uno o más heteroalquilos sin sustituir de 2 a 20 miembros.

55

"Métodos de tratamiento de una enfermedad", como se usa en el presente documento, se refiere a métodos de tratamiento de una patología, una afección causada por una patología, o síntomas de enfermedad. El término "tratar", "tratamiento" y otras conjugaciones del mismo, incluyen la prevención de una enfermedad.

60 Un "inhibidor" de una quinasa, como se usa en este documento, se refiere a un compuesto capaz de reducir la actividad enzimática de la quinasa. Cuando se proporciona un método de "reducción de la actividad" de una quinasa divulgado en el presente documento, el método reduce la actividad quinasa enzimática de la quinasa citada.

Una "cantidad eficaz", como se usa en este documento, se refiere a una cantidad eficaz para realizar el fin pretendido del método citado (por ejemplo, reducir una actividad de la quinasa o tratar una patología).

- 5 El término "PDB" se refiere al archivo del Banco de Datos de Proteínas del Banco Mundial de Datos de Proteínas, como se conoce en la técnica. Los números de identificación PDB ("PDB ID") se refieren a identificadores alfanuméricos únicos para los archivos de datos estructurales que forman el PDB.

La sustitución aminoacídica específica en un péptido o proteína se indica, como es habitual en la técnica, por el indicador "XNNNY", donde "X" es el código de aminoácido de una letra nativo, "NNN" es la posición numérica de la sustitución, y "Y" es el código de aminoácido de una letra para el residuo de sustitución. La posición de un aminoácido específico en una secuencia peptídica o proteica se indica, como es habitual en la técnica, por un identificador de posición numérico en superíndice delante (por ejemplo, "¹²³Gly") o detrás (por ejemplo, "Gly¹²³") del nombre del aminoácido.

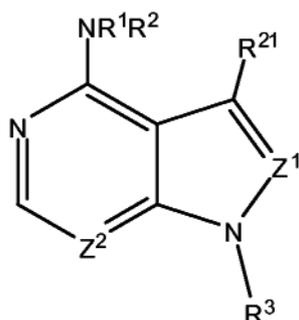
15

Inhibidores heteroarilo de anillo condensado

En el presente documento se proporcionan ciertos heteroarilos de anillo condensado útiles, entre otros, en la reducción de la actividad de una Src quinasa y/o una Abl quinasa (es decir, inhibidores heteroarilo de anillo condensado).

20

La invención se refiere a compuestos que tienen la estructura de Fórmula V:



V.

25

En la Fórmula V, R¹ y R² son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir. Z¹ es -N= o -C(R²²)=. Z² es -N= o -C(R²³)=. R³, R²¹, R²² y R²³ son independientemente -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -N=NH, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R^{18'}, -OR¹⁹, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, en la que n es un número entero de 0 a 2, y m es un número entero de 1 a 2, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R^{18'} y R¹⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

35

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula V para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por una quinasa Bcr-Abl de T315I. Se exponen otros aspectos de la invención en las reivindicaciones.

En algunas realizaciones para compuestos que tienen la estructura de Fórmula V, R¹ y R² son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido con R²⁴ o sin sustituir, o heteroalquilo sustituido con R²⁴ o sin sustituir. R²⁴ es -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sustituido con R²⁵ o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R²⁵ o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R²⁵ o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R²⁵ o sin sustituir, arilo sustituido con R²⁵ o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R²⁵ o sin sustituir.

En algunas realizaciones, R³ es -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -N=NH, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R^{18'}, -OR¹⁹, alquilo sustituido, heteroalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, donde n es un número entero de 0 a 2, y m es un número entero de 1 a 2. En algunas realizaciones, R³ es -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -N=NH, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R^{18'}, -OR¹⁹, alquilo sustituido con R²⁶ o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R²⁶ o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R²⁶ o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R²⁶ o sin sustituir, arilo sustituido con R²⁶ o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con

50

o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{48} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{48} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{48} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{48} o sin sustituir. R^{48} es -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sustituido con R^{49} o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{49} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{49} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{49} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{49} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{49} o sin sustituir.

En algunas realizaciones, R^{17} es hidrógeno, alquilo sustituido con R^{50} o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{50} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{50} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{50} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{50} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{50} o sin sustituir. R^{50} es -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sustituido con R^{51} o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{51} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{51} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{51} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{51} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{51} o sin sustituir.

En algunas realizaciones, R^{18} y $R^{18'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido con R^{52} o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{52} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{52} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{52} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{52} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{52} o sin sustituir. R^{52} es -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sustituido con R^{53} o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{53} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{53} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{53} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{53} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{53} o sin sustituir.

En algunas realizaciones, R^{19} es hidrógeno, alquilo sustituido con R^{54} o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{54} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{54} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{54} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{54} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{54} o sin sustituir. R^{54} es -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sustituido con R^{55} o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{55} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{55} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{55} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{55} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{55} o sin sustituir.

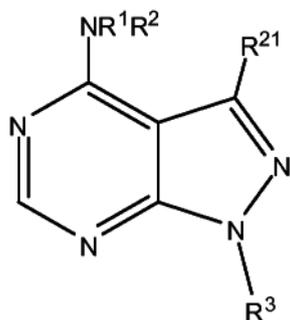
En algunas realizaciones, R^{21} es -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -N=NH, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R^{18'}, -OR¹⁹, alquilo sustituido, heteroalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido. En algunas realizaciones, R^{21} es -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -N=NH, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R^{18'}, -OR¹⁹, alquilo sustituido con R^{56} o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{56} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{56} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{56} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{56} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{56} o sin sustituir. R^{56} es -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sustituido con R^{57} o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{57} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{57} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{57} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{57} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{57} o sin sustituir.

En algunas realizaciones, R^{22} es -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -N=NH, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R^{18'}, -OR¹⁹, alquilo sustituido con R^{60} o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{60} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{60} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{60} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{60} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{60} o sin sustituir. R^{60} es -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sustituido con R^{61} o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{61} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{61} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{61} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{61} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{61} o sin sustituir.

En algunas realizaciones, R^{23} es -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -N=NH, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R^{18'}, -OR¹⁹, alquilo sustituido con R^{62} o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{62} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{62} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{62} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{62} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{62} o sin sustituir. R^{62} es -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sustituido con R^{63} o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{63} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{63} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{63} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{63} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{63} o sin sustituir.

Además de realizaciones para el compuesto que tiene la estructura de Fórmula V, R^{25} , R^{27} , R^{33} , R^{35} , R^{37} , R^{39} , R^{41} , R^{43} , R^{45} , R^{47} , R^{49} , R^{51} , R^{53} , R^{55} , R^{57} , R^{61} y R^{63} son independientemente -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, o heteroarilo sin sustituir.

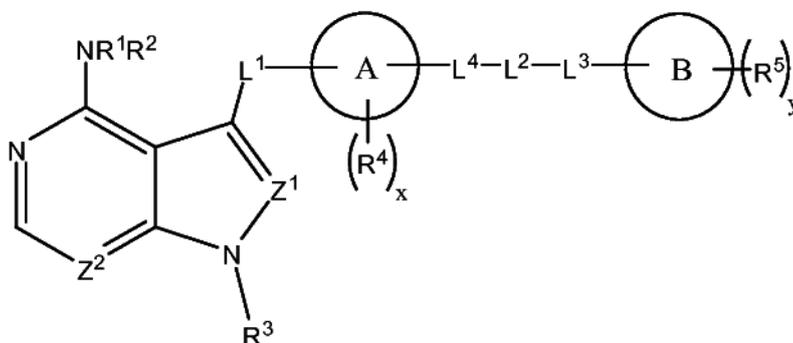
Los compuestos que tienen la estructura de Fórmula V pueden tener la estructura de Fórmula III:



III.

En la Fórmula III, R¹, R², R³ y R²¹ son como se han definido anteriormente para la Fórmula V.

5 Los compuestos que tienen la estructura de Fórmula V pueden tener la estructura de Fórmula IV:



IV.

En la Fórmula IV, Z¹, Z², R¹, R² y R³ son como se define para la Fórmula V.

10

En la Fórmula IV, x es un número entero de 0 a 4, e y es un número entero de 0 a 5. En algunas realizaciones, x es 0. En algunas realizaciones, y es 0 o 1. En algunas realizaciones, y es 0.

El anillo A es arileno o heteroarileno, por ejemplo, fenileno. El anillo B es arilo o heteroarilo, por ejemplo, fenilo.

15

En algunas realizaciones, R⁴ es halógeno, -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -N=NH, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R^{18'}, -OR¹⁹, alquilo sustituido con R²⁸ o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R²⁸ o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R²⁸ o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R²⁸ o sin sustituir, arilo sustituido con R²⁸ o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R²⁸ o sin sustituir.

20

R²⁸ es -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sustituido con R²⁹ o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R²⁹ o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R²⁹ o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R²⁹ o sin sustituir, arilo sustituido con R²⁹ o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R²⁹ o sin sustituir.

25

En algunas realizaciones, R⁵ es halógeno, -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -N=NH, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R^{18'}, -OR¹⁹, halometilo, alquilo sustituido con R³⁰ o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R³⁰ o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R³⁰ o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R³⁰ o sin sustituir, arilo sustituido con R³⁰ o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R³⁰ o sin sustituir.

30

R³⁰ es -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sustituido con R³¹ o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R³¹ o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R³¹ o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R³¹ o sin sustituir, arilo sustituido con R³¹ o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R³¹ o sin sustituir.

35

En algunas realizaciones, L¹ es un enlace, alquileno sustituido o sin sustituir o heteroalquileno sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, L¹ es un enlace, alquileno sustituido con R⁶⁴ o sin sustituir, o heteroalquileno sustituido con R⁶⁴ o sin sustituir. R⁶⁴ es -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sustituido con R⁶⁵ o sin sustituir, heteroarilo sustituido con R⁶⁵ o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R⁶⁵ o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R⁶⁵ o sin sustituir, arilo sustituido con R⁶⁵ o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R⁶⁵ o sin sustituir. En algunas realizaciones, L¹ es metileno.

En algunas realizaciones, L^2 es $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-C(O)-$. En algunas realizaciones, L^2 es $-S(O)-$. En algunas realizaciones, L^2 es $-S(O)_2-$. En algunas realizaciones, L^2 es $-C(O)-$.

En algunas realizaciones, L^3 es un enlace, $-N(R^{20})-$, alquileo sustituido o sin sustituir, o heteroalquileo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, L^3 es un enlace, $-N(R^{66})-$, alquileo sustituido con R^{66} o sin sustituir, o heteroalquileo sustituido con R^{66} o sin sustituir. R^{66} es $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, oxo, halógeno, alquilo sustituido con R^{67} o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{67} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{67} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{67} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{67} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{67} o sin sustituir. En algunas realizaciones, L^3 es $-N(R^{20})-$. En algunas realizaciones, L^3 es $-NH-$.

10

En algunas realizaciones, R^{20} es hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^{20} es hidrógeno, alquilo sustituido con R^{58} o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{58} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{58} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{58} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{58} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{58} o sin sustituir. R^{58} es $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, oxo, halógeno, alquilo sustituido con R^{59} o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{59} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{59} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{59} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{59} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{59} o sin sustituir.

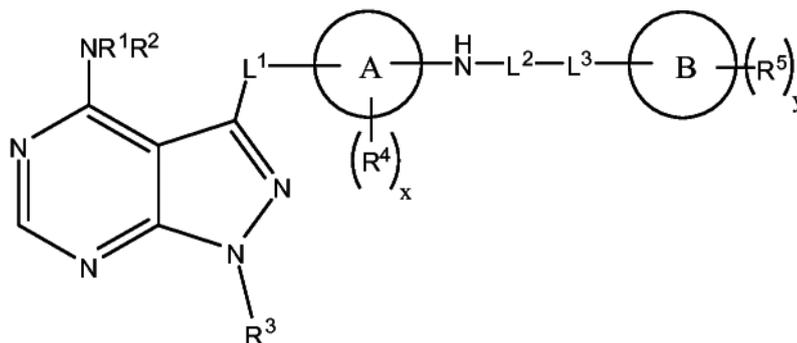
15

20 En algunas realizaciones, R^{29} , R^{31} , R^{59} , R^{65} y R^{67} son independientemente $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, oxo, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, o heteroarilo sin sustituir.

En algunas realizaciones, L^4 es un enlace, $-NH-$ o $-CH_2-$. En algunas realizaciones, L^4 es un enlace. En algunas realizaciones, L^4 es $-NH-$. En algunas realizaciones, L^4 es $-CH_2-$.

25

Los compuestos que tienen la estructura de Fórmula V pueden tener la fórmula:



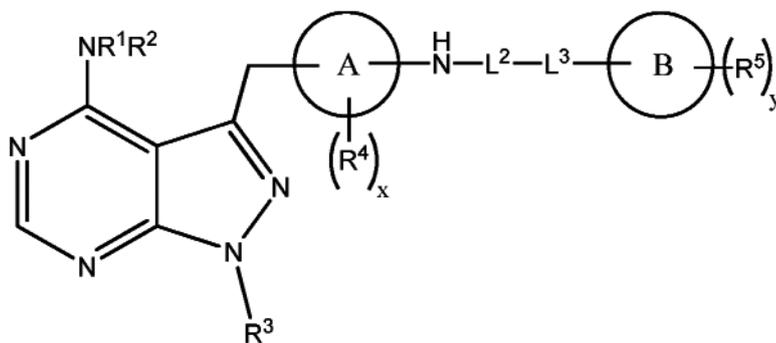
I.

30

En la Fórmula I, x , y , el anillo A, el anillo B, L^1 , L^2 , L^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se define para la Fórmula IV anterior.

Los compuestos que tienen la estructura de Fórmula V pueden tener la fórmula:

35

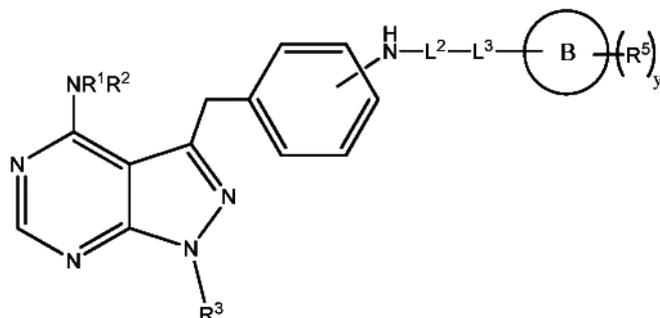


Ia.

En la Fórmula Ia, x , y , el anillo A, el anillo B, L^2 , L^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se define para la Fórmula IV

anterior.

Los compuestos que tienen la estructura de Fórmula V pueden tener la estructura de Fórmula Ib:



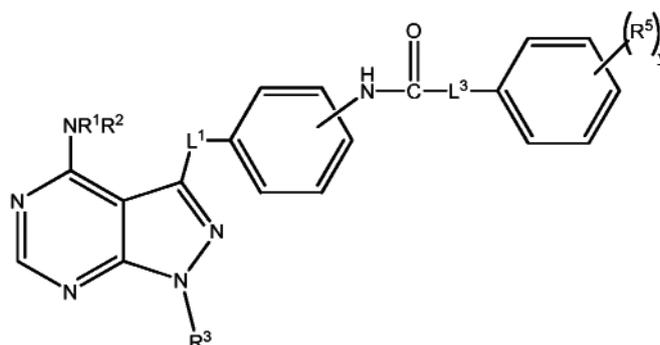
5

Ib.

En la Fórmula Ib, y, el anillo B, L², L³, R¹, R², R³ y R⁵ son como se define para la Fórmula IV anterior. En algunas realizaciones, R¹ y R² son hidrógeno. En algunas realizaciones, R³ es alquilo sin sustituir. En algunas realizaciones, R³ es alquilo C₁-C₁₀, preferiblemente metilo, etilo, isopropilo o ciclopentilo. En algunas realizaciones, R³ es alquilo C₁-C₁₀ sustituido. En algunas realizaciones, R³ es alquilo sustituido, incluyendo, pero sin limitación, bencilo o ciclopropilmetilo. En algunas realizaciones, R³ es pirrolidina sustituida o sin sustituir. En algunas realizaciones, R³ es tetrahidrofurano sustituido o sin sustituir.

Los compuestos que tienen la estructura de Fórmula V pueden tener la estructura de Fórmula II:

15



II.

En la Fórmula II, R¹, R², R³ son como se han definido anteriormente en las Fórmulas I, III, IV y/o V; R⁵ e y son como se han definido anteriormente para la Fórmula V; y L¹ y L³ son como se han definido anteriormente en la Fórmula I y/o IV. En algunas realizaciones, R¹ y R² en la Fórmula II son hidrógeno, L¹ es un enlace o metileno, L³ es -N(R²⁰)-, e y es 1. En algunas realizaciones, R¹ y R² son hidrógeno, L¹ es metileno, L³ es -N(R²⁰)-, e y es 1. En algunas realizaciones, R¹ y R² son hidrógeno, L¹ es metileno, L³ es -NH-, e y es 1.

En algunas realizaciones de las Fórmulas I y/o IV, el anillo A es arileno, y el anillo B es arilo. Además, el anillo A puede ser fenileno, y el anillo B puede ser fenilo.

En algunas realizaciones de las Fórmulas I, II, y/o IV, L¹ es alquileno C₁-C₃ sustituido o sin sustituir o heteroalquileno sustituido o sin sustituir de 2 a 4 miembros. En algunas realizaciones, L¹ es alquileno C₁-C₃ sustituido con R⁶⁴ o sin sustituir o heteroalquileno sustituido con R⁶⁴ o sin sustituir de 2 a 4 miembros, donde R⁶⁴ es como se define para las Fórmulas I, II y/o IV. L¹ puede ser alquileno C₁-C₃ sin sustituir o heteroalquileno sin sustituir de 2 a 4 miembros. L¹ puede ser alquileno C₁-C₁₀ sin sustituir o heteroalquileno sin sustituir de 2 a 10 miembros. L¹ puede ser adicionalmente metileno.

En otras realizaciones de las Fórmulas I, II, III, IV y/o V, al menos uno de R¹ o R² puede ser hidrógeno. R¹ y R² también pueden ser ambos hidrógeno simultáneamente. R³ también puede ser alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. R³ también puede ser alquilo sustituido o sin sustituir o heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R³ es alquilo sustituido con R²⁶ o sin

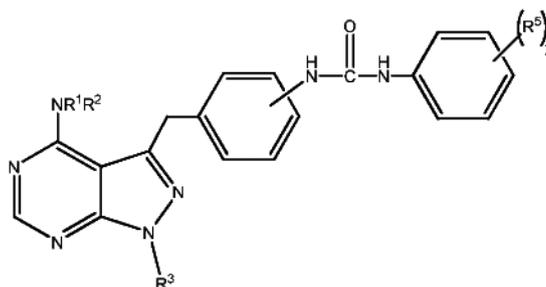
sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, donde R^{26} es como se define para las Fórmulas I, III, IV y/o IV. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, o heteroarilo sin sustituir. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, o heterocicloalquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir.

R^3 también puede ser alquilo C_1 - C_{10} sustituido o sin sustituir o heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 3 a 6 miembros. R^3 también puede ser alquilo C_1 - C_3 sustituido o sin sustituir. R^3 puede ser metilo, etilo o isopropilo. R^3 también puede ser un heterocicloalquilo sin sustituir de 3 a 6 miembros. R^3 puede ser ciclopentilo. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo C_1 - C_{10} sustituido con R^{26} o sin sustituir, o heterocicloalquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir de 3 a 8 miembros, donde R^{26} es como se define para las Fórmulas I, III, IV y/o IV. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo C_1 - C_3 sustituido con R^{26} o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^3 es heterocicloalquilo sustituido con R^{26} de 3 a 6 miembros.

En algunas realizaciones de las Fórmulas I, II, y/o IV, R^5 es halometilo. En algunas realizaciones, R^5 puede ser -Br, -Cl, -I, - NO_2 , - CH_3 , - C_2H_5 , -SH, -OH, - OCH_3 , -CN, - SCH_3 , -NO o -C(O)H. En algunas realizaciones, R^5 puede ser - CF_3 . En otras realizaciones, L^2 puede ser un enlace o -C(O)- L^3 -. L^3 puede ser -N(R^{20})-. L^3 puede ser -NH-. L^1 puede ser alquilenos C_1 - C_{10} sustituido o sin sustituir o heteroalquilenos sustituido o sin sustituir de 2 a 10 miembros. En algunas realizaciones, L^1 es alquilenos C_1 - C_{10} sustituido con R^{64} o sin sustituir o heteroalquilenos sustituido con R^{64} o sin sustituir de 2 a 10 miembros, donde R^{64} es como se define para las Fórmulas I, II y/o IV. El símbolo x puede ser 0 e y puede ser 1.

Los compuestos que tienen la estructura de Fórmula V pueden tener la estructura de Fórmula IIa:

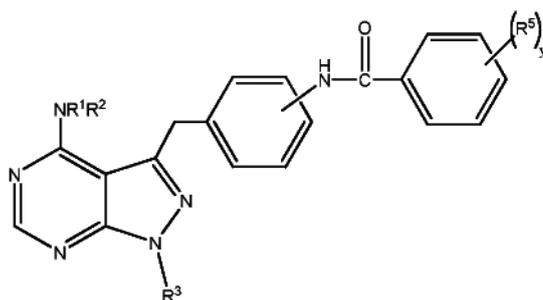
25



IIa.

En la Fórmula IIa, R^1 , R^2 , R^3 son como se han definido anteriormente en las Fórmulas I, III, IV y/o V; R^5 e y son como se han definido anteriormente para la Fórmula V. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 en la Fórmula IIa son hidrógeno, e y es 1. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, en la que R^{26} es como se define para la Fórmula IV. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, o cicloalquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo sustituido con R^{26} . En algunas realizaciones, R^3 es bencilo. En algunas realizaciones, R^3 es ciclopropilmetilo. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo sin sustituir o cicloalquilo sin sustituir. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo sin sustituir C_1 - C_{10} o cicloalquilo C_3 - C_8 sin sustituir. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo C_1 - C_3 sin sustituir o cicloalquilo C_3 - C_6 sin sustituir. En algunas realizaciones, R^3 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *tert*-butilo o ciclopentanilo. En algunas realizaciones, R^3 es metilo. En algunas realizaciones, R^3 es isopropilo. En algunas realizaciones, R^3 es ciclopentanilo. En algunas realizaciones, R^5 es alquilo sustituido con R^{30} o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{30} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{30} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{30} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{30} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{30} o sin sustituir, donde R^{30} es como se define para la Fórmula IV. En algunas realizaciones, R^5 es alquilo sustituido con R^{30} o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^5 es alquilo C_1 - C_{10} sustituido con R^{30} o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^5 es alquilo C_1 - C_3 sustituido o con R^{30} sin sustituir. En algunas realizaciones, R^5 es alquilo sustituido con R^{30} . En algunas realizaciones, R^5 es metilo sustituido con halógeno, preferiblemente trifluorometilo.

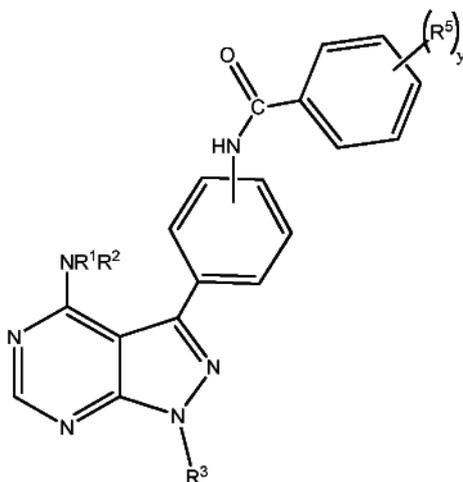
Los compuestos que tienen la estructura de Fórmula V pueden tener la estructura de Fórmula IIb:



IIb.

En la Fórmula IIb, R^1 , R^2 , R^3 son como se han definido anteriormente en las Fórmulas I, III, IV y/o V; R^5 e y son como se han definido anteriormente para la Fórmula V. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 en la Fórmula IIa son hidrógeno, e y es 1. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, en la que R^{26} es como se define para la Fórmula IV. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, o cicloalquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo sustituido con R^{26} . En algunas realizaciones, R^3 es bencilo. En algunas realizaciones, R^3 es ciclopropilmetilo. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo sin sustituir o cicloalquilo sin sustituir. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo sin sustituir C_1 - C_{10} o cicloalquilo C_3 - C_8 sin sustituir. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo C_1 - C_3 sin sustituir o cicloalquilo C_3 - C_6 sin sustituir. En algunas realizaciones, R^3 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, o ciclopentanilo. En algunas realizaciones, R^3 es metilo. En algunas realizaciones, R^3 es isopropilo. En algunas realizaciones, R^3 es ciclopentanilo. En algunas realizaciones, R^5 es alquilo sustituido con R^{30} o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{30} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{30} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{30} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{30} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{30} o sin sustituir, en la que R^{30} es como se define para la Fórmula IV. En algunas realizaciones, R^5 es alquilo sustituido con R^{30} o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^5 es alquilo C_1 - C_{10} sustituido con R^{30} o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^5 es alquilo C_1 - C_3 sustituido con R^{30} o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^5 es alquilo sustituido con R^{30} . En algunas realizaciones, R^5 es metilo sustituido con halógeno, preferiblemente trifluorometilo.

Los compuestos que tienen la estructura de Fórmula V pueden tener la estructura de Fórmula IIc:



IIc.

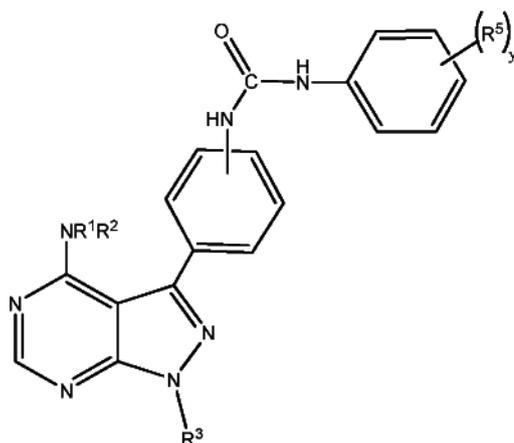
25

En la Fórmula IIc, R^1 , R^2 , R^3 son como se han definido anteriormente en las Fórmulas I, III, IV y/o V; R^5 e y son como se han definido anteriormente para la Fórmula V. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 en la Fórmula IIa son hidrógeno, e y es 1. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, en la que R^{26} es como se define para la Fórmula IV. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, o cicloalquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo sustituido con R^{26} . En algunas realizaciones, R^3 es bencilo. En algunas realizaciones, R^3 es ciclopropilmetilo. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo sin sustituir o cicloalquilo

30

sin sustituir. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo sin sustituir C_1-C_{10} o cicloalquilo C_3-C_8 sin sustituir. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo C_1-C_3 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir. En algunas realizaciones, R^3 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *tert*-butilo, o ciclopentanilo. En algunas realizaciones, R^3 es metilo. En algunas realizaciones, R^3 es isopropilo. En algunas realizaciones, R^3 es ciclopentanilo. En algunas realizaciones, R^5 es alquilo sustituido con R^{30} o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{30} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{30} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{30} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{30} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{30} o sin sustituir, en la que R^{30} es como se define para la Fórmula IV. En algunas realizaciones, R^5 es alquilo sustituido con R^{30} o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^5 es alquilo C_1-C_{10} sustituido con R^{30} o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^5 es alquilo C_1-C_3 sustituido con R^{30} o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^5 es alquilo sustituido con R^{30} . En algunas realizaciones, R^5 es metilo sustituido con halógeno, preferiblemente trifluorometilo.

Los compuestos que tienen la estructura de Fórmula V pueden tener la estructura de Fórmula IId:

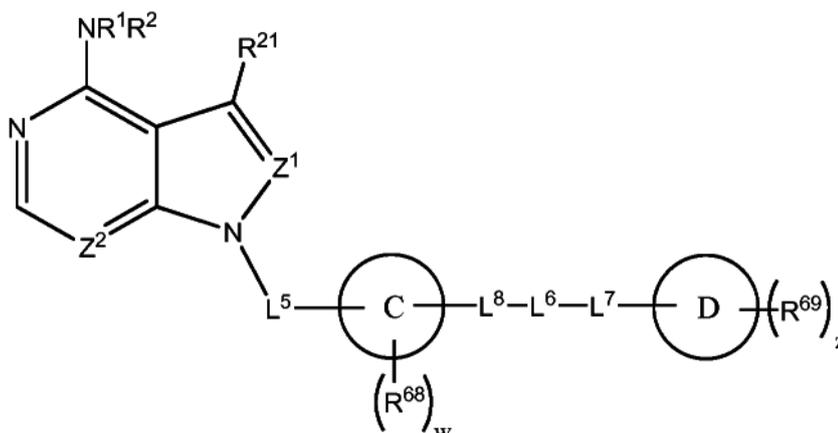


IId.

15

En la Fórmula IId, R^1 , R^2 , R^3 son como se han definido anteriormente en las Fórmulas I, III, IV y/o V; R^5 e y son como se han definido anteriormente para la Fórmula V. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 en la Fórmula IId son hidrógeno, e y es 1. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, en la que R^{26} es como se define para la Fórmula IV. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir, o cicloalquilo sustituido con R^{26} o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo sustituido con R^{26} . En algunas realizaciones, R^3 es bencilo. En algunas realizaciones, R^3 es ciclopropilmetilo. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo sin sustituir o cicloalquilo sin sustituir. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo sin sustituir C_1-C_{10} o cicloalquilo C_3-C_8 sin sustituir. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo C_1-C_3 sin sustituir o cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir. En algunas realizaciones, R^3 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *tert*-butilo, o ciclopentanilo. En algunas realizaciones, R^3 es metilo. En algunas realizaciones, R^3 es isopropilo. En algunas realizaciones, R^3 es ciclopentanilo. En algunas realizaciones, R^5 es alquilo sustituido con R^{30} o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{30} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{30} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{30} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{30} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{30} o sin sustituir, en la que R^{30} es como se define para la Fórmula IV. En algunas realizaciones, R^5 es alquilo sustituido con R^{30} o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^5 es alquilo C_1-C_{10} sustituido con R^{30} o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^5 es alquilo C_1-C_3 sustituido con R^{30} o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^5 es alquilo sustituido con R^{30} . En algunas realizaciones, R^5 es metilo sustituido con halógeno, preferiblemente trifluorometilo.

Los compuestos que tienen la estructura de R^5 pueden tener la fórmula:



VI

en la que R¹, R², Z¹ y Z² son como se han definido anteriormente.

- 5 El anillo C es cicloalquileno, heterocicloalquileno, arileno o heteroarileno. El anillo D es arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, el anillo C es heteroarileno o heterocicloalquileno. En algunas realizaciones, el anillo C es un heterocicloalquileno que contiene nitrógeno de 5-6 miembros, por ejemplo, pirrolidina-diilo. En algunas realizaciones, el anillo D es arilo o heteroarilo. En una realización, el anillo D es arilo, por ejemplo, fenilo.
- 10 En la Fórmula VI, w es un número entero de 0 a 4, y z es un número entero de 0 a 5. En algunas realizaciones, w es 0. En algunas realizaciones, z es 0 o 1. En algunas realizaciones, z es 0.

En algunas realizaciones, R⁶⁸ es halógeno, -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -N=NH, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R¹⁸, -OR¹⁹, alquilo sustituido con R⁷⁰ o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R⁷⁰ o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R⁷⁰ o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R⁷⁰ o sin sustituir, arilo sustituido con R⁷⁰ o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R⁷⁰ o sin sustituir. R⁷⁰ es -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sustituido con R⁷¹ o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R⁷¹ o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R⁷¹ o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R⁷¹ o sin sustituir, arilo sustituido con R⁷¹ o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R⁷¹ o sin sustituir.

20 En algunas realizaciones, R⁶⁹ es halógeno, -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -N=NH, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R¹⁸, -OR¹⁹, halometilo, alquilo sustituido con R⁷² o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R⁷² o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R⁷² o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R⁷² o sin sustituir, arilo sustituido con R⁷² o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R⁷² o sin sustituir.

25 R⁷² es -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sustituido con R⁷³ o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R⁷³ o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R⁷³ o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R⁷³ o sin sustituir, arilo sustituido con R⁷³ o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R⁷³ o sin sustituir.

En algunas realizaciones, L⁵ es un enlace, alquileno sustituido o sin sustituir o heteroalquileno sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, L⁵ es un enlace, alquileno sustituido con R⁷⁴ o sin sustituir, o heteroalquileno sustituido con R⁷⁴ o sin sustituir. R⁷⁴ es -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sustituido con R⁷⁵ o sin sustituir, heteroarilo sustituido con R⁷⁵ o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R⁷⁵ o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R⁷⁵ o sin sustituir, arilo sustituido con R⁷⁵ o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R⁷⁵ o sin sustituir. En algunas realizaciones, L⁵ es un enlace. En algunas realizaciones, L⁵ es un enlace, y R²¹ es fenilo sustituido, preferiblemente fenilo sustituido con NH₂.

En algunas realizaciones, L⁶ es -S(O)-, -S(O)₂- o -C(O)-. En algunas realizaciones, L⁶ es -S(O)-. En algunas realizaciones, L⁶ es -S(O)₂-. En algunas realizaciones, L⁶ es -C(O)-.

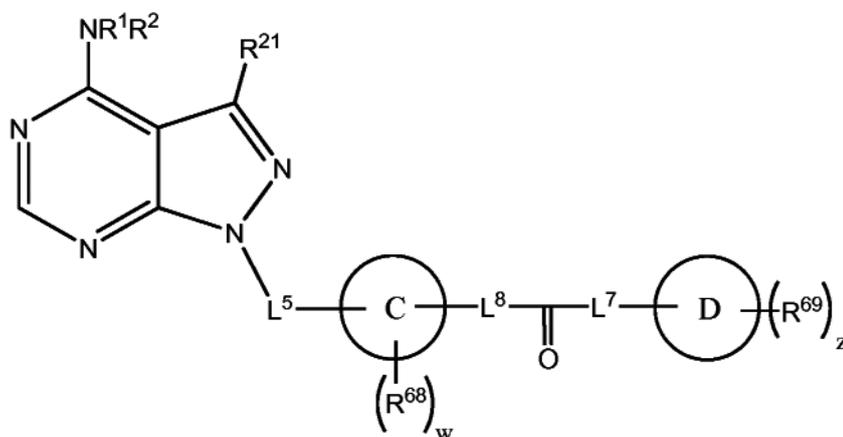
40 En algunas realizaciones, L⁷ es un enlace, -N(R⁷⁸)-, alquileno sustituido o sin sustituir, o heteroalquileno sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, L⁷ es un enlace, -N(R⁷⁸)-, alquileno sustituido con R⁷⁶ o sin sustituir, o heteroalquileno sustituido con R⁷⁶ o sin sustituir. R⁷⁶ es -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sustituido con R⁷⁷ o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R⁷⁷ o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R⁷⁷ o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R⁷⁷ o sin sustituir, arilo sustituido con R⁷⁷ o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R⁷⁷ o sin sustituir.

En algunas realizaciones, R^{78} es hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^{78} es hidrógeno, alquilo sustituido con R^{79} o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{79} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{79} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{79} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{79} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{79} o sin sustituir. R^{79} es -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sustituido con R^{80} o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R^{80} o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R^{80} o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R^{80} o sin sustituir, arilo sustituido con R^{80} o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R^{80} o sin sustituir.

10 En algunas realizaciones, R^{71} , R^{73} , R^{75} , R^{77} y R^{80} son independientemente -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, o heteroarilo sin sustituir.

En algunas realizaciones, L^8 es un enlace, -C(O)-, -NH- o -CH₂-. En algunas realizaciones, L^8 es un enlace. En algunas realizaciones, L^8 es -C(O)-. En algunas realizaciones, L^8 es -NH-. En algunas realizaciones, L^8 es -CH₂-.

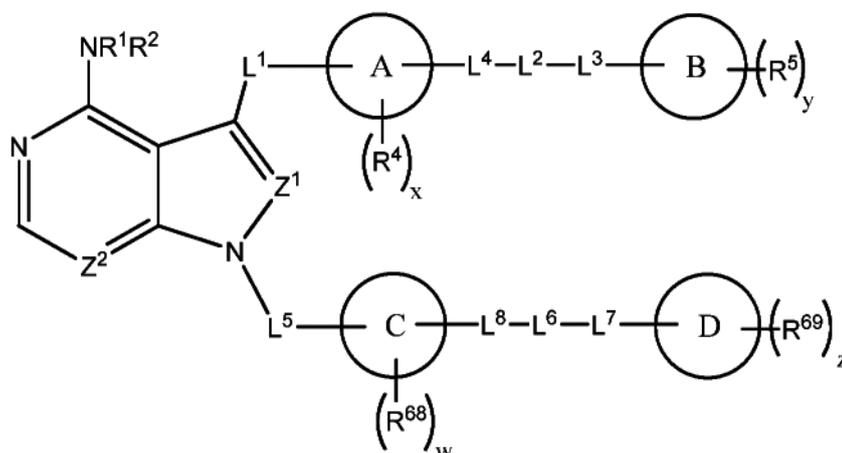
Los compuestos que tienen la estructura de R^5 pueden tener la fórmula



VIa

20 en la que R^1 , R^2 , R^{21} , L^5 , L^7 , L^8 , el anillo C, el anillo D, R^{68} , R^{69} , w y z son como se han definido anteriormente. En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto en el que R^{21} es arilo sustituido, L^5 y L^8 son enlaces, el anillo C es heterocicloalquilo, preferiblemente heterocicloalquilo que contiene nitrógeno, L^7 es -NH-, el anillo D es arilo, preferiblemente fenilo, w es 0, y z es 0 o 1. En algunas realizaciones, z es 1, y R^{69} es halometilo, preferiblemente trifluorometilo. En algunas realizaciones, R^{21} es fenilo sustituido con NH₂.

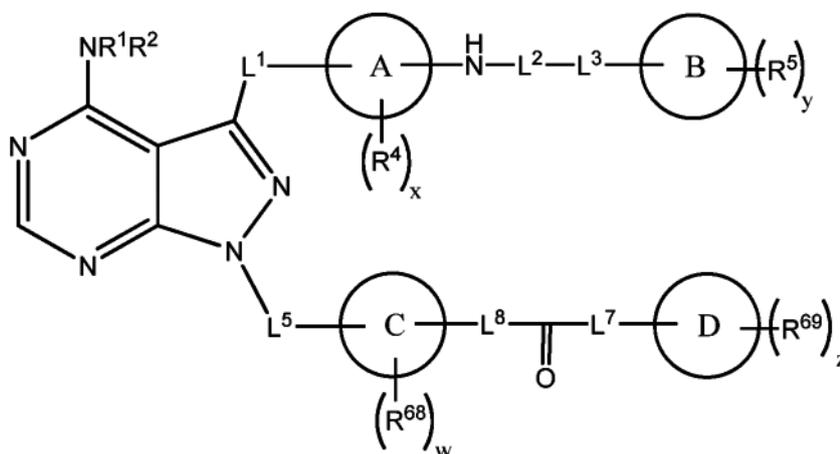
Los compuestos que tienen la estructura de Fórmula V pueden tener la fórmula:



VII

en la que Z^1 , Z^2 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^{68} , R^{69} , w , x , y , z , el anillo A, el anillo B, el anillo C, el anillo D, L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , L^5 , L^6 , L^7 , y L^8 son como se han definido anteriormente. En algunas realizaciones, R^5 y R^{69} son independientemente halometilo, preferiblemente trifluorometilo.

5 Los compuestos que tienen la estructura de Fórmula V pueden tener la fórmula:



VIIa

10 en la que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , L^1 , L^2 , L^3 , L^5 , L^7 , L^8 , el anillo A, el anillo B, el anillo C, el anillo D, R^{68} , R^{69} , w , x , y y z son como se han definido anteriormente. En algunas realizaciones, L^1 , L^5 y L^8 son enlaces, L^2 es $-C(O)-$, L^3 y L^7 son $-NH-$, el anillo A es arileno, preferiblemente fenileno, el anillo B y el anillo D son independientemente arilo, preferiblemente fenilo, el anillo C es heterocicloalquileno, x y w son 0, y y z son 1, y R^5 y R^{69} son independientemente halometilo, preferiblemente trifluorometilo.

15 En algunas realizaciones, uno o más grupos sustituidos descritos en cualquiera de las Fórmulas anteriores se sustituye con al menos un grupo de sustituyentes. Más específicamente, en algunas realizaciones, al menos un alquilo sustituido, heteroalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, alquileno sustituido, heteroalquileno sustituido, cicloalquileno sustituido, heterocicloalquileno sustituido, arileno sustituido, o heteroarileno sustituido descritos en las Fórmulas anteriores está sustituido con al menos un grupo de sustituyentes. En otras realizaciones, al menos uno o cada uno de estos grupos se sustituyen con al menos un grupo de sustituyentes de tamaño limitado. Como alternativa, al menos uno o cada uno de estos grupos se sustituyen con al menos un grupo de sustituyentes inferior.

25 En otras realizaciones de las Fórmulas, cada alquilo sustituido o sin sustituir es un alquilo C_1 - C_{20} sustituido o sin sustituir, cada heteroalquilo sustituido o sin sustituir es un heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 20 miembros, cada cicloalquilo sustituido o sin sustituir es un cicloalquilo C_4 - C_8 sustituido o sin sustituir, cada heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir es un heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 4 a 8 miembros, cada arilo sustituido o sin sustituir es un arilo C_4 - C_8 sustituido o sin sustituir, cada heteroarilo sustituido o sin sustituir es un heteroarilo sustituido o sin sustituir de 4 a 8 miembros, cada alquileno sustituido o sin sustituir es un alquileno C_1 - C_{20} sustituido o sin sustituir, cada heteroalquileno sustituido o sin sustituir es un heteroalquileno sustituido o sin sustituir de 2 a 20 miembros, cada cicloalquileno sustituido o sin sustituir es un cicloalquileno C_4 - C_8 sustituido o sin sustituir, cada heterocicloalquileno sustituido o sin sustituir es un heterocicloalquileno sustituido o sin sustituir de 4 a 8 miembros, y cada arileno sustituido o sin sustituir es un arileno C_4 - C_8 sustituido o sin sustituir, cada heteroarileno sustituido o sin sustituir es un heteroarileno sustituido o sin sustituir de 4 a 8 miembros.

35 Como alternativa, cada alquilo sustituido o sin sustituir es un alquilo C_1 - C_8 sustituido o sin sustituir, cada heteroalquilo sustituido o sin sustituir es un heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 8 miembros, cada cicloalquilo sustituido o sin sustituir es un cicloalquilo C_5 - C_7 sustituido o sin sustituir, cada heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir es un heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 5 a 7 miembros, cada arilo sustituido o sin sustituir es un arilo C_5 - C_7 sustituido o sin sustituir, cada heteroarilo sustituido o sin sustituir es un heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5 a 7 miembros, cada alquileno sustituido o sin sustituir es un alquileno C_1 - C_8 sustituido o sin sustituir, cada heteroalquileno sustituido o sin sustituir es un heteroalquileno sustituido o sin sustituir de 2 a 8 miembros, cada cicloalquileno sustituido o sin sustituir es un cicloalquileno C_5 - C_6 sustituido o sin sustituir, y cada heterocicloalquileno sustituido o sin sustituir es un heterocicloalquileno sustituido o sin sustituir de 5 a 7 miembros, cada arileno sustituido o sin sustituir es un arileno C_5 - C_7 sustituido o sin sustituir, cada heteroarileno sustituido o sin sustituir es un heteroarileno sustituido o sin sustituir de 5 a 7 miembros.

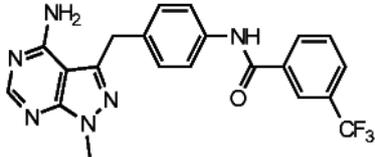
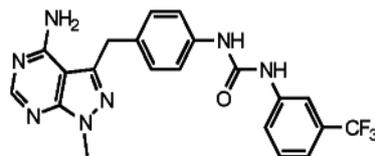
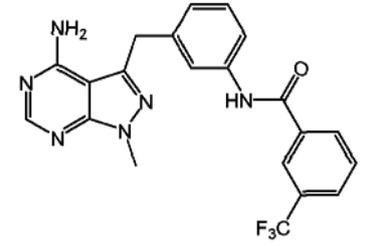
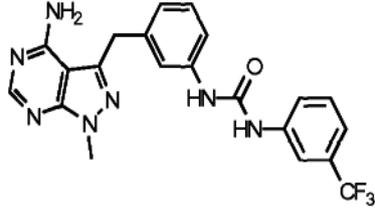
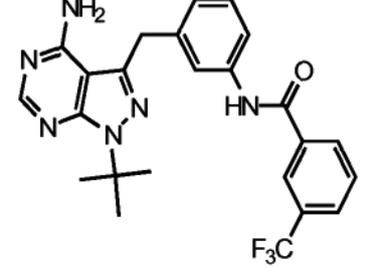
En cualquiera de las Fórmulas anteriores, los sustituyentes descritos en el presente documento, incluyendo los restos de unión (por ejemplo, alquileo o heteroalquileo), pueden ser sustituyentes de tamaño limitado o grupos de sustituyentes inferiores. Por ejemplo, cualquier grupo alquilo puede ser un grupo alquilo C₁-C₁₀, C₁-C₆ o C₁-C₄.

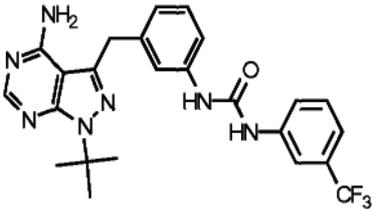
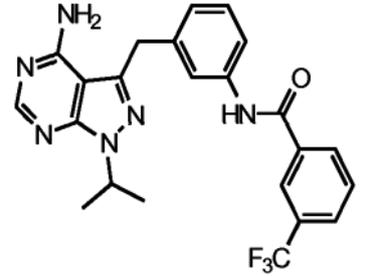
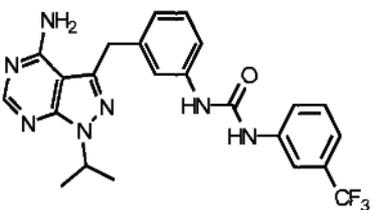
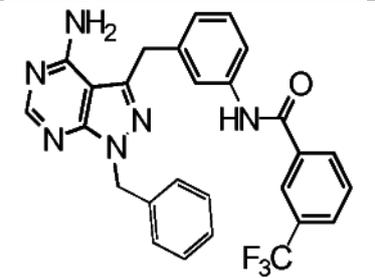
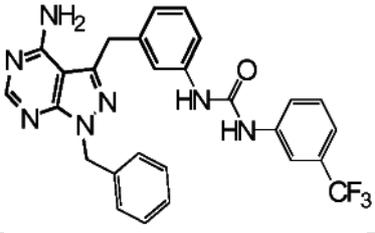
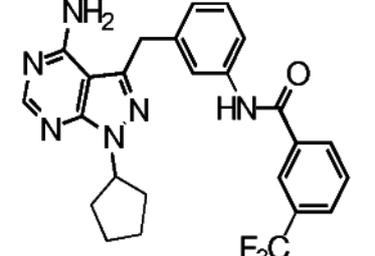
5 Cualquier grupo heteroalquilo puede tener 2-10, 2-6 o 2-4 miembros. Cualquier grupo cicloalquilo puede ser un grupo cicloalquilo C₃-C₈, C₅-C₇ o C₅-C₆. Cualquier grupo heterocicloalquilo puede tener 3-8, 4-7 o 5-6 miembros. Cualquier grupo arilo puede ser un grupo arilo C₅-C₈ o C₅-C₆. Cualquier grupo heteroarilo puede tener 5-8 o 5-6 miembros.

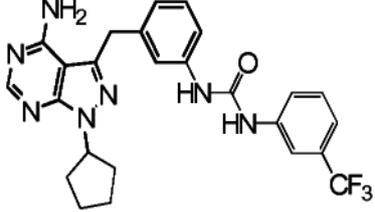
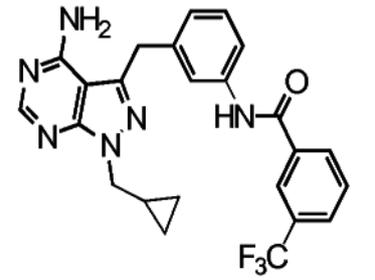
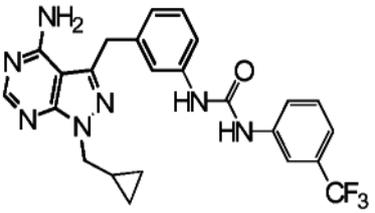
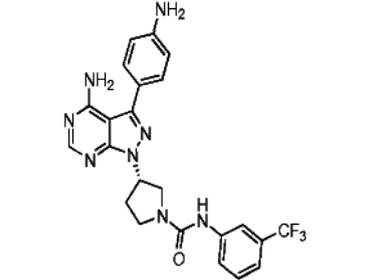
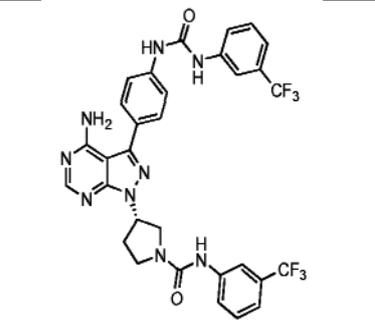
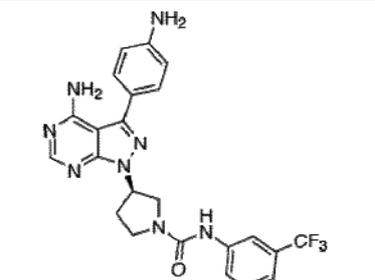
10 En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto expuesto en la Tabla 1a a continuación. En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto expuesto en la Tabla 1b a continuación.

Tabla 1a. Datos de inhibición para los compuestos seleccionados descritos en el presente documento.

15

Compuesto	Nombre	PM (g/mol)	CI ₅₀ Src WT	CI ₅₀ Src T338G	CI ₅₀ Abl WT	CI ₅₀ Abl T315A	CI ₅₀ Abl T315I
	AD7	426,14	++	+		++	
	AD8	441,15	++	++		++	
	AD15	424,14	+	++		+++	
	AD16 ¹	441,15	++	+++	++	++	
	AD25	468,19	++	+++		+++	

	AD26 ⁴	483,2	+++	+++	+++	+++	
	AD35	454,17	+	++		+++	
	AD36 ²	469,18	++	+++	++	+++	
	BB5	502,17	++	++		++	
	BB6	517,18	++	++		+++	
	BB9	480,19	+++	+++		++	

	BB10 ³	495,2	+++	+++	++	+++	
	BB13	466,17	+	+++		+++	
	BB14	481,18	+++	+++		+++	
	AD71a	482,46	+++		+		
	AD71c	669,58	++		+		
	AD73a	482,46					

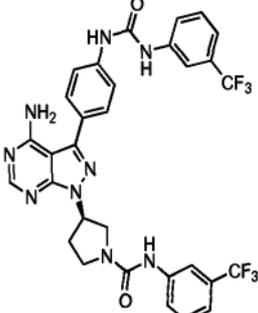
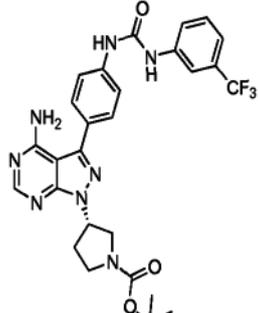
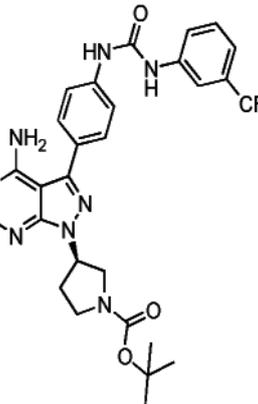
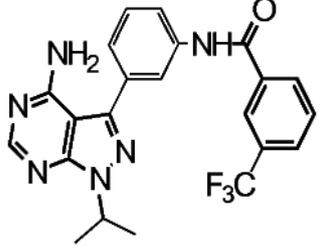
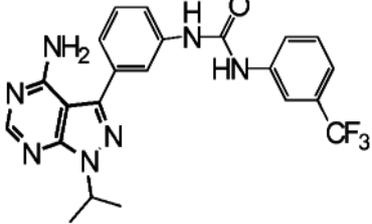
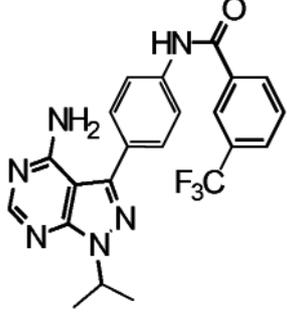
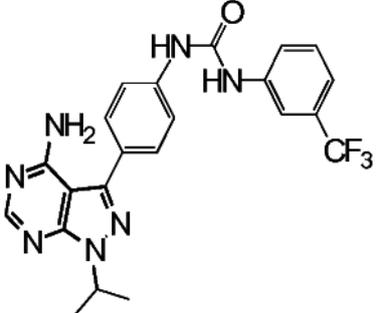
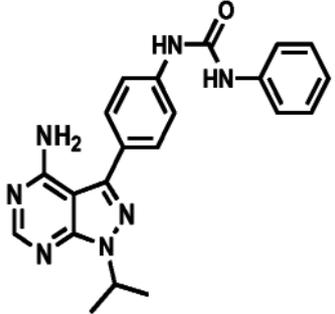
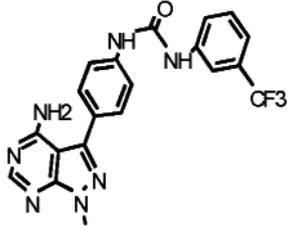
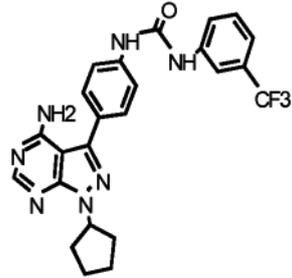
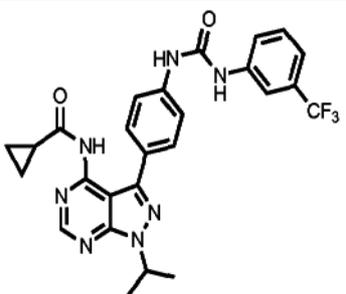
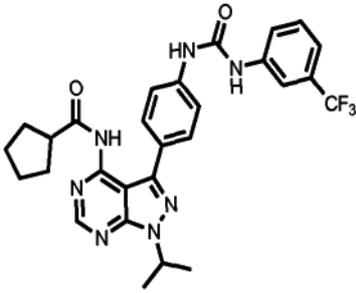
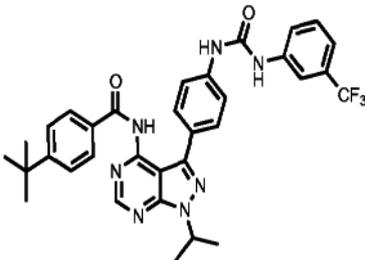
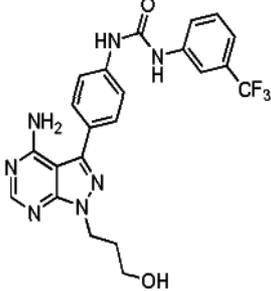
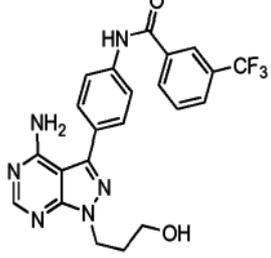
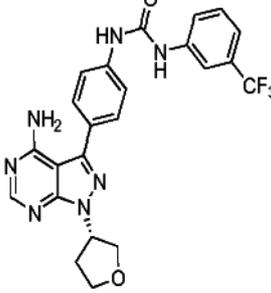
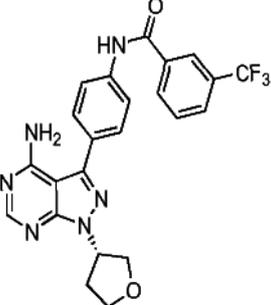
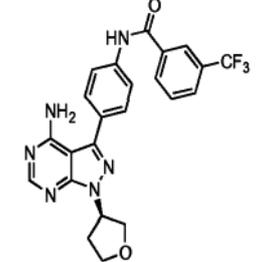
	AD73c	669,58	++			+		
	AD78	582,58	+++			++		
	AD79	582,58	+++			++		
<p>Notas a pie de página: ¹AD16 también se denomina en el presente documento como Comp. 1; ²AD36 también se denomina en el presente documento como Comp. 2; ³BB10 también se denomina en el presente documento como Comp. 3; ⁴AD26 también se denomina en el presente documento como Comp. 4; +++ representa una Cl_{50} de menos de 1 μM; ++ representa una Cl_{50} de 1 μM a 5 μM; y + representa una Cl_{50} de más de 5 μM.</p>								

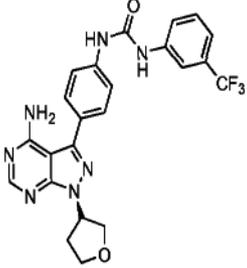
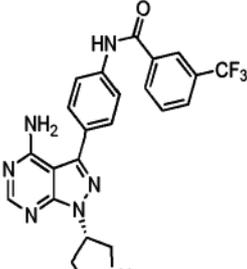
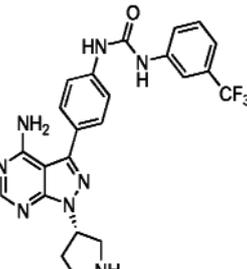
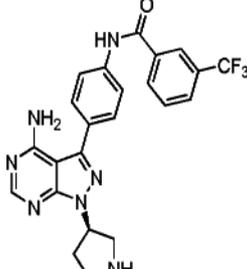
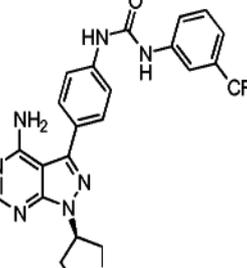
Tabla 1b. Datos de inhibición para los compuestos seleccionados descritos en el presente documento.

Compuesto	Nombre	PM (g/mol)	Cl_{50} Src WT	Cl_{50} Src T338G	Cl_{50} Abl WT	Cl_{50} Abl T315A	Cl_{50} Abl T315I
-----------	--------	------------	------------------	---------------------	------------------	---------------------	---------------------

	AD52	440,16	++	+++			
	AD53	455,17	++	+++			
	AD56	440,16	++	+++			
	AD57 ⁵	455,17	+++	+++	+++		+++
	AD58	387,44	+++		+++		+++

	AD59	427,14			+++		+++
	AD60	481,18			+++		+++
	AD61	523,51		+++	+++	+++	+++
	AD62	551,56		+++	+++	+++	
	AD63	615,65	+	++	+	+	

	AD64	471,44			+		
	AD65	456,42	+		+		
	AD66	481,47	+++		+++		
	AD67	468,43	+++		++		
	AD68	468,43	+		+		

	AD69	483,45	++		+		
	AD70	467,45	+		+		
	AD71b	482,46	+++		+		
	AD72	467,45	+		+		
	AD73b	482,46	+++		+++		
<p>Notas a pie de página: ⁵AD57 también se denomina en el presente documento como Comp. 5; +++ representa una Cl_{50} de menos de 1 μM; ++ representa una Cl_{50} de 1 μM a 5 μM; y + representa una Cl_{50} de más de 5 μM.</p>							

Algunos métodos de sintetización de los compuestos heteroarilo de anillo condensado divulgados en el presente

documento se exponen en la sección de ejemplos que se indica a continuación. Un experto en la técnica entenderá inmediatamente cómo sintetizar cualquiera de los compuestos heteroarilo de anillo condensado dentro del alcance de esta invención usando o elaborando a partir de la síntesis métodos divulgados en el presente documento y principios generales de la síntesis química conocidos en la técnica.

5

Métodos de reducción de la actividad quinasa

Esta divulgación también se refiere a un método de reducción de la actividad de una tirosina quinasa Src. El método incluye poner en contacto la tirosina quinasa Src con una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V.

10 El compuesto may be un compuesto de Fórmula I, II o IV. El compuesto may be un compuesto de Fórmula I.

Una tirosina quinasa Src, como se usa en este documento, se refiere a una cualquiera de la familia de las tirosina quinazas proto-oncogénicas de Src y tirosina quinazas oncogénicas. La tirosina quinasa Src puede ser una tirosina quinasa Src celular (c-Src), tal como la c-Src humana (también denominada en la técnica MGC117393) (SEQ ID NO: 6) o derivados oncogénicos de la misma. Véase, además, Mather y col., J Biol Chem. 15 de agosto de 2008; 283(33): 22709-22.

15

El contacto puede producirse *in vitro*, *in situ* o *in vivo*. Por ejemplo, el compuesto puede exponerse a una célula que contiene la tirosina quinasa Src, dejar que entre en la célula, y contactar con la tirosina quinasa Src, reduciendo así la actividad de la tirosina quinasa Src. La célula puede ser cualquier célula apropiada, tal como una célula mamífera (por ejemplo, una célula humana). La célula también puede formar parte de un tejido, órgano u organismo.

20

El compuesto también puede ser capaz de reducir la actividad de una tirosina quinasa Abl. Una tirosina quinasa Abl se refiere a una cualquiera de la familia de las tirosina quinazas proto-oncogénicas de Abl. La tirosina quinasa Abl puede ser la tirosina quinasa Abl celular (c-Abl) o derivados oncogénicos de la misma, tales como Bcr-Abl. Véase, por ejemplo, Shaul Y (2000), Cell Death Differ. 7 (1): 10-6; Era T (2002) Int. J. Hematol. 76 (1): 35-43; y Pendergast AM (2003) Adv. Cancer Res. 85: 51-100. Por lo tanto, en la quinasa Abl puede haber una quinasa Bcr-Abl o una quinasa Bcr-Abl de T315I. El método puede incluir adicionalmente poner en contacto una tirosina quinasa Abl con el compuesto, reduciendo de esta manera la actividad de la tirosina quinasa Abl. Cuando el método incluye adicionalmente poner en contacto una tirosina quinasa Abl con el compuesto, se entiende que se requiere típicamente más de un compuesto para contar tanto con una tirosina quinasa Abl como una tirosina quinasa Src. Por lo tanto, se usan una pluralidad de compuestos que tienen la misma estructura química.

25

30

Como se ha descrito anteriormente, el contacto de las tirosina quinazas Abl y Src puede producirse *in vitro*, *in situ* o *in vivo*. Por lo tanto, puede ser que una pluralidad del compuesto se ponga en contacto con una célula o vaso que contiene las tirosina quinazas Abl y Src. Una vez en contacto con el compuesto, la actividad de las tirosina quinazas Abl y Src se reduce.

35

Esta divulgación también se refiere a un método de reducción de la actividad de una tirosina quinasa Abl. El método incluye poner en contacto la tirosina quinasa Abl con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V. El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula I, II o IV. El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula I. La quinasa Abl puede ser una quinasa Bcr-Abl o una quinasa Bcr-Abl de T315I. Como se ha descrito anteriormente, el contacto de las tirosina quinazas Abl puede producirse *in vitro*, *in situ* o *in vivo*. Por lo tanto, el compuesto puede exponerse a una célula que contiene la tirosina quinasa Abl, dejar que entre en la célula, y contactar con la tirosina quinasa Abl, reduciendo así la actividad de la tirosina quinasa Src.

40

45

El compuesto también puede ser capaz de reducir la actividad de una quinasa Src. Por lo tanto, el método puede incluir adicionalmente poner en contacto una tirosina quinasa Src con el compuesto, reduciendo así la actividad de la tirosina quinasa Src. Como se ha explicado anteriormente, cuando el método incluye adicionalmente poner en contacto una tirosina quinasa Src con el compuesto, se entiende que se requiere típicamente más de un compuesto para contactar tanto con una tirosina quinasa Abl como con una tirosina quinasa Src. Por lo tanto, se usan una pluralidad de compuestos que tienen la misma estructura química. Por lo tanto, puede ser que una pluralidad del compuesto se ponga en contacto con una célula o vaso que contiene las tirosina quinazas Abl y Src. Una vez en contacto con el compuesto, la actividad de las tirosina quinazas Abl y Src se reduce.

50

Esta divulgación también se refiere a un método de reducción de la actividad de una quinasa Bcr-Abl de T315I. El método incluye poner en contacto la quinasa Bcr-Abl de T315I con una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula I, II, III, IV o V. El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula I, II o IV. El compuesto puede ser un compuesto de la Fórmula I.

55

60

El compuesto también puede ser capaz de reducir la actividad de una quinasa Src. Por lo tanto, el método puede incluir adicionalmente poner en contacto una tirosina quinasa Src con el compuesto, reduciendo de esta manera la

actividad de la tirosina quinasa Src. Como se ha explicado anteriormente, cuando el método incluye adicionalmente poner en contacto una tirosina quinasa Src con el compuesto, se entiende que se requiere típicamente más de un compuesto para contactar tanto con una quinasa Bcr-Abl de T315I como una tirosina quinasa Src. Por lo tanto, se usa una pluralidad de compuestos que tienen la misma estructura química. Por lo tanto, puede ser que una pluralidad del compuesto se ponga en contacto con una célula o vaso que contiene la quinasa Bcr-Abl de T315I y las tirosina quinasa Src. Una vez en contacto con el compuesto, la actividad de la quinasa Bcr-Abl de T315I y la tirosina quinasa Src se reduce.

Métodos de tratamiento

Esta divulgación también se refiere a un método para tratar una enfermedad mediada por una quinasa Bcr-Abl de T315I en un sujeto que necesita el mismo. El método incluye administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V. El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula I, II o IV. La enfermedad mediada por una quinasa Bcr-Abl de T315I puede ser síndrome hipereosinófilo, dermatofibrosarcoma protuberans, leucemia mielógena crónica o un tumor estromal gastrointestinal. El compuesto también puede administrarse de forma concomitante con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Esta divulgación también se refiere a un método para tratar cáncer de hígado, cáncer de colon, cáncer de mama, melanoma, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, cáncer de pulmón no microcítico, un tumor estromal gastrointestinal, leucemia linfoblástica aguda positiva en el cromosoma Philadelphia (Ph+ ALL), carcinoma de células renales, carcinoma hepatocelular, síndrome hipereosinófilo, o dermatofibrosarcoma protuberans. El método incluye administrar una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V a un sujeto que necesita el mismo. El compuesto puede ser de Fórmula I, II o IV. El compuesto también puede administrarse de forma concomitante con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Esta divulgación también se refiere a métodos de reducción de la actividad de la quinasa Src (por ejemplo, c-Src) y/o Abl (por ejemplo, Bcr-Abl o Bcr-Abl de T315I) en una célula. El método incluye poner en contacto la célula con un inhibidor de heteroarilo de anillo condensado que se ha descrito anteriormente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, II, III, IV o V). La célula puede aislarse o formar parte de un órgano u organismo.

Los inhibidores proporcionados en el presente documento encuentran utilidad terapéutica a través de la reducción de la actividad quinasa Src (por ejemplo, c-Src) y/o Abl (por ejemplo, Bcr-Abl o Bcr-Abl de T315I) en el tratamiento de enfermedades o afecciones. El inhibidor puede tener una CI_{50} o K_i frente a la quinasa Src y/o Abl de menos de 10 μ M, 5 μ M, 1 μ M, 500 nM, 100 nM, 50 nM, 25 nM, 10 nM, 5 nM, 1 nM, 0,5 nM, o 0,1 nM.

En el uso terapéutico para el tratamiento de las patologías que se han mencionado anteriormente, los heteroarilos de anillo condensado utilizados en el método farmacéutico de la invención se administran a la dosis inicial de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg al día. Es más típico un intervalo de dosis diaria de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg. Sin embargo, las dosificaciones pueden variarse dependiendo de los requisitos del paciente, la gravedad de la afección a tratar, y el modulador que se emplea. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la habilidad del médico. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones menores, que son inferiores a la dosis óptima del modulador. Posteriormente, la dosificación se aumenta en pequeños aumentos hasta que se alcanza el efecto óptimo dadas las circunstancias. Por comodidad, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día.

Formulaciones farmacéuticas

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Un experto en la técnica reconocerá que las composiciones farmacéuticas incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención que se han descrito anteriormente.

En aplicaciones terapéuticas y/o diagnósticas, los compuestos de la invención pueden formularse para una diversidad de modos de administración, incluyendo administración sistémica y tópica o localizada. En general, pueden encontrarse técnicas y formulaciones en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20^a ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000).

Los compuestos de acuerdo con la invención son eficaces en un amplio intervalo de dosis. La dosis exacta dependerá de la vía de administración, la forma en la que se administra el compuesto, el sujeto que recibirá el tratamiento, el peso corporal del sujeto que recibirá tratamiento y la preferencia y la experiencia del médico responsable.

Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en general por los expertos en la técnica, y pueden incluir, a modo de ejemplo, pero no de limitación, acetato, benzenosulfonato, besilato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, carnisilato, carbonato, citrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato o teoclato. Pueden encontrarse otras sales farmacéuticamente aceptables en, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000). Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen, por ejemplo, acetato, benzoato, bromuro, carbonato, citrato, gluconato, bromhidrato, clorhidrato, maleato, mesilato, napsilato, pamoato (embonato), fosfato, salicilato, succinato, sulfato o tartrato.

Dependiendo de las afecciones específicas a tratar, dichos agentes pueden formularse en formas de dosificación líquidas o sólidas y administrarse de forma sistémica o local. Los agentes pueden administrarse, por ejemplo, en una forma de liberación lenta o sostenida como se conoce por el experto en la técnica. Las técnicas para la formulación y administración pueden encontrarse en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000). Las vías adecuadas pueden incluir administración oral, bucal, por nebulizador de inhalación, sublingual, rectal, transdérmica, vaginal, transmucosa, nasal o intestinal; administración parenteral, que incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intraarticulares, intraesternales, intrasinoviales, intrahepáticas, intralesionales, intracraneales, intraperitoneales, intranasales o intraoculares u otros modos de administración.

Para la inyección, los agentes de la invención pueden formularse y diluirse en soluciones acuosas, tal como en tampones fisiológicamente compatibles, tal como solución de Hank, solución de Ringer o tampón de solución salina fisiológica. Para dicha administración transmucosa, se usan en la formulación agentes de penetración apropiados para la barrera que debe permearse. Dichos agentes de penetración se conocen generalmente en la técnica.

El uso de vehículos inertes farmacéuticamente aceptables para formular los compuestos en el presente documento desvelados para la práctica de la invención en dosis adecuadas para administración sistémica está dentro del ámbito de la invención. Con la elección apropiada del vehículo y la práctica de fabricación adecuada, las composiciones de la presente invención, en particular, las formuladas como soluciones, pueden administrarse parenteralmente, por ejemplo, tal como por inyección intravenosa. Los compuestos pueden formularse fácilmente usando vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica en dosis adecuadas para administración oral. Dichos vehículos permiten formular los compuestos de la invención en forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones y similares, para ingestión oral por un sujeto (por ejemplo, paciente) que recibirá tratamiento.

Para administración nasal o de inhalación, los agentes de la invención también pueden formularse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, y pueden incluir, por ejemplo, pero sin limitación, ejemplos de sustancias de solubilización, dilución o dispersión, tal como solución salina, conservantes, tal como alcohol bencílico, promotores de absorción y fluorocarbonos.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso en la presente invención incluyen composiciones en las que los principios activos están contenidos en una cantidad eficaz para conseguir su finalidad pretendida. La determinación de las cantidades eficaces está claramente dentro de las capacidades de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en el presente documento.

Además de los principios activos, estas composiciones farmacéuticas pueden contener vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados que comprenden excipientes y adyuvantes que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Las preparaciones formuladas para administración oral pueden estar en la forma de comprimidos, grageas, cápsulas o soluciones.

Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse combinando los compuestos activos con excipientes sólidos, opcionalmente pulverizando una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir adyuvantes adecuados, si se desea, para obtener núcleos de comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas, tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, celulosa de metilo, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC) sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP: povidona). Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, goma agar o ácido alginico o una sal del mismo como alginato sódico.

Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este fin, pueden usarse soluciones de azúcares concentrados, que opcionalmente pueden contener goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol (PEG) y/o dióxido de titanio, soluciones de lacas y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los recubrimientos de grageas o comprimidos para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina, y un plastificante, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los principios activos en mezcla con carga, tal como lactosa, aglutinantes, tales como almidones, y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden estar disueltos o en suspensión en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles (PEG) líquidos. Además, pueden añadirse estabilizantes.

Dependiendo de la afección, o patología, en particular, a tratar o prevenir, conjuntamente con los inhibidores de esta invención pueden administrarse agentes terapéuticos adicionales, que normalmente se administran para tratar o prevenir esa afección. Por ejemplo, pueden combinarse agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos con los inhibidores de esta invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen, pero sin limitación, adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracilo, topotecán, taxol, interferones y derivados de platino.

Otros ejemplos de agentes de los compuestos de esta invención pueden combinarse también para incluir, sin limitación, agentes antiinflamatorios, tales como corticosteroides, bloqueantes TNF, RA IL-1, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores, tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato de mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos, tales como inhibidores de la acetilcolinesterasa, inhibidores MAO, interferones, anti-convulsivos, bloqueantes de canal iónico, riluzol y agentes antiparkinsonianos; agentes para tratar enfermedad cardiovascular, tales como beta-bloqueantes, inhibidores ACE, diuréticos, nitratos, bloqueantes del canal del calcio y estatinas; agentes para tratar enfermedad hepática, tales como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes antivirales; agentes para tratar trastornos de la sangre, tales como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores del crecimiento; agentes para tratar la diabetes, tales como insulina, análogos de la insulina, inhibidores de la alfa-glucosidasa, biguanidas y sensibilizadores de insulina; y agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia, tales como gammaglobulina.

Estos agentes adicionales pueden administrarse por separado, como parte de un régimen de dosificación múltiple, a partir de la composición. Como alternativa, estos agentes pueden ser parte de una única forma de dosificación, mezclados conjuntamente con el inhibidor en una única composición.

Además, una cualquiera o más características de cualquier realización de la invención pueden combinarse con una cualquiera o más características diferentes de cualquier otra realización de la invención, sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención que se ha descrito anteriormente se aplican igualmente a los métodos de tratamiento y el método de reducción de la actividad quinasa que se describe en el presente documento.

Ensayos

La actividad de las quinasas Abl o Src puede evaluarse usando una diversidad de ensayos *in vitro*, *in situ*, e *in vivo*, por ejemplo, ensayos P^{32} , ensayos de fluorescencia, inmunoensayos y similares. Además, dichos ensayos pueden usarse para ensayar los inhibidores de quinasas Abl y Src. A continuación se divulga un ensayo particular en los Ejemplos en la sección titulada "Ensayos de quinasa *in vitro*". Las quinasas Abl y Src se han visto implicadas en varios trastornos que son dianas para un régimen terapéutico o profiláctico. Los inhibidores de la invención son útiles para tratar estas patologías como se ha analizado anteriormente. Por lo tanto, usando los métodos divulgados en el presente documento, así como los conocidos generalmente en la técnica, un experto en la técnica puede preparar y ensayar fácilmente los compuestos heteroarilo de anillo condensado expuestos en el presente documento para evaluar el grado al que se reduce la actividad quinasa.

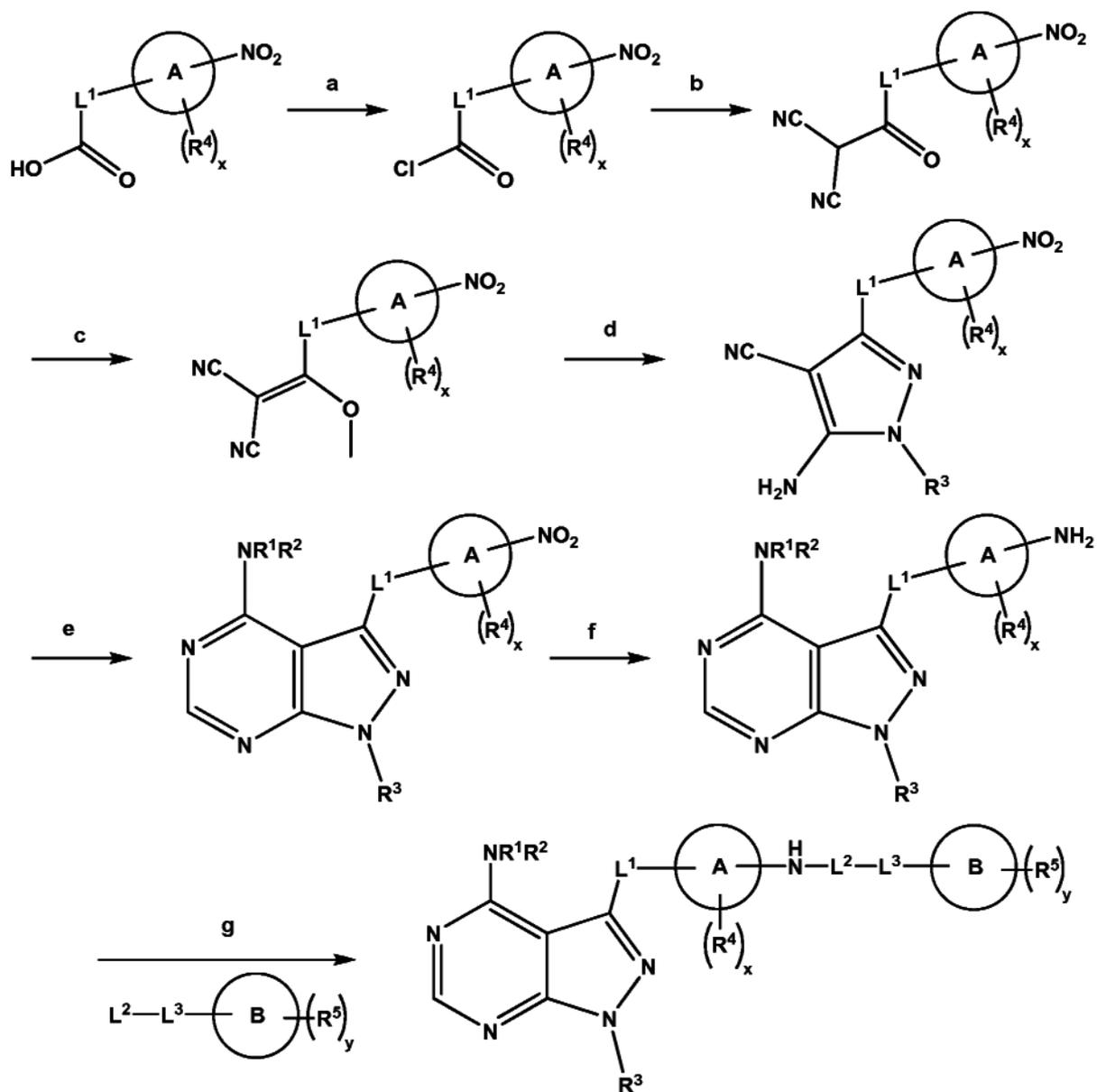
Síntesis ejemplares

Los compuestos de la invención se sintetizan mediante una combinación apropiada de métodos sintéticos generalmente ya conocidos. Las técnicas útiles en la sintetización de los compuestos de la invención son tanto fácilmente evidentes como accesibles para los expertos en la técnica pertinente. El análisis a continuación se ofrece para ilustrar algunos de los diversos métodos disponibles para uso en la composición de los compuestos de la invención. Sin embargo, el análisis no pretende definir el alcance de las reacciones o secuencias de reacción que

son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención.

Por ejemplo, el siguiente Esquema 1 proporciona una de una diversidad de estrategias sintéticas generales que pueden emplearse en la síntesis de compuestos descritos en el presente documento. Los sustituyentes en el 5 Esquema 1 son como se describen en el presente documento para la Fórmula IV.

Esquema 1



10

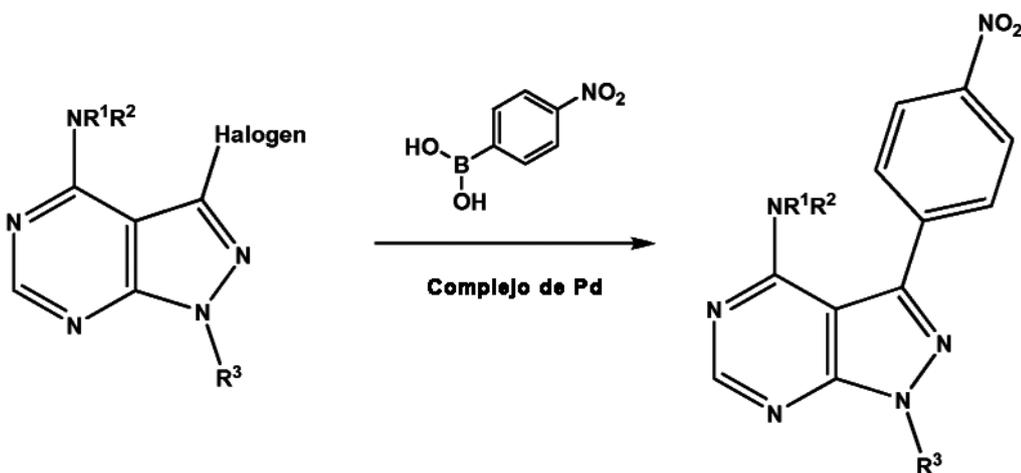
Con respecto al Esquema 1, en la Etapa a, un material de partida de ácido puede hacerse reaccionar con cloruro de oxalilo, por ejemplo, en DMF y CH_2Cl_2 , para proporcionar el cloruro de ácido. En la Etapa b, el cloruro de ácido puede hacerse reaccionar con malononitrilo y NaH, por ejemplo, en THF, para proporcionar el malononitrilo sustituido. En la Etapa c, el compuesto puede hacerse reaccionar adicionalmente con sulfato de dimetilo y NaHCO_3 ,
 15 por ejemplo, en dioxano y agua, para proporcionar el enol éter. En la Etapa d, el enol éter puede hacerse reaccionar con una hidrazina, por ejemplo, en THF, para proporcionar el pirazol. En la Etapa e, el pirazol puede hacerse reaccionar adicionalmente con una amida para proporcionar la pirazolo[3,4-d]pirimidina amina. En la Etapa f, el nitrato colgante puede reducirse para proporcionar la amina. Finalmente, en la Etapa g, la elaboración en la amina colgante puede emplearse para proporcionar un compuesto de la invención.

Opcionalmente, una o más funcionalidades descritas en el presente documento y en el Esquema 1 pueden protegerse durante la síntesis y desprotegerse posteriormente mediante métodos ya conocidos en la técnica. Los grupos protectores amina ejemplares incluyen, pero sin limitación, carbobenciloxi (Cbz), p-metoxibencil carbonilo (Boz), terc-butiloxicarbonilo (Boc), 9-fluorenilmetiloxi carbonilo (FMoc), bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 2,3-dimetoxibencilo (DMPM), p-metoxifenilo (PMP), tosilo (Ts), aliloxicarbonilo (Alloc), y similares.

La formación de enlaces carbono-carbono, por ejemplo entre funcionalidades arilo, está disponible mediante una diversidad de rutas conocidas en la técnica. Por ejemplo, la reacción de Suzuki representada en el Esquema 2 es la reacción de un ácido aril- o vinil-borónico con un haluro de arilo o vinilo, catalizada por un complejo de Pd. Los complejos de Pd ejemplares incluyen, pero sin limitación, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), y tetraquis paladio unido a polímero, como se muestra en la técnica.

Esquema 2

15



Ejemplos

20 Ejemplo 1: Expresión y purificación de proteínas.

Se expresaron fusiones 6xHIS (SEQ ID NO: 7) de c-Src o Abl en bacterias en presencia de la YopH fosfatasa y GroEL chaperona basándose en una estrategia desarrollada recientemente (Seeliger y col., 2005, Protein Sci 14: 3135-3139). En resumen, cada quinasa se purificó en lotes por cromatografía de afinidad de metal inmovilizado Ni-NTA. La 6X His se retiró por escisión TEV para producir el dominio quinasa liberado. Tras la escisión, se utilizó cromatografía de intercambio iónico para retirar el exceso de TEV y contaminantes secundarios. En la etapa final, las proteínas se aplicaron a una columna de filtración en gel en NaCl 100 mM, Tris 20 mM, glicerol al 5 %, DTT 2 mM. Las fracciones agrupadas se concentraron y se ultra-congelaron en nitrógeno líquido para su almacenamiento. Las proteínas se aislaron en su estado no fosforilado como se reveló por el análisis de transferencia de Western, como se conoce en la técnica. Los rendimientos típicos para la construcción de proteína variaron de 1-10 mg de proteína por 1 l de cultivo bacteriano.

Ejemplo 2: Ensayos de quinasa *in vitro*.

Se diluyeron c-Src o Abl purificadas en tampón de reducción quinasa (HEPES 10 mM [pH 7,2], MgCl₂ 10 mM, DTT 0,2 mM) a una concentración de aproximadamente 10 nM y se preincubaron con 1 mg/ml de BSA, DMSO al 2,5 % (v/v), péptido 133 μM (secuencia EAIYAAPFKKK (SEQ ID NO: 8) para Abl y EIYGEFKKK (SEQ ID NO: 9) para c-Src), y concentraciones variables de inhibidor. Las reacciones de la quinasa se iniciaron mediante la adición de ATP 100 mM frío complementado con γ³²P ATP 5 mCi y se dejaron avanzar a temperatura ambiente (TA). A los 10 minutos, 1 ml de las reacciones se observaron sobre láminas de fosfocelulosa (P81, Whatman) y posteriormente se empaparon en tampón de lavado (ácido fosfórico al 1,0 % (v/v)). Las láminas se lavaron cinco veces en tampón, se secaron y la radioactividad transferida se midió por fosforoimagen usando un escáner Typhoon™ (Molecular Dynamics). Los recuentos radioactivos se cuantificaron usando el software ImageQuant™, y los datos de titulación se ajustaron a una dosis-respuesta sigmoideal para obtener valores de CI₅₀ usando el paquete de software Prism®. Las respuestas a la dosis se basaron en una titulación de inhibidor de 12 puntos, usando 1/3 de diluciones partiendo

de 100 mM. Los experimentos se completaron 2-4 veces para obtener valores medios.

Ejemplo 3: Cristalización y determinación estructural.

5 Antes de la cristalización, se aplicó c-Src purificada a una columna de filtración en gel S200. Las fracciones agrupadas se concentraron a 3-10 mg/ml y se mezclaron con cantidades equimolares de **3** o **5** en NaCl 100 mM, Tris 10 mM [pH 7,8], glicerol al 5 %, DTT 2 mM, DMSO al 4 %. Gotas colgantes que contenían 1 µl de complejos se mezclaron con un volumen igual de tampón de pocillo que contenía PEG 4K al 4 %, glicerol al 16 %, NaAc 50 mM, MES 100 mM [pH 6,5] y se cultivaron a 14 °C para producir tanto los cristales c-Src-**3** como c-Src-**5**. Los cristales se
10 crioprotegieron en tampón en pocillo complementado con glicerol al 20 % y se ultracongelaron. Los datos de difracción se recogieron a -170 °C. El procesamiento de datos y la reducción se realizaron usando HKL2000 (Otwinowski y Minor, 1997, *Macromolecular Crystallography*, Pt A 276: 307- 326) para el complejo c-Src-**5** y XDS (Kabsch, 1993, *Journal of Applied Crystallography* 26: 795-800) para el complejo c-Src-**3**. Ambas estructuras se
15 resolvieron por reemplazo molecular usando la estructura cristalográfica de rayos X del dominio Src quinasa (PDB ID: 1YOJ) (SEQ ID NO: 12) que carecía del segmento de activación, hélice aC, y cualquier ligando como el modulo de búsqueda en el programa PHASER (McCoy y col., 2007, *Journal of Applied Crystallography* 40: 658-674). Las soluciones de reemplazo molecular se modificaron y se perfeccionaron con ciclos alternos de ajuste manual y construcción en mapas de densidad electrónica $|2F_o-F_c|$ y omisión compuesta usando Coot (Emsley y Cowtan, 2004, *Acta Crystallographica Section D-Biological Crystallography* 60: 2126-2132). El perfeccionamiento de las
20 estructuras se realizó usando hibridación simulada y protocolos de probabilidad máxima usando CNS (Brunger y col., 1998, *Acta Crystallographica Section D-Biological Crystallography* 54: 905-921) y REFMAC (Murshudov y col., 1997, *Acta Crystallographica Section D-Biological Crystallography* 53: 240-255). Los archivos de topología y parámetros para los inhibidores se generaron usando PRODRG (Schuttelkopf y van Aalten, 2004, *Acta Crystallographica Section D-Biological Crystallography* 60: 1355-1363). La recogida de datos y las estadísticas de
25 perfeccionamiento se muestran en la Tabla 2 a continuación. Un mapa ($|2F_o-F_c|$) de densidad electrónica de hibridación simulada de omisión compuesto representativo del complejo Src-**5** se muestra en la figura 6. Todas las figuras estructurales se prepararon con PYMOL (Delano y Lam, 2005, *Abstract of Papers of the American Chemical Society* 230: U1371-U1372). Las estructuras se han depositado en el Banco de Datos de Proteínas con los códigos ID 3EL7 (Src-3) (SEQ ID NO: 4) y 3EL8 (Src-5) (SEQ ID NO: 4).

30

Tabla 2. Recogida de datos cristalográficos de rayos X y estadísticas de perfeccionamiento.

Recogida de datos		
Estructura	Src-3	Src-5
Grupo espacial	P21	P1
Dimensiones célula unitaria	a = 42,4Å, b = 63,1Å, c = 56,1Å $\alpha = 90,0^\circ$, $\beta = 91,9^\circ$, $\gamma = 90,0^\circ$	a = 42,4Å, b = 63,7Å, c = 73,8Å $\alpha = 101,0^\circ$, $\beta = 90,2^\circ$, $\gamma = 90,1^\circ$
Número de moléculas/unidad asimétrica	1	2
Fuente de rayos X	ALS 5,0,1	ALS 5,0,3
Longitud de onda (Å)	0,9774	0,9774
Resolución (Å)	30-2,80	50-2,30
Reflexiones totales	42531	117,900
Reflexiones únicas	7,350	31,919
I/s	11,97(4,55)	12,50(2,79)
Integridad (%)	99,4(99,1)	96,1(82,1)
Rsim (%)	10,6(31,6)	8,5(31,2)
Perfeccionamiento del modelo		
Resolución (Å)	30-2,8	50-2,3
Número de reflejos Rtrabajo/Rlibre	6970/366	29,310/1535
Rtrabajo/Rlibre	22,0/28,9	22,1/26,5
Rmsd a partir del ideal en longitud Bond (Å)	0,007	0,007
Rmsd a partir del ideal en Ángulos (°)	1,3	1,3
Números de átomos de proteína en modelo	2036	4180
Número de átomos de fármaco en modelo	36	33
Número de aguas	59	176
Favorecidos/permitidos/valores atípicos en el gráfico Ramachandran (%)	92,2/7,8/0,0	96,1/3,7/0,2
Los números en paréntesis se refieren a la cubierta externa (2,80 Å - 2,86 Å) para Src-3 y (2,30 Å - 2,38 Å) para Src-5.		

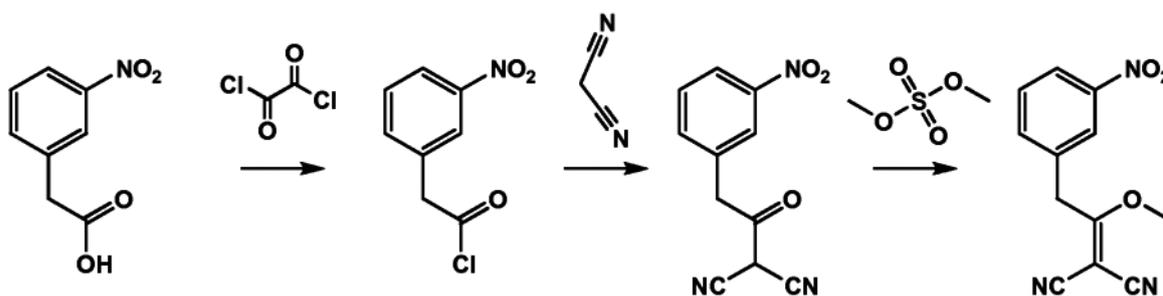
- Síntesis química.** Los materiales de partida estaban disponibles en el mercado. Las reacciones se controlaron por cromatografía de capa fina (TLC), y los compuestos se caracterizaron por cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS) y espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN). Los compuestos **1-4** se sintetizaron partiendo de ácido 3-nitrofenilacético, y el Comp. **5** se sintetizó partiendo de ácido 4-nitrofenilborónico basándose en rutas establecidas para preparar las pirazolopirimidinas como se conoce en la técnica (Bishop y col., 1999, J American Chemical Society 121: 627- 631; Bishop y col., 1998, Curr Biol 8: 257-266; Blethrow y col., 2004, Curr Protoc Mol Biol Chapter 18, Unit 18 11; Apsel y col., 2008, Nat. Chem. Biol. 4: 691-699; Dar y col., 2008, Chem. Biol. 20: 1015-1022) con modificaciones como se describe en el presente documento.

Ejemplo 4. 2-(1-metoxi-2-(3-nitrofenil)etilideno)malononitrilo

- 15 2-(1-metoxi-2-(3-nitrofenil)etilideno)malononitrilo, un compuesto útil en la síntesis de compuestos descritos en el presente documento, se sintetiza convenientemente mediante una diversidad de rutas conocidas en la técnica, incluyendo la proporcionada en el siguiente Esquema 3.

Esquema 3

20



Cloruro de 2-(3-nitrofenil)acetilo. A una solución de ácido 3-nitrofenilacético (5 g, 27,6 mmol; Sigma-Aldrich) se le añadieron cloruro de oxalilo (12 ml, 138 mmol) y DMF (0,1 ml) en 40 ml de CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente produciendo una solución de color amarillo claro. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo del cloruro de ácido, que se lavó tres veces con CH₂Cl₂ y se llevó directamente a la siguiente etapa.

2-(2-(3-nitrofenil)acetil)malononitrilo. El cloruro de ácido se disolvió en 10 ml de THF y se añadió gota a gota en un matraz de reacción que contenía una solución enfriada con hielo de malononitrilo (2,7 g, 41 mmol) y NaH (3,5 g de una emulsión en aceite de parafina al 60 %, 88,3 mmol) en THF. La reacción se agitó durante 4 horas y se calentó a temperatura ambiente, después de lo cual se añadieron 25 ml de HCl 2 N. La capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron al vacío.

2-(1-metoxi-2-(3-nitrofenil)etilideno)malononitrilo. El material en bruto que contenía 2-(2-(3-nitrofenil)acetil)malononitrilo se disolvió en H₂O (7 ml) y 1,4-dioxano (42 ml), al que se le añadieron NaHCO₃ (11,5 g, 138 mmol) y sulfato de dimetilo (10,5 ml, 110 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se dejó en agitación durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y salmuera (100 ml). La porción acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido recuperado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo al 100 %). Las fracciones que contenían el enol éter deseado se agruparon, se concentraron y se disolvieron en MeOH caliente. La solución se enfrió y se formaron cristales finos de color blanco durante una noche, que se recuperaron por filtración y se lavaron con MeOH enfriado con hielo para proporcionar 2-(1-metoxi-2-(3-nitrofenil)etilideno)malononitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7,78 (1H, d), 7,72 (t, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,04 (s, 3H).

Ejemplo 5. 1-(3-((4-amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (Comp. 1)

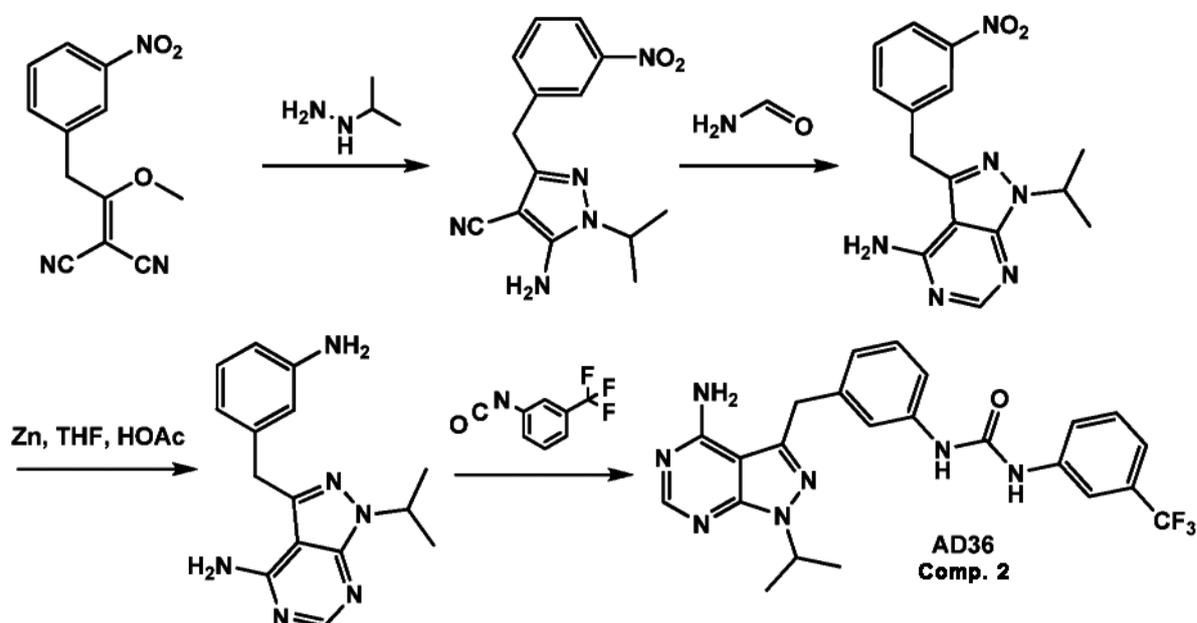
Se combinó 2-(1-metoxi-2-(3-nitrofenil)etilideno)malononitrilo (0,4 g; 1,6 mmol) con metilhidrazina (0,09 ml; 1,6 mmol; Sigma-Aldrich) en 10 ml de THF durante 1 hora en un baño de hielo. El producto se concentró al vacío y se recristalizó en MeOH para producir 3-(3-nitrobencil)-5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 258,1, calculado 258,09). El producto cristalizado (0,2 g; 0,8 mmol) se combinó con formamida (1,5 ml) y se calentó a 160 °C durante una noche. A la reacción enfriada se le añadió H₂O y el precipitado se filtró y se secó para producir 3-(3-nitrobencil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 285,1, calculado 285,1). Después, este intermedio precipitado (0,09 g; 0,33 mmol) se mezcló con exceso de polvo de cinc, 5 ml de THF, 0,4 ml de HOAc durante 12 horas en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Posteriormente, la reacción se filtró a través de Celite®, se extrajo con EtOAc y se concentró al vacío para producir 3-(3-aminobencil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 255,3, calculado 255,13). Al precursor reducido se le añadieron gota a gota equivalentes molares de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (Sigma-Aldrich) en CH₂Cl₂ enfriado con hielo. La reacción avanzó hasta su finalización según como se determinó por TLC, se concentró al vacío, se suspendió de nuevo en 50:50 de H₂O-CH₃CN, y se purificó sobre una columna C₁₈ en CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 % (gradiente al 1-100 %) para producir el Comp. 1 final 1-(3-((4-amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 442,1, calculado 442,15; ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9,31 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,93 (s, 1H). ¹³C RMN (400 MHz, DMSO): δ 33,48, 34,34, 98,15, 116,47 (d), 115,05, 117,11, 117,98, 119,13, 122,29, 122,91, 124,73 (c), 129,33, 130,00 (c), 130,32, 139,24, 140,15, 141,21, 146,00, 149,49, 152,37, 153,00, 153,76, 159,48 (c)).

Ejemplo 6. 1-(3-((4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea

(Comp. 2)

Se describe una estrategia sintética específica para el Comp. 2 en el Esquema 4 a continuación.

5 Esquema 4



El reactivo 2-(1-metoxi-2-(3-nitrofenil)etilideno)malononitrilo (1,2 g; 4,7 mmol) se combinó con isopropilhidrazina-HCl
 10 (0,57 g; 5,2 mmol; Sigma-Aldrich), 1,4 ml de trietilamina en 50 ml de EtOH durante 2 horas a TA. La reacción se
 concentró al vacío, se suspendió en salmuera y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄.
 Posteriormente, la suspensión orgánica se filtró, se concentró al vacío y se purificó sobre gel de sílice en MeOH al
 1 %:CHCl₃ para producir 3-(3-nitrobenzyl)-5-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (ESI-MS m/z [M+H]⁺
 observado 286,4, calculado 286,12). El producto se combinó con formamida (1,5 ml) y se calentó a 160 °C durante
 15 una noche. A la reacción enfriada se le añadió H₂O y el precipitado se filtró y se secó para producir 3-(3-nitrobenzyl)-
 1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 313,4, calculado 313,13). Después,
 este intermedio precipitado se mezcló con exceso de polvo de cinc, 5 ml de THF, 0,4 ml de HOAc durante 12 horas
 en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Posteriormente, la reacción se filtró a través de Celite®, se
 extrajo con EtOAc y se concentró al vacío para producir 3-(3-aminobenzyl)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-
 20 amina ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 283,11, calculado 282,16. Al precursor reducido se le añadieron gota a gota
 equivalentes molares de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (Sigma-Aldrich) en CH₂Cl₂ enfriado con hielo. La
 reacción avanzó hasta su finalización según como se determinó por TLC, se concentró al vacío, se suspendió de
 nuevo en 50:50 de H₂O-CH₃CN, y se purificó sobre una columna C₁₈ en CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 % (gradiente al 1-
 100 %) para producir el Comp. 2 1-(3-((4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)metil)fenil)-3-(3-
 25 (trifluorometil)fenil)urea (ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 470,5, calculado 470,18; ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9,25
 (1H, s), 8,97 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,20 (t, J =
 8 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,03 (septuplete, J = 8 Hz, 1H), 1,48 (s, 6H). ¹³C RMN (400 MHz, DMSO): δ 22,15,
 33,44, 49,21, 98,32, 116,48 (d), 117,03, 118,92, 122,16, 122,67, 124,70(c), 129,33, 129,98 (c), 130,47 (c), 139,50,
 140,07, 141,15, 145,31, 150,15, 151,77, 152,94, 154,32, 159,10 (c)).

30

Ejemplo 7. 1-(3-((4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (Comp. 3)

El reactivo 2-(1-metoxi-2-(3-nitrofenil)etilideno)malononitrilo (0,3 g; 1,3 mmol) se combinó con hidrazina monohidrato
 35 (0,07 ml; 1,4 mmol; Sigma-Aldrich) en 5 ml de EtOH durante 1 hora a TA. La reacción se concentró al vacío para
 producir 3-(3-nitrobenzyl)-5-amino-1H-pirazol-4-carbonitrilo (0,3 g; 1,3 mmol; ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 244,5,
 calculado 244,1, ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11,77 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8 Hz,
 1H), 7,60 (m, 1H), 6,33 (s, 2H), 3,96 (s, 2H)), que posteriormente se combinó con formamida (6 ml) y se calentó a
 180 °C durante una noche. A la reacción enfriada se le añadió H₂O y el precipitado se filtró y se secó para producir 3-
 40 (3-nitrobenzyl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,26 g; 0,96 mmol; ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 271,4,

calculado 271,09; ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,18 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,22 (a, 2H), 4,51 (s, 2H)). El intermedio recuperado (0,05 g; 0,18 mmol) se combinó con bromociclopentano (0,1 ml; 0,38 mmol), 0,125 g de K_2CO_3 , en 1 ml de DMF y se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante 2 horas. La reacción se filtró para retirar K_2CO_3 sólido, y el filtrado se combinó con salmuera y el producto orgánico se extrajo en CH_2Cl_2 para producir 3-(3-nitrobencil)-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ observado 339,5, calculado 339,15; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,30 (s, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 5,25 (pen, 8 Hz, 1H), 5,06 (a, 2H), 4,42 (s, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 1,73 (m, 2H)). La reducción de este material se realizó según el Comp. 1 para producir 3-(3-aminobencil)-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ observado 309,5, calculado 309,17). El precursor reducido se acopló a isocianato de 3-(trifluorometil) fenilo y se purificó como se ha descrito para el Comp. 1 para producir el Comp. 3 1-(3-((4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil) fenil)urea (ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ observado 496,4, calculado 496,2; ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9,22 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,50-7,60, (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,18-7,22 (m, 3H), 6,90 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5,20 (pentet, $J = 7$ Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 1,98-2,13 (m, 4H), 1,85-1,95 (m, 2H), 1,62-1,73 (m, 2H); ^{13}C RMN (400 MHz, DMSO): δ 24,76, 32,33, 33,48, 57,62, 98,34, 114,48, 117,01, 118,17, 118,46, 118,89, 122,13, 122,34, 122,66, 129,97 (c), 139,53, 140,11, 141,16, 145,37, 150,60, 152,32, 152,94, 154,38, 159,00 (c)).

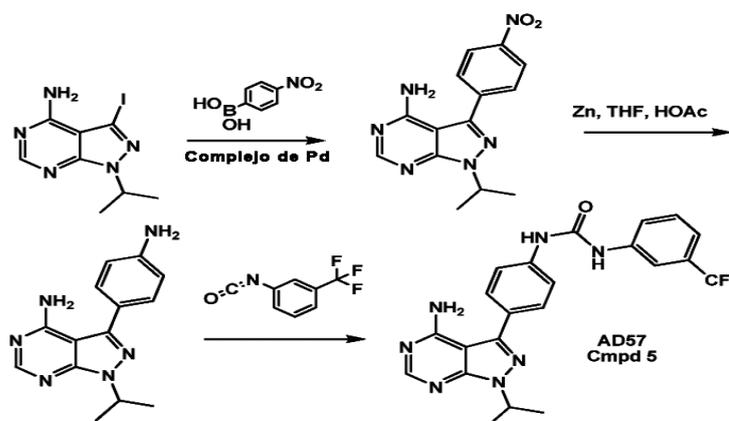
Ejemplo 8. 1-(3-((1-terc-butil-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (Comp. 4)

El reactivo 2-(1-metoxi-2-(3-nitrofenil)etilideno)malononitrilo (1,2 g; 4,7 mmol) se combinó con terc-butilhidrazina-HCl (0,57 g; 5,2 mmol; Sigma-Aldrich), 1,4 ml trietilamina en 50 ml de EtOH durante 2 horas a 80 °C. La reacción se concentró al vacío, se suspendió de nuevo en salmuera y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 . Después, la suspensión orgánica se filtró, se concentró al vacío y se purificó sobre gel de sílice en MeOH al 1%: CHCl_3 para producir 3-(3-nitrobencil)-1-terc-butil-5-amino-1H-pirazol-4-carbonitrilo (ESI-MS m/z $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ observado 285,5, calculado 285,14; ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,11 (s, 1H), 8,08-8,12 (m, 1H), 7,69 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,34 (a, 2H), 1,52 (s, 9H)). Este producto se combinó con formamida según el Comp. 1 para producir 3-(3-nitrobencil)-1-terc-butil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ observado 327,4, calculado 327,15; ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,22 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,22 (a, 2H), 4,52 (s, 2H), 1,70 (s, 9H)). La reducción de este material se completó según el Comp. 1 para producir 3-(3-aminobencil)-1-terc-butil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ observado 297,13, calculado 297,17). El precursor reducido se acopló a isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y se purificó como se ha descrito para el Comp. 1 para producir el Comp. 4 1-(3-((1-terc-butil-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ observado 484,5, calculado 484,2; ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9,25 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,46-7,55 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,20 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 1,73 (s, 9H). ^{13}C RMN (400 MHz, DMSO): δ 29,25, 33,40, 60,74, 99,58, 116,43 (d), 116,95, 118,86, 122,13, 122,64, 124,69 (c), 129,29, 129,98 (c), 130,32, 139,60, 140,06, 141,16, 143,31, 149,70, 152,69, 152,92, 154,81, 159,12 (c)).

Ejemplo 9. 1-(4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (Comp. 5)

Se representa una estrategia sintética para el Comp. 5 en el Esquema 5 a continuación.

Esquema 5



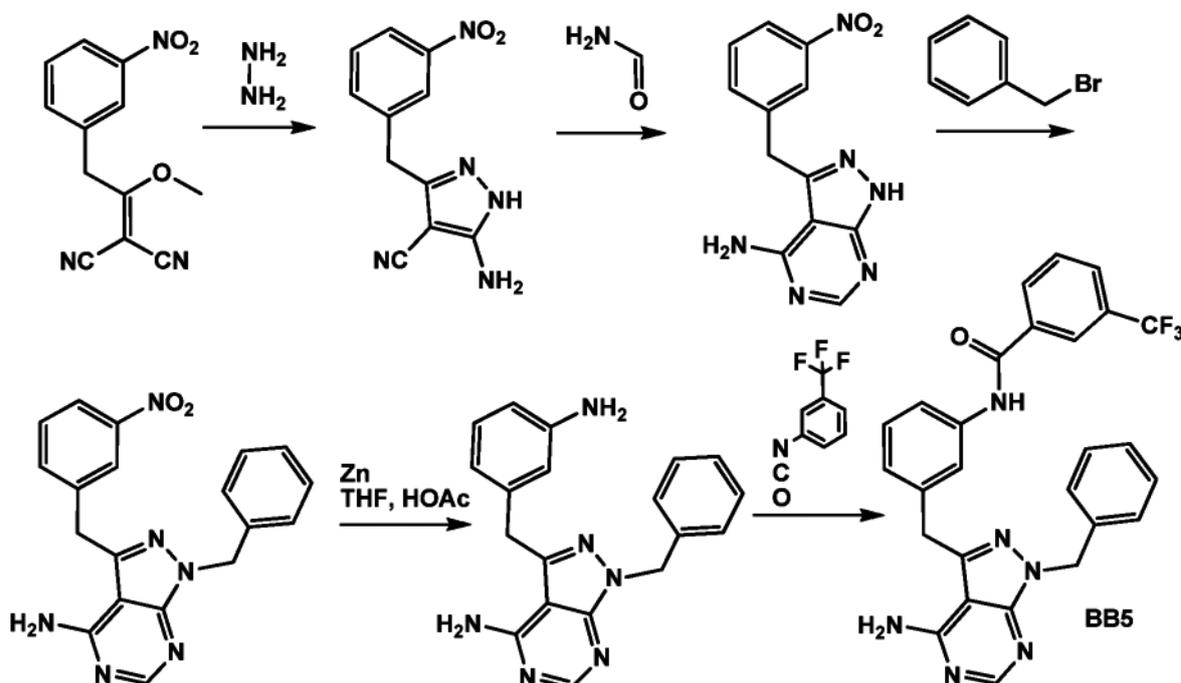
Comp. 5

Con referencia al Esquema 5, se acopló ácido 4-nitrofenil borónico (100 mg, 0,330 mmol; Sigma-Aldrich), a 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (140 mg, 0,8248 mmol; Apsel y col., 2008) a través de la reacción de Suzuki en 6 ml 1,2 metoxi etano, 1 ml de carbonato sódico saturado, 1,65 ml de EtOH, y 200 mg de tetraquis paladio unido a polímero. La reacción se agitó en una atmósfera de argón durante 12 horas a temperatura ambiente, se filtró a través de papel Whatman para retirar el paladio, se mezcló con salmuera, se extrajo en cloroformo y el producto se purificó posteriormente sobre sílice en EtOAc y se concentró al vacío. La 1-isopropil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina sólida purificada (ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 299,1, calculado 299,1; 100 mg, 0,336 mmol) se combinó con polvo de cinc, 5 ml de THF, 0,4 ml de HOAc durante 12 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se extrajo con EtOAc y se concentró al vacío para producir 3-(4-aminofenil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 269,1, calculado 269,1). A este producto reducido, se le añadieron gota a gota equivalentes molares de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (Sigma-Aldrich) en CH₂Cl₂ enfriado con hielo. La reacción avanzó hasta su finalización según como se determinó por TLC, se concentró al vacío, se suspendió de nuevo en 50:50 de H₂O-CH₃CN, y se purificó sobre una columna C18 en CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 % (gradiente al 1-100 %) para producir el Comp. **5** 1-(4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 455,2, calculado 455,2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9,48 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,60 - 7,64 (m, 1H), 7,53 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,10 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 6 Hz, 6H), 3,10 (c, J = 4 Hz, 1,5H, traza trietilamina), 1,18 (t, J = 8 Hz, 2H, traza trietilamina). ¹³C RMN (400 MHz, DMSO): δ 9,08 (traza trietilamina), 22,23, 46,20 (traza trietilamina), 49,17, 97,40, 115,45, 116,0 (d), 119,20, 122,34, 124,70(c), 126,19, 129,35, 130,00 (c), 130,40, 140,85, 141,09, 145,20, 151,70, 152,35, 153,00, 155,72, 159,41 (c)).

Ejemplo 10. N-3-((4-amino-1-bencil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (BB5)

Se representa una estrategia sintética para el Comp. **BB5** en el Esquema 6 a continuación.

Esquema 6



El reactivo 2-(1-metoxi-2-(3-nitrofenil)etilideno)malononitrilo (0,97 g; 4,0 mmol) se combinó con hidrazina (0,3 ml; 6,0 mmol; Sigma-Aldrich) en 10 ml de EtOH durante 90 minutos a temperatura ambiente. Después, la reacción se concentró al vacío, se suspendió en salmuera y se extrajo con cloroformo (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, después se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 3-(3-nitrobencil)-5-amino-1H-pirazol-4-carbonitrilo (ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 244,5, calculado 244,1). El producto se combinó con formamida (1,5 ml)

y se calentó a 160 °C durante una noche. A la reacción enfriada se le añadió H₂O y el precipitado se filtró y se secó para proporcionar 3-(3-nitrobencil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 271,4, calculado 271,1). Después, este sólido recuperado (50 mg, 0,19 mmol) se añadió a una solución que contenía bromuro de bencilo (0,1 ml, 0,28 mmol), K₂CO₃ (0,125 g), DMF (1,0 ml). La mezcla de reacción se purgó con argón y se agitó durante una noche a 80 °C. La reacción se filtró para retirar K₂CO₃ sólido, y el filtrado se combinó con salmuera y el producto orgánico se extrajo en CH₂Cl₂ (3 x 50 ml) para proporcionar 3-(3-nitrobencil)-1-bencil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 361,4, calculado 361,1). Después, este intermedio precipitado se mezcló con exceso de polvo de cinc, 5 ml de THF, 0,4 ml de HOAc durante 12 horas en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después, la reacción se filtró a través de Celite®, se extrajo con EtOAc y se concentró al vacío para proporcionar 3-(3-aminobencil)-1-bencil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 331,5, calculado 331,2). A este precursor reducido se le añadieron gota a gota equivalentes molares de cloruro de 3-(trifluorometil)bencilo (Sigma-Aldrich) en CH₂Cl₂ enfriado con hielo. La reacción avanzó hasta su finalización según como se determinó por TLC, se concentró al vacío, se suspendió de nuevo en 50:50 de H₂O-CH₃CN, y se purificó sobre una columna C₁₈ en CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 % (gradiente al 1-100 %) para producir el Comp. **BB5** final *N*-(3-((4-amino-1-bencil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 503,4, calculado 503,2).

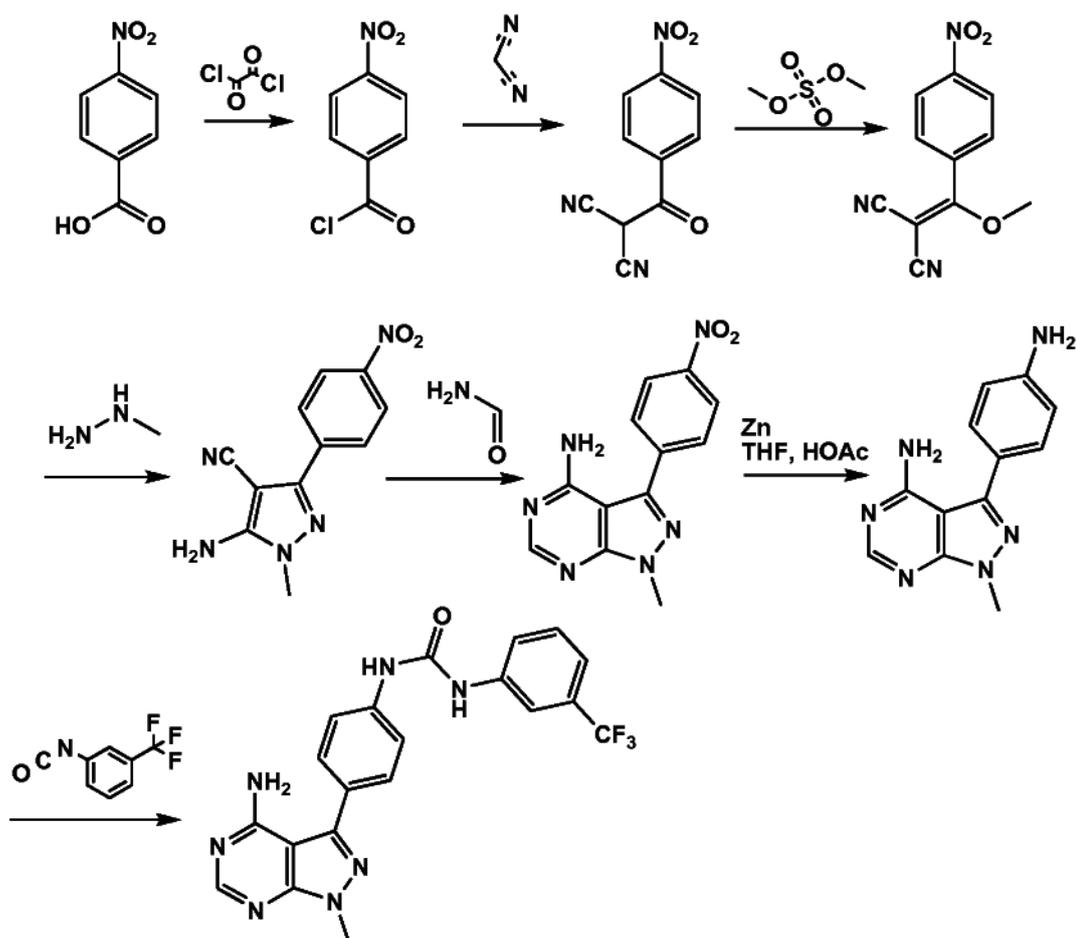
Ejemplo 11. 1-(3-((4-amino-1-bencil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (BB6)

A 3-(3-aminobencil)-1-bencil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina se le añadieron gota a gota equivalentes molares de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (Sigma-Aldrich) en CH₂Cl₂ enfriado con hielo. La reacción avanzó hasta su finalización según como se determinó por TLC, se concentró al vacío, se suspendió de nuevo en 50:50 de H₂O-CH₃CN, y se purificó sobre una columna C₁₈ en CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 % (gradiente al 1-100 %) para producir el Comp. **BB6** final 1-(3-((4-amino-1-bencil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)metil)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 518,4, calculado 518,2).

Ejemplo 12. 1-(4-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)fenil)-3-(3-(trifluorometil) fenil)urea (AD59)

Se representa una estrategia sintética para el Comp. **AD59** en el Esquema 7 a continuación.

Esquema 7



Se combinó ácido 4-nitrobenzoico (5 g, 29,9 mmol; Sigma-Aldrich) con cloruro de oxalilo (13,1 ml, 149,5) y DMF (0,1 ml) en 50 ml de diclorometano y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente para producir una solución de color amarillo claro. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se lavó dos veces con diclorometano para producir un sólido de color amarillo brillante. El sólido se disolvió en THF seco y se añadió gota a gota a un matraz de fondo redondo que contenía una solución enfriada de malononitrilo (2,96 g, 44,9 mmol) y NaH (8,45 g de una emulsión en aceite al 60 %; 95,7 mmol) en THF. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se dejó durante 2 horas. Después, se añadieron 25 ml de HCl 2 N y 50 ml de salmuera y la capa orgánica se extrajo 3 veces usando EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Este sólido de color pardo se disolvió en 50 ml de H₂O/dioxano (1:8), NaHCO₃ (20,1 g, 239 mmol), y sulfato de dimetilo (14,2 ml, 150 mmol). La solución se calentó a 80 °C durante cuatro horas. Después de enfriar y añadir salmuera, y la capa orgánica se extrajo tres veces usando EtOAc. Los extractos combinados se secaron, se concentraron al vacío y se purificaron sobre sílice en EtOAc-hexanos (gradiente al 50-100 %). El sólido de color amarillo puro, que contenía 2-(metoxi(4-nitrofenil)metileno) malononitrilo (100 mg, 0,436 mmol) se añadió gota a gota a monometilhidrazina (20,1 mg, 0,436 mmol) en THF enfriado con hielo. Después de 2 horas, la reacción se completó según se determinó por TLC, dando 5-amino-1-metil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 243,9, calculado 244,1), que se concentró al vacío, se suspendió en 2 ml de formamida y se calentó a 165 °C durante 12 horas. Después, la solución se enfrió, se añadieron 8 ml de H₂O, y un sólido de color pardo se recogió por filtración. La 1-metil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina sólida purificada (ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 270,9, calculado 271,1; 60 mg, 0,222 mmol) se combinó con polvo de cinc (0,4 g), 10 ml de THF, 0,25 ml de HOAc durante 12 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se extrajo con EtOAc y se concentró al vacío para producir 3-(4-aminofenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 241,0, calculado 241,1). A este producto reducido se le añadieron gota a gota equivalentes molares de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (Sigma-Aldrich) en CH₂Cl₂ enfriado con hielo. La reacción avanzó hasta su finalización según como se determinó por TLC, se concentró al vacío, se suspendió de nuevo en 50:50 de H₂O-CH₃CN, y se purificó sobre una columna C18 en CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 % (gradiente al 1-100 %) para proporcionar el Comp. **AD59** 1-(4-(4-amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-

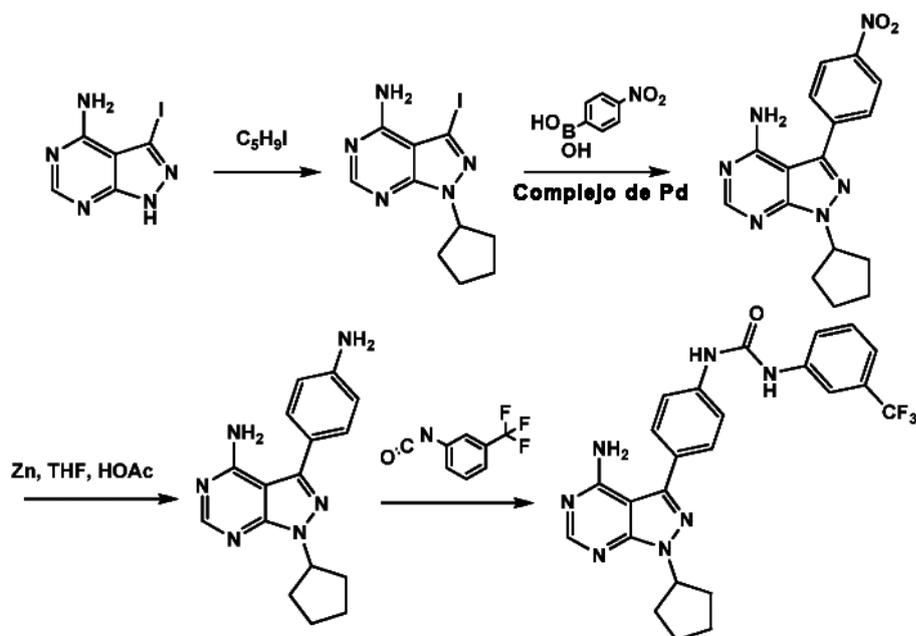
il)fenil)-3-(3-(trifluorometil) fenil)urea (ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 428,0, calculado 428,1).

Ejemplo 13. 1-(4-(4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (AD60)

5

Se representa una estrategia sintética para el Comp. **AD60** en el Esquema 8 a continuación.

Esquema 8



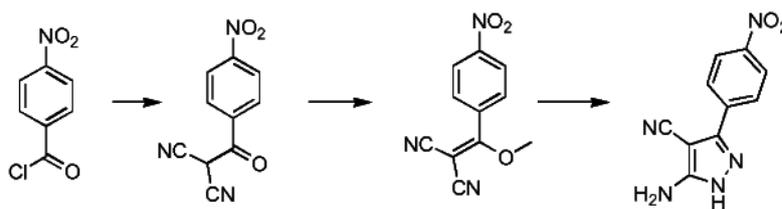
10

El reactivo 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina) (0,5 g; 1,9 mmol; Apsel y col., 2008, *Id.*) se combinó con yoduro de ciclopentilo (0,24 ml; 2,1 mmol), 1,06 g de K₂CO₃, en 20 ml de DMF y se calentó a 45 °C en una atmósfera de argón durante 2 horas. La reacción se filtró para retirar el K₂CO₃ sólido, y el filtrado se combinó con salmuera y el
 15 producto orgánico se extrajo en CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/Cloroformo; 5:95) para proporcionar 1-ciclopentil-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 330,0, calculado 330,0). Se acopló ácido 4-nitrofenil borónico (190 mg, 1,1 mmol; Sigma-Aldrich), a 1-ciclopentil-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (150 mg, 0,456 mmol) a través de la reacción de Suzuki en 6 ml 1,2 metoxi etano, 1 ml de carbonato sódico saturado, 1,65 ml de EtOH, y 200 mg de tetraquis paladio unido a polímero. La reacción se agitó en una atmósfera de argón durante
 20 12 horas a temperatura ambiente, se filtró a través de papel Whatman para retirar el paladio, se mezcló con salmuera, se extrajo en cloroformo y el producto se purificó posteriormente sobre sílice en EtOAc y se concentró al vacío. La 1-ciclopentil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina sólida purificada (ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 325,0, calculado 325,1; 100 mg, 0,31 mmol) se combinó con polvo de cinc (605 mg, 9,25 mmol), 10 ml de THF, 0,35 ml de HOAc durante 12 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La reacción se filtró a
 25 través de Celite®, se extrajo con EtOAc y se concentró al vacío para producir 3-(4-aminofenil)-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 295,0, calculado 295,2). A este producto reducido se le añadieron gota a gota equivalentes molares de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (Sigma-Aldrich) en CH₂Cl₂ enfriado con hielo. La reacción avanzó hasta su finalización según como se determinó por TLC, se concentró al vacío, se suspendió de nuevo en 50:50 H₂O-CH₃CN, y se purificó sobre una columna C18 en CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 % (gradiente al 1-100 %) para producir AD60 1-(4-(4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 428,2, calculado 428,0).

Ejemplo 14. 1-(4-(4-amino-1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (AD64)

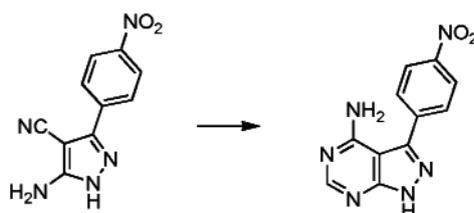
35

Etapa 1



5-amino-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo. Un matraz enfriado con hielo de 1000 ml se enfrió previamente en un baño de hielo-agua, en el que una solución de malononitrilo (10,2 g, 0,154 mol) se mezcló en una suspensión de hidruro sódico (6,72 g, 0,28 mol) en THF (100 ml). A esta mezcla se le añadió lentamente cloruro de 4-nitrobenzoilo (26 g, 0,14 mol; Sigma-Aldrich). Después de 20 minutos, la reacción se retiró del baño de hielo-agua y se dejó en agitación durante 2 horas. Después, se añadió sulfato de dimetilo (16 ml, 0,168 mol) con una jeringa. El recipiente de reacción se puso en un baño de aceite a 90 °C y casi inmediatamente después comenzó a formarse un sólido de color amarillo. La reacción se dejó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se retiró del baño de aceite y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, se añadió hidrazina (7,5 ml, 0,154 mol), y la reacción se dejó en agitación durante 60 minutos. Se añadieron 200 ml de salmuera y 100 ml de HCl 2 N y se separaron de la capa orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces adicionales con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío para producir un sólido de color amarillo brillante. El sólido se suspendió en 100 ml de EtOH, se calentó a reflujo durante 30 minutos, y el sólido insoluble se recogió por filtración, se lavó con temperatura ambiente EtOH y se secó para producir 5-amino-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (9,1 g, rendimiento del 28 %).

Etapa 2

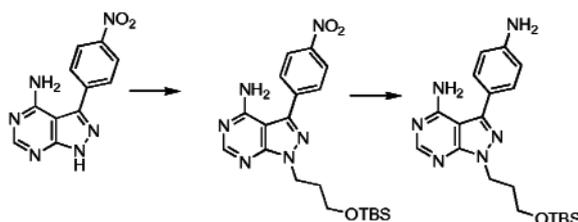


20

3-(4-nitrofenil)-1H-pirazo[3,4-d]pirimidin-4-amina. Una solución de formamida (30 ml) y 5-amino-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (7,25 g, 32 mmol) se calentó a 160 °C durante una noche en una atmósfera de argón. La reacción se enfrió y se añadieron 25 ml de H₂O. El sólido resultante se recuperó por filtración y se aclaró con H₂O frío para proporcionar 3-(4-nitrofenil)-1H-pirazo[3,4-d]pirimidin-4-amina (5,9 g, rendimiento del 72 %). ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 257,5, calculado 257,2.

25

Etapa 3



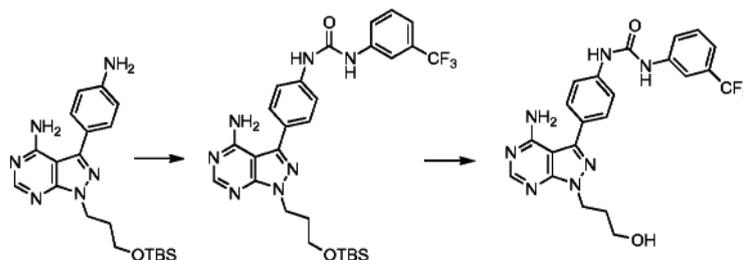
30

3-(4-amino-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-1-ol 3-(-t-butildimetilsililoxi)-protegido. Una solución de 3-(4-nitrofenil)-1H-pirazo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,5 g, 1,95 mmol) y K₂CO₃ (1,08 g, 7,8 mmol) en DMF (20 ml) se llevó a 80 °C en una atmósfera de argón. Se añadió bromuro de 3-(-t-butildimetilsililoxi)propilo (0,54 ml, 2,34 mmol) con una jeringa. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío, pero no a sequedad. Se añadieron 14 ml de citrato sódico 0,1 causando la formación de un sólido de color naranja, que se recogió por filtración para proporcionar 3-(4-amino-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-1-ol TBS-protegido (0,79 g, rendimiento del 94 %). ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 429,6, calculado 429,6.

40

El sólido de color naranja (400 mg, 0,93 mmol) se combinó con polvo de cinc (1,8 g, 28 mmol), 10 ml de THF, y 1 ml de HOAc durante 12 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se extrajo con EtOAc y se concentró al vacío para proporcionar 3-(4-amino-3-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-1-ol TBS-protégido. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ observado 399,7, calculado 399,6).

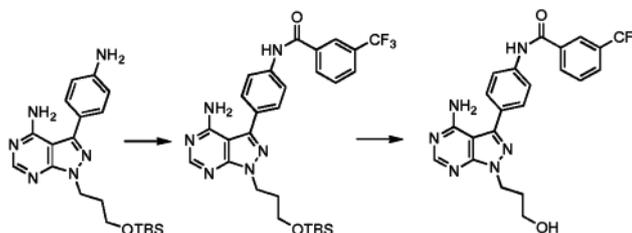
Etapa 4



10

Una solución de 3-(4-amino-3-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-1-ol TBS-protégido (0,2 g, 0,51 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua. A ésta se le añadió gota a gota isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (0,072 ml, 0,5 mmol) diluido en CH_2Cl_2 (5 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 12 horas. La formación del intermedio urea se determinó por TLC y LC-MS (ESI-MS m/z $[M+H]^+$ observado 586,8, calculado 587,7). Después, a la mezcla de reacción se le añadió HCl 2 N (3 ml). Después de 1 hora, se añadió agua (25 ml), y las fases orgánicas se extrajeron (2 x 50 ml de CH_2Cl_2). Las fases orgánicas se concentraron al vacío y se purificaron usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc, 100 %) para proporcionar el compuesto final **AD64**. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ observado 472,6, calculado 472,4.

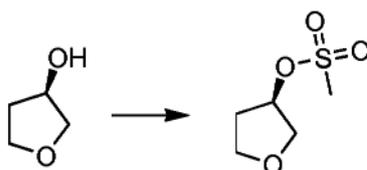
20 **Ejemplo 15: N-(4-(4-amino-1-(3-hidroxipropil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (AD65)**



25 Una solución de 3-(4-amino-3-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propan-1-ol TBS-protégido (0,2 g, 0,51 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua. A ésta se le añadió gota a gota cloruro de 3-(trifluorometil)benzoílo (0,074 ml, 0,5 mmol; Sigma-Aldrich) diluido en CH_2Cl_2 (5 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 3 horas. La formación del intermedio benzamida se determinó por TLC y LC-MS (ESI-MS m/z $[M+H]^+$ observado 571,7, calculado 571,2). Posteriormente, a la mezcla de reacción se le añadió directamente HCl 2 N (3 ml) y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua (25 ml), y las fases orgánicas se extrajeron (2 x CH_2Cl_2). Las fases orgánicas se concentraron al vacío y se purificaron usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc, 100 %) para proporcionar el compuesto final **AD65**. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ observado 457,6, calculado 457,2.

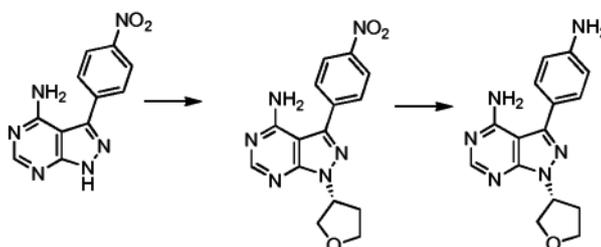
35 **Ejemplo 16. 1-(4-(4-amino-1-((S)-tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (AD66)**

Etapa 1



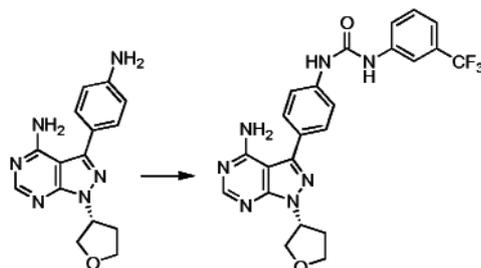
Metanosulfonato de (*R*)-tetrahidrofurano-3-ilo. Una solución de (*R*)-tetrahidrofurano-3-ol (1,1 g, 12,5 mmol) y trietilamina (13,6 ml, 97,5 mmol) en CH₂Cl₂ se enfrió en un baño de hielo-agua. A ésta se le añadió gota a gota 5 cloruro de metanosulfonylo (3,0 ml, 39 mmol) diluido en CH₂Cl₂ (10 ml). La reacción se dejó en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua, y las fases orgánicas se extrajeron en CH₂Cl₂ (3 x 50 ml), que posteriormente se secaron sobre sílice y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente EtOAc al 50 %:Hexanos a EtOAc al 100 %) para proporcionar metanosulfonato de (*R*)-tetrahidrofurano-3-ilo (0,97 g, aceite de color pardo, rendimiento del 47 %).

10

Etapa 2

15 **3-(4-aminofenil)-1-((*S*)-tetrahidrofurano-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina.** Una solución de 3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (0,5 g, 1,95 mmol), K₂CO₃ (1,08 g, 7,8 mmol) y metanosulfonato de (*R*)-tetrahidrofurano-3-ilo (0,389 g, 2,34 mmol) en DMF (20 ml) se llevó a 80 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 3 horas, después se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, pero no a sequedad. Se añadieron 20 ml de citrato sódico 0,1 causando la formación de un sólido, que se 20 recogió por filtración para proporcionar 1-((*S*)-tetrahidrofurano-3-il)-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ observado 327,6, calculado 327,3,

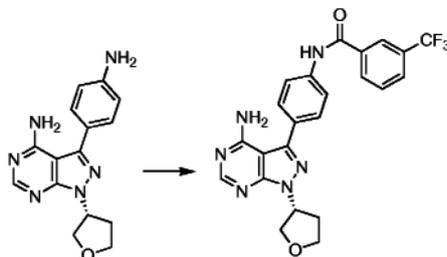
El sólido resultante (250 mg, 0,77 mmol) se combinó con polvo de cinc (1,5 g, 23 mmol), 30 ml de THF, y 0,9 ml de HOAc durante 12 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Después, la mezcla de reacción se filtró 25 a través de Celite® y se concentró al vacío para proporcionar 3-(4-aminofenil)-1-((*S*)-tetrahidrofurano-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ observado 297,2, calculado 297,1).

Etapa 3

30

Una solución de 3-(4-aminofenil)-1-((*S*)-tetrahidrofurano-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (0,1 g, 0,34 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua. A ésta se le añadió gota a gota isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (0,047 ml, 0,34 mmol) diluido en CH₂Cl₂ (5 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura 35 ambiente y se dejó en agitación durante 12 horas. La finalización de la reacción se determinó por TLC y LC-MS. La mezcla de reacción se filtró, se secó sobre sílice y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente EtOAc al 50 %:Hexanos a EtOAc al 100 %) para proporcionar el compuesto final **AD66**. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ observado 484,4, calculado 484,2.

Ejemplo 17. N-(4-(4-amino-1-((S)-tetrahydrofurano-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (AD67)

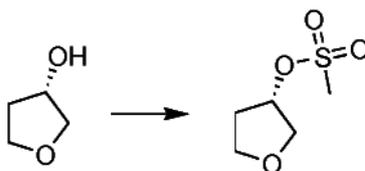


5

Una solución de 3-(4-aminofenil)-1-((S)-tetrahydrofurano-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,1 g, 0,34 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua. A ésta se le añadió gota a gota cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo (0,050 ml, 0,34 mmol) diluido en CH₂Cl₂ (5 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 12 horas. La reacción avanzó hasta su finalización según como se determinó por TLC y LC-MS, se concentró al vacío, se suspendió de nuevo en 50:50 H₂O-CH₃CN, y se purificó sobre una columna C18 en CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 % (gradiente al 1-100 %) para proporcionar **AD67**. ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 469,4, calculado 469,2.

15 Ejemplo 18. N-(4-(4-amino-1-((R)-tetrahydrofurano-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (AD68)

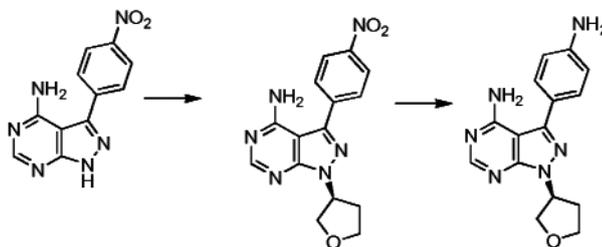
Etapa 1



20

Metanosulfonato de (S)-tetrahydrofurano-3-ilo. Una solución de (S)-tetrahydrofurano-3-ol (1,0 g, 11 mmol) y trietilamina (9,4 ml, 86 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua. A ésta se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonylo (3,0 ml, 39 mmol) diluido en CH₂Cl₂ (10 ml). La reacción se dejó en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua, y las fases orgánicas se extrajeron en CH₂Cl₂ (3 x 50 ml), que posteriormente se secaron sobre sílice y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente EtOAc al 50%:Hexanos a EtOAc al 100 %) para proporcionar metanosulfonato de (S)-tetrahydrofurano-3-ilo (1,52 g, aceite de color pardo, rendimiento del 83 %).

30 *Etapa 2*

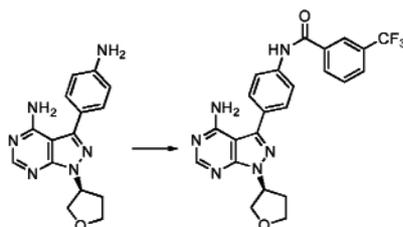


3-(4-aminofenil)-1-((R)-tetrahydrofurano-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina. Una solución de 3-(4-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,5 g, 1,95 mmol), K₂CO₃ (1,08 g, 7,8 mmol) y metanosulfonato de (S)-tetrahydrofurano-3-ilo (0,389 g, 2,34 mmol) en DMF (20 ml) se llevó a 80 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 3 horas, después se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, pero no a sequedad. Se añadieron 20 ml de citrato sódico 0,1 causando la formación de un sólido, que se recogió por filtración para proporcionar 1-((R)-tetrahydrofurano-3-il)-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-

amina. ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 327,6, calculado 327,3.

El sólido resultante (250 mg, 0,77 mmol) se combinó con polvo de cinc (1,5 g, 23 mmol), 30 ml de THF, y 0,9 ml de HOAc durante 12 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío para proporcionar 3-(4-aminofenil)-1-((R)-tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina. ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 297,5, calculado 297,1).

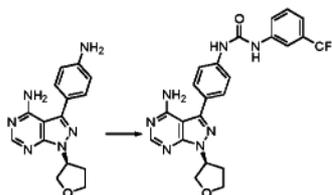
Etapa 3



10

Una solución de 3-(4-aminofenil)-1-((R)-tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,075 g, 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua. A ésta se le añadió gota a gota cloruro de 3-(trifluorometil)benzoílo (0,035 ml, 0,25 mmol) diluido en CH₂Cl₂ (5 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 12 horas. La reacción avanzó hasta su finalización según como se determinó por TLC y LC-MS, se concentró al vacío, se suspendió de nuevo en 50:50 H₂O-CH₃CN, y se purificó sobre una columna C18 en CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 % (gradiente al 1-100 %) para proporcionar **AD68**. ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 469,4, calculado 469,2.

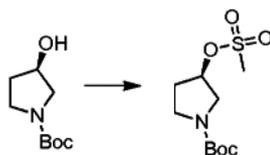
20 **Ejemplo 19. 1-(4-(4-amino-1-((R)-tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (AD69)**



25 Una solución de 3-(4-aminofenil)-1-((R)-tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,075 g, 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua. A ésta se le añadió gota a gota isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (0,035 ml, 0,25 mmol) diluido en CH₂Cl₂ (5 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 12 horas. La reacción avanzó hasta su finalización según como se determinó por TLC y LC-MS, se concentró al vacío, se suspendió de nuevo en 50:50 H₂O-CH₃CN, y se purificó sobre una columna C18 en CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 % (gradiente al 1-100 %) para proporcionar **AD69**. ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 484,4, calculado 484,4.

35 **Ejemplo 20. N-(4-(4-amino-1-((S)-pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (AD070)**

Etapa 1

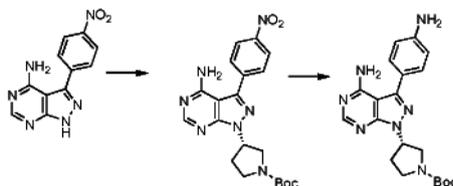


40 **Metanosulfonato de (R)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilo.** Una solución de 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (1,0 g, 5,3 mmol) y trietilamina (2,77 ml, 20 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua. A ésta se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,15 ml, 15 mmol) diluido en CH₂Cl₂ (10 ml). La

reacción se dejó en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua, y las fases orgánicas se extrajeron en CH₂Cl₂ (3 x 50 ml), que posteriormente se secaron sobre sílice y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente EtOAc al 50 %:Hexanos a EtOAc al 100 %) para proporcionar metanosulfonato de (*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-3-ilo (1,53 g, aceite de color pardo, rendimiento del 100 %).

5

Etapa 2

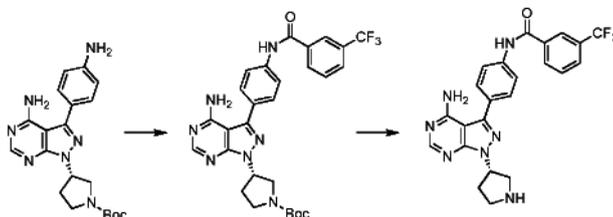


- 10 **3-(4-amino-3-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo.** Una solución de 3-(4-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,5 g, 1,95 mmol), K₂CO₃ (1,08 g, 7,8 mmol) y metanosulfonato de (*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-3-ilo (0,62 g, 2,34 mmol) en DMF (20 ml) se llevó a 80 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 6 horas, después se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, pero no a sequedad. Se añadieron 20 ml de citrato sódico 0,1 causando la formación
- 15 de un sólido, que se recogió por filtración para proporcionar 3-(4-amino-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (0,43 g, rendimiento del 52 %). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ observado 426,7, calculado 426,2.

El sólido resultante (330 mg, 0,78 mmol) se combinó con polvo de cinc (1,5 g, 23 mmol), 30 ml de THF, y 0,9 ml de

20 HOAc durante 12 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar 3-(4-amino-3-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ observado 396,5, calculado 396,5).

25 Etapa 3



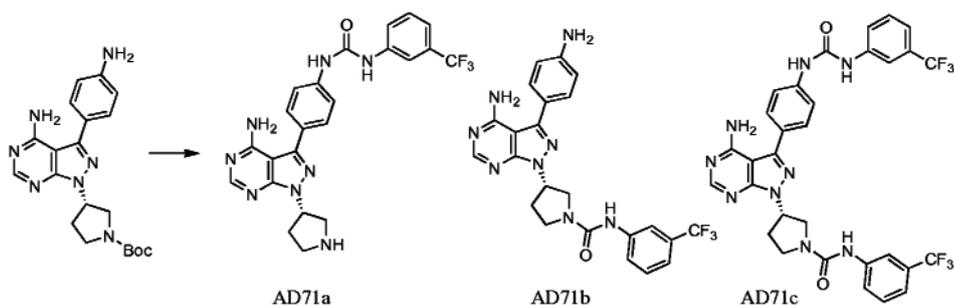
- Una solución de 3-(4-amino-3-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo
- 30 (0,075 g, 0,17 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua. A ésta se le añadió gota a gota cloruro de 3-(trifluorometil)benzoílo (0,025 ml, 0,17 mmol) diluido en CH₂Cl₂ (5 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 4 horas, produciendo el derivado de benzamida (ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ observado 568,5, calculado 568,6). La desprotección Boc se completó a través de la adición de ácido fórmico (5 ml) y a la mezcla de reacción se le añadió directamente gota a gota HCl concentrado (0,5 ml). La mezcla
- 35 de reacción se dejó en agitación durante 12 horas y después se concentró al vacío, se suspendió de nuevo en 50:50 H₂O-CH₃CN, y se purificó sobre una columna C18 en CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 % (gradiente al 1-100 %) para proporcionar **AD70**. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ observado 468,5, calculado 468,2.

Ejemplo 21a. 1-(4-(4-amino-1-((*S*)-pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (AD71a)

40

Ejemplo 21b. (*S*)-3-(4-amino-3-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-1-carboxamida (AD71b)

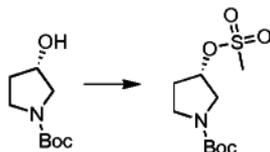
45 **Ejemplo 21c. (*S*)-3-(4-amino-3-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-1-carboxamida (AD71c)**



Una solución de 3-(4-amino-3-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (0,080 g, 0,17 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua. A ésta se le añadió gota a gota isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (0,026 ml, 0,19 mmol) diluido en CH₂Cl₂ (5 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 6 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron gota a gota directamente ácido fórmico (5 ml) y HCl concentrado (0,5 ml). Se observaron tres especies principales por LC-MS correspondientes a **AD71a**, **AD71b** y **AD71c**. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 12 horas y después se concentró al vacío, se suspendió de nuevo en 50:50 H₂O-CH₃CN, y se purificó sobre una columna C₁₈ en CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 % (gradiente al 1-100 %) para proporcionar **AD71a** (ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 483,5, calculado 483,2), **AD71b** (ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 483,5, calculado 483,2), y **AD71c** (ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 670,5, calculado 670,2).

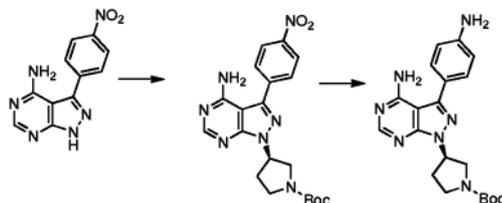
Ejemplo 22. N-(4-(4-amino-1-((*R*)-pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (AD72)

Etapa 1



Metanosulfonato (*S*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilo. Una solución de 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (1,0 g, 5,3 mmol) y trietilamina (2,77 ml, 20 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua. A ésta se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,15 ml, 15 mmol) diluido en CH₂Cl₂ (10 ml). La reacción se dejó en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua, y las fases orgánicas se extrajeron en CH₂Cl₂ (3 x 50 ml), que posteriormente se secaron sobre sílice y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente EtOAc al 50 %:Hexanos a EtOAc al 100 %) para proporcionar metanosulfonato de (*S*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilo (0,97 g, aceite de color pardo, rendimiento del 70 %).

Etapa 2

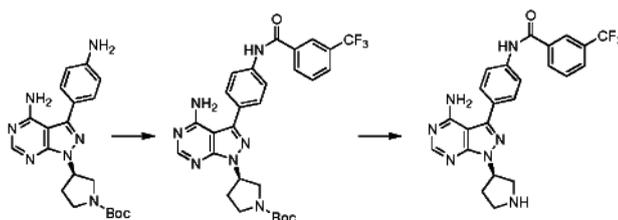


3-(4-amino-3-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo. Una solución de 3-(4-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,5 g, 1,95 mmol), K₂CO₃ (1,08 g, 7,8 mmol) y metanosulfonato de (*S*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilo (0,62 g, 2,34 mmol) en DMF (20 ml) se llevó a 80 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 horas, después se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, pero no a sequedad. Se añadieron 20 ml de citrato sódico 0,1 causando la formación de un sólido, que se recogió por filtración para proporcionar 3-(4-amino-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,38 g, rendimiento del 46 %). ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 426,5,

calculado 426,2.

El sólido resultante (300 mg, 0,70 mmol) se combinó con polvo de cinc (1,4 g, 21 mmol), 30 ml de THF, y 0,8 ml de HOAc durante 12 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío para proporcionar 3-(4-amino-3-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ observado 396,5, calculado 396,5.

Etapa 3



10

Una solución de 3-(4-amino-3-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,055 g, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua. A ésta se le añadió gota a gota cloruro de 3-(trifluorometil)benzoílo (0,021 ml, 0,14 mmol) diluido en CH₂Cl₂ (5 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 4 horas, produciendo del derivado benzamida. La desprotección Boc se completó a través de la adición de ácido fórmico (5 ml) y a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota directamente HCl concentrado (0,5 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 12 horas, después se concentró al vacío, se suspendió de nuevo en 50:50 H₂O-CH₃CN, y se purificó sobre una columna C₁₈ en CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 % (gradiente al 1-100 %) para proporcionar **AD72**, ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ observado 468,5, calculado 468,2.

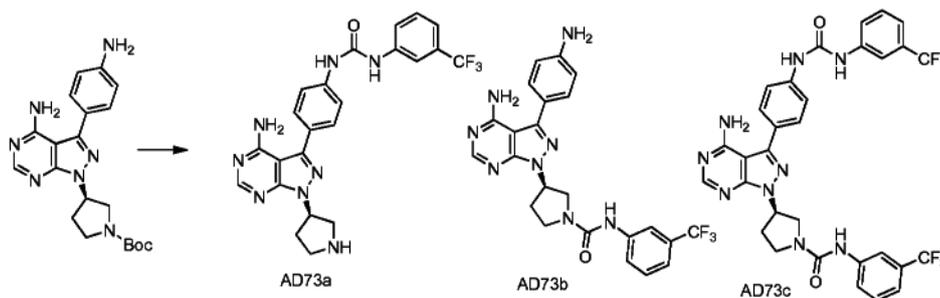
20

Ejemplo 23a. 1-(4-(4-amino-1-((*R*)-pirrolidina-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (**AD73a**)

Ejemplo 23b. (*R*)-3-(4-amino-3-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-1-carboxamida (**AD73b**)

Ejemplo 23c. (*R*)-3-(4-amino-3-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-1-carboxamida (**AD73c**)

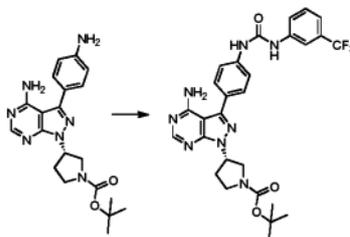
30



Una solución de 3-(4-amino-3-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,090 g, 0,23 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua. A ésta se le añadió gota a gota isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (0,032 ml, 0,23 mmol) diluido en CH₂Cl₂ (5 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 6 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron gota a gota directamente ácido fórmico (5 ml) y HCl concentrado (0,5 ml). Se observaron tres especies principales por LC-MS correspondientes a **AD73a**, **AD73b** y **AD73c**. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 12 horas, después se concentró al vacío, se suspendió de nuevo en 50:50 H₂O-CH₃CN y se purificó sobre una columna C₁₈ en CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 % (gradiente al 1-100 %) para proporcionar **AD73a** (ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ observado 483,5, calculado 483,2), **AD73b** (ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ observado 483,5, calculado 483,2), y **AD73c** (ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ observado 670,5, calculado 670,2).

40

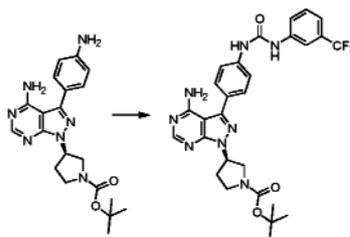
Ejemplo 24. 3-(4-amino-3-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido) fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-

1-carboxilato de (S)-terc-butilo (AD78)

- 5 Una solución de 3-(4-amino-3-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,035 g, 0,09 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua. A ésta se le añadió gota a gota isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (0,012 ml, 0,09 mmol) diluido en CH₂Cl₂ (5 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 6 horas. La reacción avanzó hasta su finalización según como se determinó por TLC y LC-MS, se concentró al vacío, se suspendió de nuevo en 50:50 H₂O-CH₃CN, y se purificó
- 10 sobre una columna C₁₈ en CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 % (gradiente al 1-100 %) para proporcionar **AD78**. ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 583,5, calculado 583,2.

Ejemplo 25. 3-(4-amino-3-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (AD79)

15



- Una solución de 3-(4-amino-3-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,100 g, 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua. A ésta se le añadió gota a gota isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (0,035 ml, 0,25 mmol) diluido en CH₂Cl₂ (5 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 6 horas. La reacción avanzó hasta su finalización según como se determinó por TLC y LC-MS, se concentró al vacío, se suspendió de nuevo en 50:50 H₂O-CH₃CN, y se purificó
- 20 sobre una columna C₁₈ en CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1 % (gradiente al 1-100 %) para proporcionar **AD79**. ESI-MS m/z [M+H]⁺ observado 583,5, calculado 583,2.

25

Ejemplo 26. Ensayos basados en células: Inhibición de Bcr-Abl y T315I Bcr-Abl.

- La capacidad de AD57 de inhibir Bcr-Abl y Bcr-Abl T315I se examinó en un ensayo basado en células. El oncogen Bcr-Abl se transdujo en células BaF3, convirtiéndolas en IL-3-independientes. "IL-3" se refiere a interleucina 3 que
- 30 en humanos se mapea en el locus del gen 5q31.1, como se conoce en la técnica. La IL-3 recombinante está disponible en el mercado. BaF3 es una línea celular hematopoyética que normalmente depende de IL-3 para su crecimiento y proliferación. Sin embargo, a través de la expresión de Bcr-Abl activada, las células se convierten a un estado independiente de IL-3. En este ensayo, la proliferación celular está relacionada directamente con la actividad de Bcr-Abl. Las células Bcr-Abl de tipo silvestre, Bcr-Abl T315I y BaF3 parental se trataron con AD57 (Comp. **5**) a
- 35 las concentraciones indicadas durante dos días. Las células BaF3 parentales, pero no las células Bcr-Abl transducidas, crecieron en presencia de IL-3 recombinante durante el transcurso de este experimento. Después del tratamiento de dos días, la proliferación celular se cuantificó usando el tinte Resazurin, que se convierte en una forma detectable de forma fluorescente únicamente al metabolizarse por células vivas.

- 40 La figura 7 A-C muestra que AD57 (Comp. **5**) inhibe igualmente el crecimiento de las células Bcr-Abl y Bcr-Abl T315I. De acuerdo con la estructura cristalina de AD57 (Comp. **5**) en complejo con Src, la capacidad de AD57 (Comp. **5**) de inhibir igualmente Bcr-Abl WT y T315I está mediada probablemente a través de su única capacidad de reconocer la conformación *DFG-out* de la quinasa, pero de manera que haga al fármaco insensible a mutaciones en la posición Thr315. Particularmente, los efectos de AD57 (Comp. **5**) en Bcr-Abl WT y T315I difieren con respecto a Imatinib, que
- 45 inhibe de forma eficaz Bcr-Abl, pero no el mutante T315I. Este resultado sugiere que AD57 (Comp. **5**) será eficaz en

la inhibición del crecimiento de células de cáncer que dependen de Bcr-Abl, y no se hará ineficaz por la aparición de clones resistentes a fármacos, incluyendo el mutante Bcr-Abl T315I altamente prevalente. Los cánceres que se han tratado por Imatinib incluyen CML, tumores estromales gastrointestinales, síndrome hipereosinófilo, y leucemia linfoblástica aguda Ph-positiva. La resistencia a Imatinib en estos cánceres se ha vinculado con mutaciones en la posición que está análoga a T315I, incluyendo T670I en c-Kit (SEQ ID NO: 3) y T674I en PDGFR (SEQ ID NO: 10). Dado que AD57 (Comp. 5) inhibe Bcr-Abl T315I, es posible que el inhibidor sea eficaz contra Bcr-Abl, c-Kit, PDGFR, y sus formas resistentes a Imatinib en estos cánceres.

Es posible inhibir el crecimiento de células BaF3 transducidas con Bcr-Abl a través de una toxicidad mediada por inhibición no específica. Por lo tanto, también se han medido los efectos de los inhibidores en el crecimiento de células BaF3 parentales. AD57 (Comp. 5) inhibe preferiblemente células BaF3 Bcr-Abl-transformadas, pero no células BaF3 parentales (comparando especialmente el crecimiento de las células en inhibidor 1 mM). Esto sugiere que la diana principal de AD57 (Comp. 5) en las células BaF3-Bcr-Abl es de hecho Bcr-Abl. Este resultado también sugiere que los efectos de AD57 (Comp. 5) en las células BaF3 Bcr-Abl-transducidas no están mediados a través de un mecanismo generalmente tóxico.

Ejemplo 27. Desarrollo de un aglomerante *DFG-out* para c-Src.

Se aplicó un procedimiento promovido por Liu, Gray, y col., por lo que los inhibidores de quinasa de tipo II (*DFG-out*) pueden crearse fusionando un elemento de unión denominado bisagra de un inhibidor de quinasa tipo I a un elemento capaz de unirse en el bolsillo creado por el movimiento DFG característico en las estructuras unidas a un inhibidor de tipo II (Liu y Gray, 2006, *Id.*; Okram y col., 2006, *Id.*). El elemento de unión de bisagra de la pirazolopirimidina PP 1 bien caracterizada se seleccionó para ese fin, dado que se ha examinado tanto a nivel estructural como funcional y se identificó en primer lugar como un inhibidor selectivo de la familia de tirosina quinasa c-Src (Hanke y col., 1996, *J Biol Chem* 271: 695-701; Liu y col., 1999, *Chem Biol* 6: 671-678; Schindler y col., 1999, *Mol Cell* 3: 639-648). Para seleccionar el elemento de unión a *DFG-out* para el diseño, las estructuras co-cristalinas de Abl, Raf y p38 se examinaron en complejo con Imatinib, BAY43-9006 y BIRB796, respectivamente; tres inhibidores de tipo II químicamente distintos con tres dianas de quinasa diferentes (Pargellis y col., 2002, *Id.*; Schindler y col., 2000, *Id.*; Wan y col., 2004, *Id.*). Cada inhibidor sigue casi la misma trayectoria en el bolsillo de sitio activo, a pesar de su singularidad química (figura 5). Una característica clave de los modos de unión observados es la interacción con una porción del segmento de activación denominado el motivo DFG y un residuo de ácido glutámico altamente conservado en la hélice αC , que están mediados por el enlazador de amida/urea y porciones hidrófobas de los inhibidores. El movimiento del residuo Asp fuera y el residuo Phe dentro (por lo tanto "*DFG-out*") por un volteo de aproximadamente 180 grados con respecto a su posición en el estado activo crea la cavidad que se carga por estos inhibidores. Las porciones extendidas de cada inhibidor son notablemente similares, y sus interacciones con la quinasa se median a través de residuos altamente conservados en el bolsillo ATP, lo que sugiere que las características generales del inhibidor pueden aplicarse a otras quinasas.

Se estableció la hipótesis de que la derivación en el anillo fenilo en PP1 con un grupo *m*-trifluorometil fenilurea crearía un inhibidor que podría acoplar el bolsillo *DFG-out*. El núcleo de pirazolopirimidina de PP1 ocupa la porción del sitio activo dentro del cual se acomoda normalmente el anillo adenosina de ATP, formando enlaces de hidrógeno claves con la estructura de la región bisagra de la quinasa (figura 1B). Un panel de moléculas se sintetizó buscando un inhibidor con una afinidad de unión ajustada (nM) para c-Src.

La modelización sugirió que la adición de un grupo metileno entre el núcleo de pirazolopirimidina y el anillo fenilo proporcionará flexibilidad en el guiado de la sustitución de *m*-trifluorometil fenilurea en el bolsillo DFG. Por lo tanto, los compuestos 1-4 se sintetizaron, en los que el grupo fenilo de PP 1 se ha reemplazado con una funcionalidad bencilo y la posición N1 del anillo pirazol se ha variado con diferentes grupos alquilo (figura 2, centro). El Comp. 5 se creó para proporcionar un enlace directo entre el núcleo de pirazolopirimidina y el fenilo derivatizado (figura 2, parte inferior). Cada molécula se preparó basándose en rutas establecidas previamente para generar pirazolopirimidinas (Bishop y col., 1999, *Id.*; Bishop y col., 1998, *Id.*; Blethrow y col., 2004, *Id.*) con la excepción de que el enlazador urea se añadió a través de la inclusión de un grupo nitro en el material de partida, que en las etapas sintéticas finales se redujo y se acopló a fenil isocianato de *m*-trifluorometilo para generar los análogos de tipo II.

55 Ejemplo 28. Inhibición de Src y Abl *in vitro*.

Para averiguar la potencia de los compuestos diseñados, se examinó su capacidad para inhibir fragmentos del dominio quinasa de c-Src y Abl que se expresaron y se purificaron de forma idéntica de bacterias en sus formas no fosforiladas. Las concentraciones inhibitorias máximas medias (CI₅₀) se midió utilizando un ensayo *in vitro* en el que la quinasa cataliza la fosforilación de un sustrato peptídico sintético en presencia de ATP 100 mM y cantidades variables del inhibidor (figura 2). A partir de este análisis, los valores de CI₅₀ para Imatinib fueron 24.370 y 11 nM para c-Src y Abl, respectivamente. Estos valores tienen gran concordancia con los valores publicados y destacan la

selectividad inherente de Imatinib para Abl con respecto a c-Src (Seeliger y col., 2007, *Id.*).

Se descubrió que el Compl. **1** inhibía c-Src con una CI_{50} de aproximadamente 6,2 μ M, mientras que un compuesto de control en el que el enlazador de urea se puso en la posición para del anillo bencilo, carecía de cualquier actividad inhibitoria detectable (datos no mostrados). En la medición de los valores de CI_{50} para **1-4**, se observó una interesante relación entre el tamaño de las sustituciones del grupo alquilo y la selectividad para c-Src y Abl (figura 2). El derivado metilo **1** era el inhibidor más débil tanto contra c-Src como Abl seguido de los compuestos isopropilo **2** y t-butilo **3** que ganaron una potencia moderada, manifestando que el derivado óptimo era la sustitución ciclopentilo **4**, con una CI_{50} de 480 nM para c-Src (figura 2). Curiosamente, aunque la mayor parte de los compuestos en este conjunto inhibió igualmente tanto c-Src como Abl, el derivado ciclopentilo mostró una selectividad reproducible hacia c-Src sobre Abl de aproximadamente 5 veces. Aunque pequeño, este grado modesto de selectividad pareció significativo en comparación con las diferencias de valor de CI_{50} aún menores entre c-Src y Abl para los compuestos **1**, **2** y **4**. El Comp. **5** era el inhibidor más potente que se identificó, con valores de CI_{50} de 25 y 41 nM para c-Src y Abl, respectivamente (figura 2). De forma interesante, la potencia de **5** se acerca a la de Imatinib para Abl, pero sin ninguna discriminación significativa contra c-Src. En este ensayo de compuestos se identificaron dos características interesantes: El Comp. **3** con selectividad inesperada para c-Src, y el Comp. **5** con potencia extremadamente alta tanto para c-Src como para Abl. Para investigar si se logró el modo de unión diseñado, se determinaron las estructuras co-cristalinas de c-Src unidas a los inhibidores **3** y **5**.

20 Ejemplo 29. Modo de unión revelado por cristalografía.

El dominio quinasa c-Src purificado en complejo con **3** y **5** produjo cristales que difractaron a 2,8 y 2,3 Ångstrom, respectivamente. Ambas estructuras se determinaron por reemplazo molecular, encontrando una única copia de c-Src en la unidad asimétrica de la forma cristalina $P2_1$ para el complejo c-Src-**3** y dos copias de c-Src en la forma cristalina $P1$ del complejo c-Src-**5**. De forma interesante, únicamente una molécula quinasa en el complejo c-Src-**5** parecía contener inhibidor. Esta característica se observó previamente en la estructura co-cristalina de c-Src con Imatinib, donde únicamente se observó una quinasa en la unidad asimétrica en un complejo farmacológico a pesar de los equivalentes molares de la proteína y el inhibidor a una concentración muy por encima de su constante de unión (Seeliger y col., 2007, *Id.*). Las estructuras de c-Src en complejo con **3** y **5** se muestran en la figura 3, con el aumento correspondiente del sitio activo.

Como se muestra, el núcleo de pirazolopirimidina para ambos inhibidores tiene su origen en el bolsillo adenosina que está revestido por la región bisagra de la quinasa. En comparación con PP1, el plano de los anillos pirazolopirimidina tanto de **3** como de **5** se desvía ligeramente con respecto el uno al otro. Como resultado de la geometría alterada, tanto **3** como **5** forman únicamente un enlace de hidrógeno sencillo al carbonilo de cadena principal de Glu339. El Comp. **3** se desplaza del hidroxilo de cadena lateral del guardián Thr338, y como resultado, no forma el enlace hidrógeno observado en PP1 o en **5** con este residuo. Tanto el grupo bencilo de **3** como el grupo fenilo en **5** se encuentran yuxtapuestos al guardián; ambos de los cuales se retuercen fuera del plano relativo al anillo pirazolopirimidina. Tanto en **3** como en **5**, la extensión urea forma el enlace hidrógeno designado con la cadena lateral de Glu310 en la hélice α C, mientras que la porción m-trifluorometil fenilo de ambos compuestos se encuentra en un bolsillo revestido por los residuos Leu317, Leu322, Val402, Met314, His384. Como resultado de la ocupación de este espacio, Asp404 y Phe405 se invierten casi 180 grados con respecto a sus posiciones en estado activo. En el complejo c-Src-**5**, el carbonilo de cadena lateral de Asp404 forma un enlace hidrógeno a la amida de cadena principal de Gly406 (figura 3B). La configuración precisa no se ha observado en estructuras cristalinas de quinastas *DFG-out*, pero se ha planteado la hipótesis de que puede producirse durante la inversión *DFG* como se reveló en simulaciones dinámicas moleculares (Levinson y col., 2006, *Id.*). De forma interesante, la configuración de la cadena lateral de ácido aspártico a través de la glicina amida es sorprendentemente similar a la estructura de una flexión beta (Fersht, 1999, Structure and Mechanism en Protein Science: a guide to enzyme catalysis and protein folding, Nueva York: W.H. Freeman y Co.). En una flexión beta clásica, una vuelta de nueve átomos a lo largo de la cadena principal separa un aceptor carbonilo de un donante amida, y con frecuencia contiene una -CH2-glicina entre los pares donante-aceptor. Aquí, la cadena lateral de Asp404 parece suministrar tanto el aceptor carbonil como el grupo -CH2- intermedio. En ambas estructuras de c-Src que se describen aquí, la configuración de la tríada *DFG* y la posición de Glu310 de hélice α C adoptan conformaciones que se desvían de los que se observó previamente en apo c-Src o la forma unida a PP1 de la enzima estrechamente relacionada HCK (Schindler y col., 1999, *Id.*; Xu y col., 1997, Nature 385: 595-602). En cambio, **3** y **5** reconocen la configuración *DFG-out* de c-Src que se acopla de forma análoga mediante Imatinib.

En su enfoque de diseño híbrido, el conjunto de inhibidores de tipo II que se desarrollaron con éxito para Abl por Liu, Gray, y col. comenzó a partir de cuatro estructuras de tipo I diferentes (Okram y col., 2006, *Id.*). Cabe destacar que cada uno de los inhibidores diseñados se ensayo frente a un panel de proteína quinasa que incluían c-Src. De manera interesante, cada variante de tipo II mostró un descenso de afinidad para c-Src con respecto a las estructuras de partida, mientras que ganaron potencia y selectividad para Abl. Aunque estos experimentos sugirieron

que es posible un procedimiento de diseño híbrido, también se alude a la eficacia restringida de los nuevos inhibidores de tipo II hacia ciertas quinasas.

Una de las diferencias más significativas entre los complejos c-Src y la estructura Abl-Imatinib se encuentra en la trayectoria del bucle P (figura 4A); la región definida por el "motivo GXGXXG" de las quinasas en el enlazador b1-b2 y que forma el estante superior del bolsillo de ATP. Particularmente, en el complejo Abl-Imatinib, el bucle P incluye firmemente el sitio de unión a fármaco en la mayor parte a través del residuo Tyr253, que se pliega sobre el borde del núcleo de pirimidina. En el complejo c-Src-Imatinib, la región ocupada por Tyr253 de Abl se deja sin ocupar, mientras que en el complejo c-Src-**3**, el grupo ciclopentilo del propio inhibidor llena este espacio. Dado que la conformación de unión total de los compuestos **1-4** es menos sensible a la influencia de sustituciones en la posición R-1 en el anillo pirazol, esta serie de inhibidores podría ser una medida fiable de acoplamiento del bolsillo Tyr253 a través del volumen estérico variable del inhibidor. De hecho, la estructura y la actividad de los compuestos **1-4** puede explicarse basándose en la función potencial de la región Tyr253 como un bolsillo de afinidad, dado que hay una relación de la actividad estructural distinta cuando este sustituyente se varía.

De forma interesante, una característica distintiva diferente entre los complejos **3**, **5** e Imatinib con c-Src se encuentra en el procedimiento de estos inhibidores hacia el bolsillo guardián (figura 4B). Particularmente, el grupo bencilo de **3** y el anillo fenilo de **5** se giran alejados de Thr338 con respecto a la porción o-metil-fenilamino de Imatinib en un orden de clasificación que refleja la afinidad relativa de los fármacos para c-Src. Esta distancia adicional desde el guardián Thr sugiere que los compuestos **1-5** pueden unirse a quinasas mutantes, tales como la quinasa Abl Thr315Ile resistente a Imatinib clínicamente pertinente (Shah y col., 2002, Cancer Cell 2: 117-125). Puede concluirse que las diferencias de energía relativas entre los estados conformacionales favorecidos y desfavorecidos de quinasas particulares pueden superarse por moléculas pequeñas.

LISTA DE SECUENCIAS

- <110> The Regents of the University of California Dar, Arvin Kevan, Shokat M.
5
<120> Inhibidores de heteroaril quinasa de anillo condensado

<130> 18062G-011310PC

10 <150> 61/106.137
<151> 16-10-2008.

<150> 61/106.453
<151> 17-10-2008.
15
<160> 12

<170> PatentIn versión 3.3

20 <210> 1
<211> 2031
<212> PRT
<213> Homo sapiens

25 <400> 1

ES 2 570 429 T3

Met Val Asp Pro Val Gly Phe Ala Glu Ala Trp Lys Ala Gln Phe Pro
 1 5 10 15

Asp Ser Glu Pro Pro Arg Met Glu Leu Arg Ser Val Gly Asp Ile Glu
 20 25 30

Gln Glu Leu Glu Arg Cys Lys Ala Ser Ile Arg Arg Leu Glu Gln Glu
 35 40 45

Val Asn Gln Glu Arg Phe Arg Met Ile Tyr Leu Gln Thr Leu Leu Ala
 50 55 60

Lys Glu Lys Lys Ser Tyr Asp Arg Gln Arg Trp Gly Phe Arg Arg Ala
 65 70 75 80

Ala Gln Ala Pro Asp Gly Ala Ser Glu Pro Arg Ala Ser Ala Ser Arg
 85 90 95

Pro Gln Pro Ala Pro Ala Asp Gly Ala Asp Pro Pro Pro Ala Glu Glu
 100 105 110

Pro Glu Ala Arg Pro Asp Gly Glu Gly Ser Pro Gly Lys Ala Arg Pro
 115 120 125

Gly Thr Ala Arg Arg Pro Gly Ala Ala Ala Ser Gly Glu Arg Asp Asp
 130 135 140

ES 2 570 429 T3

Arg Gly Pro Pro Ala Ser Val Ala Ala Leu Arg Ser Asn Phe Glu Arg
145 150 155 160

Ile Arg Lys Gly His Gly Gln Pro Gly Ala Asp Ala Glu Lys Pro Phe
165 170 175

Tyr Val Asn Val Glu Phe His His Glu Arg Gly Leu Val Lys Val Asn
180 185 190

Asp Lys Glu Val Ser Asp Arg Ile Ser Ser Leu Gly Ser Gln Ala Met
195 200 205

Gln Met Glu Arg Lys Lys Ser Gln His Gly Ala Gly Ser Ser Val Gly
210 215 220

Asp Ala Ser Arg Pro Pro Tyr Arg Gly Arg Ser Ser Glu Ser Ser Cys
225 230 235 240

Gly Val Asp Gly Asp Tyr Glu Asp Ala Glu Leu Asn Pro Arg Phe Leu
245 250 255

Lys Asp Asn Leu Ile Asp Ala Asn Gly Gly Ser Arg Pro Pro Trp Pro
260 265 270

Pro Leu Glu Tyr Gln Pro Tyr Gln Ser Ile Tyr Val Gly Gly Met Met
275 280 285

Glu Gly Glu Gly Lys Gly Pro Leu Leu Arg Ser Gln Ser Thr Ser Glu
290 295 300

Gln Glu Lys Arg Leu Thr Trp Pro Arg Arg Ser Tyr Ser Pro Arg Ser
305 310 315 320

Phe Glu Asp Cys Gly Gly Gly Tyr Thr Pro Asp Cys Ser Ser Asn Glu
325 330 335

Asn Leu Thr Ser Ser Glu Glu Asp Phe Ser Ser Gly Gln Ser Ser Arg
340 345 350

Val Ser Pro Ser Pro Thr Thr Tyr Arg Met Phe Arg Asp Lys Ser Arg
355 360 365

Ser Pro Ser Gln Asn Ser Gln Gln Ser Phe Asp Ser Ser Ser Pro Pro
370 375 380

Thr Pro Gln Cys His Lys Arg His Arg His Cys Pro Val Val Val Ser
385 390 395 400

ES 2 570 429 T3

Glu Ala Thr Ile Val Gly Val Arg Lys Thr Gly Gln Ile Trp Pro Asn
 405 410 415

Asp Gly Glu Gly Ala Phe His Gly Asp Ala Asp Gly Ser Phe Gly Thr
 420 425 430

Pro Pro Gly Tyr Gly Cys Ala Ala Asp Arg Ala Glu Glu Gln Arg Arg
 435 440 445

His Gln Asp Gly Leu Pro Tyr Ile Asp Asp Ser Pro Ser Ser Ser Pro
 450 455 460

His Leu Ser Ser Lys Gly Arg Gly Ser Arg Asp Ala Leu Val Ser Gly
 465 470 475 480

Ala Leu Glu Ser Thr Lys Ala Ser Glu Leu Asp Leu Glu Lys Gly Leu
 485 490 495

Glu Met Arg Lys Trp Val Leu Ser Gly Ile Leu Ala Ser Glu Glu Thr
 500 505 510

Tyr Leu Ser His Leu Glu Ala Leu Leu Leu Pro Met Lys Pro Leu Lys
 515 520 525

Ala Ala Ala Thr Thr Ser Gln Pro Val Leu Thr Ser Gln Gln Ile Glu
 530 535 540

Thr Ile Phe Phe Lys Val Pro Glu Leu Tyr Glu Ile His Lys Glu Phe
 545 550 555 560

Tyr Asp Gly Leu Phe Pro Arg Val Gln Gln Trp Ser His Gln Gln Arg
 565 570 575

Val Gly Asp Leu Phe Gln Lys Leu Ala Ser Gln Leu Gly Val Tyr Arg
 580 585 590

Ala Phe Val Asp Asn Tyr Gly Val Ala Met Glu Met Ala Glu Lys Cys
 595 600 605

Cys Gln Ala Asn Ala Gln Phe Ala Glu Ile Ser Glu Asn Leu Arg Ala
 610 615 620

Arg Ser Asn Lys Asp Ala Lys Asp Pro Thr Thr Lys Asn Ser Leu Glu
 625 630 635 640

Thr Leu Leu Tyr Lys Pro Val Asp Arg Val Thr Arg Ser Thr Leu Val
 645 650 655

ES 2 570 429 T3

Leu His Asp Leu Leu Lys His Thr Pro Ala Ser His Pro Asp His Pro
660 665 670

Leu Leu Gln Asp Ala Leu Arg Ile Ser Gln Asn Phe Leu Ser Ser Ile
675 680 685

Asn Glu Glu Ile Thr Pro Arg Arg Gln Ser Met Thr Val Lys Lys Gly
690 695 700

Glu His Arg Gln Leu Leu Lys Asp Ser Phe Met Val Glu Leu Val Glu
705 710 715 720

Gly Ala Arg Lys Leu Arg His Val Phe Leu Phe Thr Glu Leu Leu Leu
725 730 735

Cys Thr Lys Leu Lys Lys Gln Ser Gly Gly Lys Thr Gln Gln Tyr Asp
740 745 750

Cys Lys Trp Tyr Ile Pro Leu Thr Asp Leu Ser Phe Gln Met Val Asp
755 760 765

Glu Leu Glu Ala Val Pro Asn Ile Pro Leu Val Pro Asp Glu Glu Leu
770 775 780

Asp Ala Leu Lys Ile Lys Ile Ser Gln Ile Lys Ser Asp Ile Gln Arg
785 790 795 800

Glu Lys Arg Ala Asn Lys Gly Ser Lys Ala Thr Glu Arg Leu Lys Lys
805 810 815

Lys Leu Ser Glu Gln Glu Ser Leu Leu Leu Leu Met Ser Pro Ser Met
820 825 830

Ala Phe Arg Val His Ser Arg Asn Gly Lys Ser Tyr Thr Phe Leu Ile
835 840 845

Ser Ser Asp Tyr Glu Arg Ala Glu Trp Arg Glu Asn Ile Arg Glu Gln
850 855 860

Gln Lys Lys Cys Phe Arg Ser Phe Ser Leu Thr Ser Val Glu Leu Gln
865 870 875 880

Met Leu Thr Asn Ser Cys Val Lys Leu Gln Thr Val His Ser Ile Pro
885 890 895

Leu Thr Ile Asn Lys Glu Asp Asp Glu Ser Pro Gly Leu Tyr Gly Phe

ES 2 570 429 T3

Thr Met Lys His Lys Leu Gly Gly Gly Gln Tyr Gly Glu Val Tyr
 1145 1150 1155

Glu Gly Val Trp Lys Lys Tyr Ser Leu Thr Val Ala Val Lys Thr
 1160 1165 1170

Leu Lys Glu Asp Thr Met Glu Val Glu Glu Phe Leu Lys Glu Ala
 1175 1180 1185

Ala Val Met Lys Glu Ile Lys His Pro Asn Leu Val Gln Leu Leu
 1190 1195 1200

Gly Val Cys Thr Arg Glu Pro Pro Phe Tyr Ile Ile Thr Glu Phe
 1205 1210 1215

Met Thr Tyr Gly Asn Leu Leu Asp Tyr Leu Arg Glu Cys Asn Arg
 1220 1225 1230

Gln Glu Val Asn Ala Val Val Leu Leu Tyr Met Ala Thr Gln Ile
 1235 1240 1245

Ser Ser Ala Met Glu Tyr Leu Glu Lys Lys Asn Phe Ile His Arg
 1250 1255 1260

Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Leu Val Gly Glu Asn His Leu Val
 1265 1270 1275

Lys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ser Arg Leu Met Thr Gly Asp Thr
 1280 1285 1290

Tyr Thr Ala His Ala Gly Ala Lys Phe Pro Ile Lys Trp Thr Ala
 1295 1300 1305

Pro Glu Ser Leu Ala Tyr Asn Lys Phe Ser Ile Lys Ser Asp Val
 1310 1315 1320

Trp Ala Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Ala Thr Tyr Gly Met
 1325 1330 1335

Ser Pro Tyr Pro Gly Ile Asp Leu Ser Gln Val Tyr Glu Leu Leu
 1340 1345 1350

Glu Lys Asp Tyr Arg Met Glu Arg Pro Glu Gly Cys Pro Glu Lys
 1355 1360 1365

Val Tyr Glu Leu Met Arg Ala Cys Trp Gln Trp Asn Pro Ser Asp
 1370 1375 1380

ES 2 570 429 T3

Arg Pro Ser Phe Ala Glu Ile His Gln Ala Phe Glu Thr Met Phe
 1385 1390 1395

Gln Glu Ser Ser Ile Ser Asp Glu Val Glu Lys Glu Leu Gly Lys
 1400 1405 1410

Gln Gly Val Arg Gly Ala Val Ser Thr Leu Leu Gln Ala Pro Glu
 1415 1420 1425

Leu Pro Thr Lys Thr Arg Thr Ser Arg Arg Ala Ala Glu His Arg
 1430 1435 1440

Asp Thr Thr Asp Val Pro Glu Met Pro His Ser Lys Gly Gln Gly
 1445 1450 1455

Glu Ser Asp Pro Leu Asp His Glu Pro Ala Val Ser Pro Leu Leu
 1460 1465 1470

Pro Arg Lys Glu Arg Gly Pro Pro Glu Gly Gly Leu Asn Glu Asp
 1475 1480 1485

Glu Arg Leu Leu Pro Lys Asp Lys Lys Thr Asn Leu Phe Ser Ala
 1490 1495 1500

Leu Ile Lys Lys Lys Lys Lys Thr Ala Pro Thr Pro Pro Lys Arg
 1505 1510 1515

Ser Ser Ser Phe Arg Glu Met Asp Gly Gln Pro Glu Arg Arg Gly
 1520 1525 1530

Ala Gly Glu Glu Glu Gly Arg Asp Ile Ser Asn Gly Ala Leu Ala
 1535 1540 1545

Phe Thr Pro Leu Asp Thr Ala Asp Pro Ala Lys Ser Pro Lys Pro
 1550 1555 1560

Ser Asn Gly Ala Gly Val Pro Asn Gly Ala Leu Arg Glu Ser Gly
 1565 1570 1575

Gly Ser Gly Phe Arg Ser Pro His Leu Trp Lys Lys Ser Ser Thr
 1580 1585 1590

Leu Thr Ser Ser Arg Leu Ala Thr Gly Glu Glu Glu Gly Gly Gly
 1595 1600 1605

Ser Ser Ser Lys Arg Phe Leu Arg Ser Cys Ser Ala Ser Cys Val
 1610 1615 1620

ES 2 570 429 T3

Pro His Gly Ala Lys Asp Thr Glu Trp Arg Ser Val Thr Leu Pro
 1625 1630 1635

Arg Asp Leu Gln Ser Thr Gly Arg Gln Phe Asp Ser Ser Thr Phe
 1640 1645 1650

Gly Gly His Lys Ser Glu Lys Pro Ala Leu Pro Arg Lys Arg Ala
 1655 1660 1665

Gly Glu Asn Arg Ser Asp Gln Val Thr Arg Gly Thr Val Thr Pro
 1670 1675 1680

Pro Pro Arg Leu Val Lys Lys Asn Glu Glu Ala Ala Asp Glu Val
 1685 1690 1695

Phe Lys Asp Ile Met Glu Ser Ser Pro Gly Ser Ser Pro Pro Asn
 1700 1705 1710

Leu Thr Pro Lys Pro Leu Arg Arg Gln Val Thr Val Ala Pro Ala
 1715 1720 1725

Ser Gly Leu Pro His Lys Glu Glu Ala Trp Lys Gly Ser Ala Leu
 1730 1735 1740

Gly Thr Pro Ala Ala Ala Glu Pro Val Thr Pro Thr Ser Lys Ala
 1745 1750 1755

Gly Ser Gly Ala Pro Gly Gly Thr Ser Lys Gly Pro Ala Glu Glu
 1760 1765 1770

Ser Arg Val Arg Arg His Lys His Ser Ser Glu Ser Pro Gly Arg
 1775 1780 1785

Asp Lys Gly Lys Leu Ser Arg Leu Lys Pro Ala Pro Pro Pro Pro
 1790 1795 1800

Pro Ala Ala Ser Ala Gly Lys Ala Gly Gly Lys Pro Ser Gln Ser
 1805 1810 1815

Pro Asp Gln Glu Ala Ala Gly Glu Ala Val Leu Gly Ala Lys Thr
 1820 1825 1830

Lys Ala Thr Ser Leu Val Asp Ala Val Asn Ser Asp Ala Ala Lys
 1835 1840 1845

Pro Ser Gln Pro Gly Glu Gly Leu Lys Lys Pro Val Leu Pro Ala

ES 2 570 429 T3

1850						1855						1860			
Thr	Pro	Lys	Pro	Gln	Ser	Ala	Lys	Pro	Ser	Gly	Thr	Pro	Ile	Ser	
1865						1870					1875				
Pro	Ala	Pro	Val	Pro	Ser	Thr	Leu	Pro	Ser	Ala	Ser	Ser	Ala	Leu	
1880						1885					1890				
Ala	Gly	Asp	Gln	Pro	Ser	Ser	Thr	Ala	Phe	Ile	Pro	Leu	Ile	Ser	
1895						1900					1905				
Thr	Arg	Val	Ser	Leu	Arg	Lys	Thr	Arg	Gln	Pro	Pro	Glu	Arg	Ile	
1910						1915					1920				
Ala	Ser	Gly	Ala	Ile	Thr	Lys	Gly	Val	Val	Leu	Asp	Ser	Thr	Glu	
1925						1930					1935				
Ala	Leu	Cys	Leu	Ala	Ile	Ser	Arg	Asn	Ser	Glu	Gln	Met	Ala	Ser	
1940						1945					1950				
His	Ser	Ala	Val	Leu	Glu	Ala	Gly	Lys	Asn	Leu	Tyr	Ser	Phe	Cys	
1955						1960					1965				
Val	Ser	Tyr	Val	Asp	Ser	Ile	Gln	Gln	Met	Arg	Asn	Lys	Phe	Ala	
1970						1975					1980				
Phe	Arg	Glu	Ala	Ile	Asn	Lys	Leu	Glu	Asn	Asn	Leu	Arg	Glu	Leu	
1985						1990					1995				
Gln	Ile	Cys	Pro	Ala	Thr	Ala	Gly	Ser	Gly	Pro	Ala	Ala	Thr	Gln	
2000						2005					2010				
Asp	Phe	Ser	Lys	Leu	Leu	Ser	Ser	Val	Lys	Glu	Ile	Ser	Asp	Ile	
2015						2020					2025				
Val	Gln	Arg													
2030															

<210> 2
 <211> 533
 5 <212> PRT
 <213> Gallus gallus
 <400> 2

ES 2 570 429 T3

Leu Gly Gln Gly Cys Phe Gly Glu Val Trp Met Gly Thr Trp Asn Gly
 275 280 285

Thr Thr Arg Val Ala Ile Lys Thr Leu Lys Pro Gly Thr Met Ser Pro
 290 295 300

Glu Ala Phe Leu Gln Glu Ala Gln Val Met Lys Lys Leu Arg His Glu
 305 310 315 320

Lys Leu Val Gln Leu Tyr Ala Val Val Ser Glu Glu Pro Ile Tyr Ile
 325 330 335

Val Thr Glu Tyr Met Ser Lys Gly Ser Leu Leu Asp Phe Leu Lys Gly
 340 345 350

Glu Met Gly Lys Tyr Leu Arg Leu Pro Gln Leu Val Asp Met Ala Ala
 355 360 365

Gln Ile Ala Ser Gly Met Ala Tyr Val Glu Arg Met Asn Tyr Val His
 370 375 380

Arg Asp Leu Arg Ala Ala Asn Ile Leu Val Gly Glu Asn Leu Val Cys
 385 390 395 400

Lys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Leu Ile Glu Asp Asn Glu Tyr
 405 410 415

Thr Ala Arg Gln Gly Ala Lys Phe Pro Ile Lys Trp Thr Ala Pro Glu
 420 425 430

Ala Ala Leu Tyr Gly Arg Phe Thr Ile Lys Ser Asp Val Trp Ser Phe
 435 440 445

Gly Ile Leu Leu Thr Glu Leu Thr Thr Lys Gly Arg Val Pro Tyr Pro
 450 455 460

Gly Met Val Asn Arg Glu Val Leu Asp Gln Val Glu Arg Gly Tyr Arg
 465 470 475 480

Met Pro Cys Pro Pro Glu Cys Pro Glu Ser Leu His Asp Leu Met Cys
 485 490 495

Gln Cys Trp Arg Lys Asp Pro Glu Glu Arg Pro Thr Phe Glu Tyr Leu
 500 505 510

Gln Ala Phe Leu Glu Asp Tyr Phe Thr Ser Thr Glu Pro Gln Tyr Gln
 515 520 525

ES 2 570 429 T3

Pro Gly Glu Asn Leu
530

<210> 3
<211> 976
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3

ES 2 570 429 T3

Met Arg Gly Ala Arg Gly Ala Trp Asp Phe Leu Cys Val Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Arg Val Gln Thr Gly Ser Ser Gln Pro Ser Val Ser Pro Gly
20 25 30

Glu Pro Ser Pro Pro Ser Ile His Pro Gly Lys Ser Asp Leu Ile Val
35 40 45

Arg Val Gly Asp Glu Ile Arg Leu Leu Cys Thr Asp Pro Gly Phe Val
50 55 60

Lys Trp Thr Phe Glu Ile Leu Asp Glu Thr Asn Glu Asn Lys Gln Asn
65 70 75 80

Glu Trp Ile Thr Glu Lys Ala Glu Ala Thr Asn Thr Gly Lys Tyr Thr
85 90 95

Cys Thr Asn Lys His Gly Leu Ser Asn Ser Ile Tyr Val Phe Val Arg
100 105 110

Asp Pro Ala Lys Leu Phe Leu Val Asp Arg Ser Leu Tyr Gly Lys Glu
115 120 125

Asp Asn Asp Thr Leu Val Arg Cys Pro Leu Thr Asp Pro Glu Val Thr
130 135 140

Asn Tyr Ser Leu Lys Gly Cys Gln Gly Lys Pro Leu Pro Lys Asp Leu
145 150 155 160

Arg Phe Ile Pro Asp Pro Lys Ala Gly Ile Met Ile Lys Ser Val Lys
165 170 175

Arg Ala Tyr His Arg Leu Cys Leu His Cys Ser Val Asp Gln Glu Gly
180 185 190

Lys Ser Val Leu Ser Glu Lys Phe Ile Leu Lys Val Arg Pro Ala Phe
195 200 205

ES 2 570 429 T3

Lys Ala Val Pro Val Val Ser Val Ser Lys Ala Ser Tyr Leu Leu Arg
 210 215 220

Glu Gly Glu Glu Phe Thr Val Thr Cys Thr Ile Lys Asp Val Ser Ser
 225 230 235 240

Ser Val Tyr Ser Thr Trp Lys Arg Glu Asn Ser Gln Thr Lys Leu Gln
 245 250 255

Glu Lys Tyr Asn Ser Trp His His Gly Asp Phe Asn Tyr Glu Arg Gln
 260 265 270

Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Ala Arg Val Asn Asp Ser Gly Val Phe
 275 280 285

Met Cys Tyr Ala Asn Asn Thr Phe Gly Ser Ala Asn Val Thr Thr Thr
 290 295 300

Leu Glu Val Val Asp Lys Gly Phe Ile Asn Ile Phe Pro Met Ile Asn
 305 310 315 320

Thr Thr Val Phe Val Asn Asp Gly Glu Asn Val Asp Leu Ile Val Glu
 325 330 335

Tyr Glu Ala Phe Pro Lys Pro Glu His Gln Gln Trp Ile Tyr Met Asn
 340 345 350

Arg Thr Phe Thr Asp Lys Trp Glu Asp Tyr Pro Lys Ser Glu Asn Glu
 355 360 365

Ser Asn Ile Arg Tyr Val Ser Glu Leu His Leu Thr Arg Leu Lys Gly
 370 375 380

Thr Glu Gly Gly Thr Tyr Thr Phe Leu Val Ser Asn Ser Asp Val Asn
 385 390 395 400

Ala Ala Ile Ala Phe Asn Val Tyr Val Asn Thr Lys Pro Glu Ile Leu
 405 410 415

Thr Tyr Asp Arg Leu Val Asn Gly Met Leu Gln Cys Val Ala Ala Gly
 420 425 430

Phe Pro Glu Pro Thr Ile Asp Trp Tyr Phe Cys Pro Gly Thr Glu Gln
 435 440 445

Arg Cys Ser Ala Ser Val Leu Pro Val Asp Val Gln Thr Leu Asn Ser
 450 455 460

ES 2 570 429 T3

Ser Gly Pro Pro Phe Gly Lys Leu Val Val Gln Ser Ser Ile Asp Ser
465 470 475 480

Ser Ala Phe Lys His Asn Gly Thr Val Glu Cys Lys Ala Tyr Asn Asp
485 490 495

Val Gly Lys Thr Ser Ala Tyr Phe Asn Phe Ala Phe Lys Gly Asn Asn
500 505 510

Lys Glu Gln Ile His Pro His Thr Leu Phe Thr Pro Leu Leu Ile Gly
515 520 525

Phe Val Ile Val Ala Gly Met Met Cys Ile Ile Val Met Ile Leu Thr
530 535 540

Tyr Lys Tyr Leu Gln Lys Pro Met Tyr Glu Val Gln Trp Lys Val Val
545 550 555 560

Glu Glu Ile Asn Gly Asn Asn Tyr Val Tyr Ile Asp Pro Thr Gln Leu
565 570 575

Pro Tyr Asp His Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asn Arg Leu Ser Phe Gly
580 585 590

Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala
595 600 605

Tyr Gly Leu Ile Lys Ser Asp Ala Ala Met Thr Val Ala Val Lys Met
610 615 620

Leu Lys Pro Ser Ala His Leu Thr Glu Arg Glu Ala Leu Met Ser Glu
625 630 635 640

Leu Lys Val Leu Ser Tyr Leu Gly Asn His Met Asn Ile Val Asn Leu
645 650 655

Leu Gly Ala Cys Thr Ile Gly Gly Pro Thr Leu Val Ile Thr Glu Tyr
660 665 670

Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Phe Leu Arg Arg Lys Arg Asp Ser
675 680 685

Phe Ile Cys Ser Lys Gln Glu Asp His Ala Glu Ala Ala Leu Tyr Lys
690 695 700

Asn Leu Leu His Ser Lys Glu Ser Ser Cys Ser Asp Ser Thr Asn Glu

ES 2 570 429 T3

Gly Ser Thr Ala Ser Ser Ser Gln Pro Leu Leu Val His Asp Asp Val
965 970 975

- <210> 4
- <211> 286
- 5 <212> PRT
- <213> Gallus gallus

- <400> 4

ES 2 570 429 T3

Gly His Met Gln Thr Gln Gly Leu Ala Lys Asp Ala Trp Glu Ile Pro
 1 5 10 15
 Arg Glu Ser Leu Arg Leu Glu Val Lys Leu Gly Gln Gly Cys Phe Gly
 20 25 30
 Glu Val Trp Met Gly Thr Trp Asn Gly Thr Thr Arg Val Ala Ile Lys
 35 40 45
 Thr Leu Lys Pro Gly Thr Met Ser Pro Glu Ala Phe Leu Gln Glu Ala
 50 55 60
 Gln Val Met Lys Lys Leu Arg His Glu Lys Leu Val Gln Leu Tyr Ala
 65 70 75 80
 Val Val Ser Glu Glu Pro Ile Tyr Ile Val Thr Glu Tyr Met Ser Lys
 85 90 95
 Gly Ser Leu Leu Asp Phe Leu Lys Gly Glu Met Gly Lys Tyr Leu Arg
 100 105 110
 Leu Pro Gln Leu Val Asp Met Ala Ala Gln Ile Ala Ser Gly Met Ala
 115 120 125
 Tyr Val Glu Arg Met Asn Tyr Val His Arg Asp Leu Arg Ala Ala Asn
 130 135 140
 Ile Leu Val Gly Glu Asn Leu Val Cys Lys Val Ala Asp Phe Gly Leu
 145 150 155 160
 Ala Arg Leu Ile Glu Asp Asn Glu Tyr Thr Ala Arg Gln Gly Ala Lys
 165 170 175
 Phe Pro Ile Lys Trp Thr Ala Pro Glu Ala Ala Leu Tyr Gly Arg Phe
 180 185 190
 Thr Ile Lys Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Ile Leu Leu Thr Glu Leu
 195 200 205

ES 2 570 429 T3

Thr Thr Lys Gly Arg Val Pro Tyr Pro Gly Met Val Asn Arg Glu Val
 210 215 220

Leu Asp Gln Val Glu Arg Gly Tyr Arg Met Pro Cys Pro Pro Glu Cys
 225 230 235 240

Pro Glu Ser Leu His Asp Leu Met Cys Gln Cys Trp Arg Lys Asp Pro
 245 250 255

Glu Glu Arg Pro Thr Phe Glu Tyr Leu Gln Ala Phe Leu Glu Asp Tyr
 260 265 270

Phe Thr Ser Thr Glu Pro Gln Tyr Gln Pro Gly Glu Asn Leu
 275 280 285

<210> 5

<211> 293

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 5

ES 2 570 429 T3

Gly Ala Met Asp Pro Ser Ser Pro Asn Tyr Asp Lys Trp Glu Met Glu
 1 5 10 15
 Arg Thr Asp Ile Thr Met Lys His Lys Leu Gly Gly Gly Gln Tyr Gly
 20 25 30
 Glu Val Tyr Glu Gly Val Trp Lys Lys Tyr Ser Leu Thr Val Ala Val
 35 40 45
 Lys Thr Leu Lys Glu Asp Thr Met Glu Val Glu Glu Phe Leu Lys Glu
 50 55 60
 Ala Ala Val Met Lys Glu Ile Lys His Pro Asn Leu Val Gln Leu Leu
 65 70 75 80
 Gly Val Cys Thr Arg Glu Pro Pro Phe Tyr Ile Ile Thr Glu Phe Met
 85 90 95
 Thr Tyr Gly Asn Leu Leu Asp Tyr Leu Arg Glu Cys Asn Arg Gln Glu
 100 105 110
 Val Ser Ala Val Val Leu Leu Tyr Met Ala Thr Gln Ile Ser Ser Ala
 115 120 125
 Met Glu Tyr Leu Glu Lys Lys Asn Phe Ile His Arg Asp Leu Ala Ala
 130 135 140

ES 2 570 429 T3

Arg Asn Cys Leu Val Gly Glu Asn His Leu Val Lys Val Ala Asp Phe
 145 150 155 160

Gly Leu Ser Arg Leu Met Thr Gly Asp Thr Tyr Thr Ala His Ala Gly
 165 170 175

Ala Lys Phe Pro Ile Lys Trp Thr Ala Pro Glu Ser Leu Ala Tyr Asn
 180 185 190

Lys Phe Ser Ile Lys Ser Asp Val Trp Ala Phe Gly Val Leu Leu Trp
 195 200 205

Glu Ile Ala Thr Tyr Gly Met Ser Pro Tyr Pro Gly Ile Asp Leu Ser
 210 215 220

Gln Val Tyr Glu Leu Leu Glu Lys Asp Tyr Arg Met Glu Arg Pro Glu
 225 230 235 240

Gly Cys Pro Glu Lys Val Tyr Glu Leu Met Arg Ala Cys Trp Gln Trp
 245 250 255

Asn Pro Ser Asp Arg Pro Ser Phe Ala Glu Ile His Gln Ala Phe Glu
 260 265 270

Thr Met Phe Gln Glu Ser Ser Ile Ser Asp Glu Val Glu Lys Glu Leu
 275 280 285

Gly Lys Arg Gly Thr
 290

- <210> 6
- <211> 450
- 5 <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <400> 6

ES 2 570 429 T3

Met Ser Ala Ile Gln Ala Ala Trp Pro Ser Gly Thr Glu Cys Ile Ala
1 5 10 15

Lys Tyr Asn Phe His Gly Thr Ala Glu Gln Asp Leu Pro Phe Cys Lys
20 25 30

Gly Asp Val Leu Thr Ile Val Ala Val Thr Lys Asp Pro Asn Trp Tyr
35 40 45

Lys Ala Lys Asn Lys Val Gly Arg Glu Gly Ile Ile Pro Ala Asn Tyr
50 55 60

ES 2 570 429 T3

Val Gln Lys Arg Glu Gly Val Lys Ala Gly Thr Lys Leu Ser Leu Met
 65 70 75 80
 Pro Trp Phe His Gly Lys Ile Thr Arg Glu Gln Ala Glu Arg Leu Leu
 85 90 95
 Tyr Pro Pro Glu Thr Gly Leu Phe Leu Val Arg Glu Ser Thr Asn Tyr
 100 105 110
 Pro Gly Asp Tyr Thr Leu Cys Val Ser Cys Asp Gly Lys Val Glu His
 115 120 125
 Tyr Arg Ile Met Tyr His Ala Ser Lys Leu Ser Ile Asp Glu Glu Val
 130 135 140
 Tyr Phe Glu Asn Leu Met Gln Leu Val Glu His Tyr Thr Ser Asp Ala
 145 150 155 160
 Asp Gly Leu Cys Thr Arg Leu Ile Lys Pro Lys Val Met Glu Gly Thr
 165 170 175
 Val Ala Ala Gln Asp Glu Phe Tyr Arg Ser Gly Trp Ala Leu Asn Met
 180 185 190
 Lys Glu Leu Lys Leu Leu Gln Thr Ile Gly Lys Gly Glu Phe Gly Asp
 195 200 205
 Val Met Leu Gly Asp Tyr Arg Gly Asn Lys Val Ala Val Lys Cys Ile
 210 215 220
 Lys Asn Asp Ala Thr Ala Gln Ala Phe Leu Ala Glu Ala Ser Val Met
 225 230 235 240
 Thr Gln Leu Arg His Ser Asn Leu Val Gln Leu Leu Gly Val Ile Val
 245 250 255
 Glu Glu Lys Gly Gly Leu Tyr Ile Val Thr Glu Tyr Met Ala Lys Gly
 260 265 270
 Ser Leu Val Asp Tyr Leu Arg Ser Arg Gly Arg Ser Val Leu Gly Gly
 275 280 285
 Asp Cys Leu Leu Lys Phe Ser Leu Asp Val Cys Glu Ala Met Glu Tyr
 290 295 300
 Leu Glu Gly Asn Asn Phe Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val
 305 310 315 320

ES 2 570 429 T3

Leu Val Ser Glu Asp Asn Val Ala Lys Val Ser Asp Phe Gly Leu Thr
 325 330 335

Lys Glu Ala Ser Ser Thr Gln Asp Thr Gly Lys Leu Pro Val Lys Trp
 340 345 350

Thr Ala Pro Glu Ala Leu Arg Glu Lys Lys Phe Ser Thr Lys Ser Asp
 355 360 365

Val Trp Ser Phe Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile Tyr Ser Phe Gly Arg
 370 375 380

Val Pro Tyr Pro Arg Ile Pro Leu Lys Asp Val Val Pro Arg Val Glu
 385 390 395 400

Lys Gly Tyr Lys Met Asp Ala Pro Asp Gly Cys Pro Pro Ala Val Tyr
 405 410 415

Glu Val Met Lys Asn Cys Trp His Leu Asp Ala Ala Met Arg Pro Ser
 420 425 430

Phe Leu Gln Leu Arg Glu Gln Leu Glu His Ile Lys Thr His Glu Leu
 435 440 445

His Leu
 450

<210> 7

<211> 6

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

10

<400> 7

His His His His His His
 1 5

15 <210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

20 <220>

<223> Secuencia artificial

<400> 8

ES 2 570 429 T3

Met Gly Thr Ser His Pro Ala Phe Leu Val Leu Gly Cys Leu Leu Thr
 1 5 10 15

Gly Leu Ser Leu Ile Leu Cys Gln Leu Ser Leu Pro Ser Ile Leu Pro
 20 25 30

Asn Glu Asn Glu Lys Val Val Gln Leu Asn Ser Ser Phe Ser Leu Arg
 35 40 45

Cys Phe Gly Glu Ser Glu Val Ser Trp Gln Tyr Pro Met Ser Glu Glu
 50 55 60

Glu Ser Ser Asp Val Glu Ile Arg Asn Glu Glu Asn Asn Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Phe Val Thr Val Leu Glu Val Ser Ser Ala Ser Ala Ala His Thr Gly
 85 90 95

Leu Tyr Thr Cys Tyr Tyr Asn His Thr Gln Thr Glu Glu Asn Glu Leu
 100 105 110

Glu Gly Arg His Ile Tyr Ile Tyr Val Pro Asp Pro Asp Val Ala Phe
 115 120 125

Val Pro Leu Gly Met Thr Asp Tyr Leu Val Ile Val Glu Asp Asp Asp
 130 135 140

Ser Ala Ile Ile Pro Cys Arg Thr Thr Asp Pro Glu Thr Pro Val Thr
 145 150 155 160

ES 2 570 429 T3

Leu His Asn Ser Glu Gly Val Val Pro Ala Ser Tyr Asp Ser Arg Gln
 165 170 175
 Gly Phe Asn Gly Thr Phe Thr Val Gly Pro Tyr Ile Cys Glu Ala Thr
 180 185 190
 Val Lys Gly Lys Lys Phe Gln Thr Ile Pro Phe Asn Val Tyr Ala Leu
 195 200 205
 Lys Ala Thr Ser Glu Leu Asp Leu Glu Met Glu Ala Leu Lys Thr Val
 210 215 220
 Tyr Lys Ser Gly Glu Thr Ile Val Val Thr Cys Ala Val Phe Asn Asn
 225 230 235 240
 Glu Val Val Asp Leu Gln Trp Thr Tyr Pro Gly Glu Val Lys Gly Lys
 245 250 255
 Gly Ile Thr Met Leu Glu Glu Ile Lys Val Pro Ser Ile Lys Leu Val
 260 265 270
 Tyr Thr Leu Thr Val Pro Glu Ala Thr Val Lys Asp Ser Gly Asp Tyr
 275 280 285
 Glu Cys Ala Ala Arg Gln Ala Thr Arg Glu Val Lys Glu Met Lys Lys
 290 295 300
 Val Thr Ile Ser Val His Glu Lys Gly Phe Ile Glu Ile Lys Pro Thr
 305 310 315 320
 Phe Ser Gln Leu Glu Ala Val Asn Leu His Glu Val Lys His Phe Val
 325 330 335
 Val Glu Val Arg Ala Tyr Pro Pro Pro Arg Ile Ser Trp Leu Lys Asn
 340 345 350
 Asn Leu Thr Leu Ile Glu Asn Leu Thr Glu Ile Thr Thr Asp Val Glu
 355 360 365
 Lys Ile Gln Glu Ile Arg Tyr Arg Ser Lys Leu Lys Leu Ile Arg Ala
 370 375 380
 Lys Glu Glu Asp Ser Gly His Tyr Thr Ile Val Ala Gln Asn Glu Asp
 385 390 395 400
 Ala Val Lys Ser Tyr Thr Phe Glu Leu Leu Thr Gln Val Pro Ser Ser
 405 410 415

ES 2 570 429 T3

Ile Leu Asp Leu Val Asp Asp His His Gly Ser Thr Gly Gly Gln Thr
420 425 430

Val Arg Cys Thr Ala Glu Gly Thr Pro Leu Pro Asp Ile Glu Trp Met
435 440 445

Ile Cys Lys Asp Ile Lys Lys Cys Asn Asn Glu Thr Ser Trp Thr Ile
450 455 460

Leu Ala Asn Asn Val Ser Asn Ile Ile Thr Glu Ile His Ser Arg Asp
465 470 475 480

Arg Ser Thr Val Glu Gly Arg Val Thr Phe Ala Lys Val Glu Glu Thr
485 490 495

Ile Ala Val Arg Cys Leu Ala Lys Asn Leu Leu Gly Ala Glu Asn Arg
500 505 510

Glu Leu Lys Leu Val Ala Pro Thr Leu Arg Ser Glu Leu Thr Val Ala
515 520 525

Ala Ala Val Leu Val Leu Leu Val Ile Val Ile Ile Ser Leu Ile Val
530 535 540

Leu Val Val Ile Trp Lys Gln Lys Pro Arg Tyr Glu Ile Arg Trp Arg
545 550 555 560

Val Ile Glu Ser Ile Ser Pro Asp Gly His Glu Tyr Ile Tyr Val Asp
565 570 575

Pro Met Gln Leu Pro Tyr Asp Ser Arg Trp Glu Phe Pro Arg Asp Gly
580 585 590

Leu Val Leu Gly Arg Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Lys Val Val
595 600 605

Glu Gly Thr Ala Tyr Gly Leu Ser Arg Ser Gln Pro Val Met Lys Val
610 615 620

Ala Val Lys Met Leu Lys Pro Thr Ala Arg Ser Ser Glu Lys Gln Ala
625 630 635 640

Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Met Thr His Leu Gly Pro His Leu Asn
645 650 655

Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Lys Ser Gly Pro Ile Tyr Ile
660 665 670

ES 2 570 429 T3

Ile Thr Glu Tyr Cys Phe Tyr Gly Asp Leu Val Asn Tyr Leu His Lys
675 680 685

Asn Arg Asp Ser Phe Leu Ser His His Pro Glu Lys Pro Lys Lys Glu
690 695 700

Leu Asp Ile Phe Gly Leu Asn Pro Ala Asp Glu Ser Thr Arg Ser Tyr
705 710 715 720

Val Ile Leu Ser Phe Glu Asn Asn Gly Asp Tyr Met Asp Met Lys Gln
725 730 735

Ala Asp Thr Thr Gln Tyr Val Pro Met Leu Glu Arg Lys Glu Val Ser
740 745 750

Lys Tyr Ser Asp Ile Gln Arg Ser Leu Tyr Asp Arg Pro Ala Ser Tyr
755 760 765

Lys Lys Lys Ser Met Leu Asp Ser Glu Val Lys Asn Leu Leu Ser Asp
770 775 780

Asp Asn Ser Glu Gly Leu Thr Leu Leu Asp Leu Leu Ser Phe Thr Tyr
785 790 795 800

Gln Val Ala Arg Gly Met Glu Phe Leu Ala Ser Lys Asn Cys Val His
805 810 815

Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Ala Gln Gly Lys Ile Val
820 825 830

Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Met His Asp Ser Asn
835 840 845

Tyr Val Ser Lys Gly Ser Thr Phe Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro
850 855 860

Glu Ser Ile Phe Asp Asn Leu Tyr Thr Thr Leu Ser Asp Val Trp Ser
865 870 875 880

Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Gly Thr Pro Tyr
885 890 895

Pro Gly Met Met Val Asp Ser Thr Phe Tyr Asn Lys Ile Lys Ser Gly
900 905 910

Tyr Arg Met Ala Lys Pro Asp His Ala Thr Ser Glu Val Tyr Glu Ile

ES 2 570 429 T3

	915		920		925														
Met	Val	Lys	Cys	Trp	Asn	Ser	Glu	Pro	Glu	Lys	Arg	Pro	Ser	Phe	Tyr				
	930					935					940								
His	Leu	Ser	Glu	Ile	Val	Glu	Asn	Leu	Leu	Pro	Gly	Gln	Tyr	Lys	Lys				
945					950					955					960				
Ser	Tyr	Glu	Lys	Ile	His	Leu	Asp	Phe	Leu	Lys	Ser	Asp	His	Pro	Ala				
				965					970					975					
Val	Ala	Arg	Met	Arg	Val	Asp	Ser	Asp	Asn	Ala	Tyr	Ile	Gly	Val	Thr				
			980					985					990						
Tyr	Lys	Asn	Glu	Glu	Asp	Lys	Leu	Lys	Asp	Trp	Glu	Gly	Gly	Leu	Asp				
		995					1000					1005							
Glu	Gln	Arg	Leu	Ser	Ala	Asp	Ser	Gly	Tyr	Ile	Ile	Pro	Leu	Pro					
	1010					1015					1020								
Asp	Ile	Asp	Pro	Val	Pro	Glu	Glu	Glu	Asp	Leu	Gly	Lys	Arg	Asn					
	1025					1030					1035								
Arg	His	Ser	Ser	Gln	Thr	Ser	Glu	Glu	Ser	Ala	Ile	Glu	Thr	Gly					
	1040					1045					1050								
Ser	Ser	Ser	Ser	Thr	Phe	Ile	Lys	Arg	Glu	Asp	Glu	Thr	Ile	Glu					
	1055					1060					1065								
Asp	Ile	Asp	Met	Met	Asp	Asp	Ile	Gly	Ile	Asp	Ser	Ser	Asp	Leu					
	1070					1075					1080								
Val	Glu	Asp	Ser	Phe	Leu														
	1085																		

<210> 11
 <211> 1130
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 11

ES 2 570 429 T3

	35					40								45			
Asn	Ser	Lys	Glu	Asn	Leu	Leu	Ala	Gly	Pro	Ser	Glu	Asn	Asp	Pro	Asn		
	50					55					60						
Leu	Phe	Val	Ala	Leu	Tyr	Asp	Phe	Val	Ala	Ser	Gly	Asp	Asn	Thr	Leu		
65					70					75					80		
Ser	Ile	Thr	Lys	Gly	Glu	Lys	Leu	Arg	Val	Leu	Gly	Tyr	Asn	His	Asn		
				85					90					95			
Gly	Glu	Trp	Cys	Glu	Ala	Gln	Thr	Lys	Asn	Gly	Gln	Gly	Trp	Val	Pro		
			100					105						110			
Ser	Asn	Tyr	Ile	Thr	Pro	Val	Asn	Ser	Leu	Glu	Lys	His	Ser	Trp	Tyr		
		115					120					125					
His	Gly	Pro	Val	Ser	Arg	Asn	Ala	Ala	Glu	Tyr	Leu	Leu	Ser	Ser	Gly		
	130					135					140						
Ile	Asn	Gly	Ser	Phe	Leu	Val	Arg	Glu	Ser	Glu	Ser	Ser	Pro	Gly	Gln		
145					150					155					160		
Arg	Ser	Ile	Ser	Leu	Arg	Tyr	Glu	Gly	Arg	Val	Tyr	His	Tyr	Arg	Ile		
				165					170					175			
Asn	Thr	Ala	Ser	Asp	Gly	Lys	Leu	Tyr	Val	Ser	Ser	Glu	Ser	Arg	Phe		
			180					185						190			
Asn	Thr	Leu	Ala	Glu	Leu	Val	His	His	His	Ser	Thr	Val	Ala	Asp	Gly		
		195					200							205			
Leu	Ile	Thr	Thr	Leu	His	Tyr	Pro	Ala	Pro	Lys	Arg	Asn	Lys	Pro	Thr		
	210					215					220						
Val	Tyr	Gly	Val	Ser	Pro	Asn	Tyr	Asp	Lys	Trp	Glu	Met	Glu	Arg	Thr		
225					230					235					240		
Asp	Ile	Thr	Met	Lys	His	Lys	Leu	Gly	Gly	Gly	Gln	Tyr	Gly	Glu	Val		
				245					250					255			
Tyr	Glu	Gly	Val	Trp	Lys	Lys	Tyr	Ser	Leu	Thr	Val	Ala	Val	Lys	Thr		
			260					265						270			
Leu	Lys	Glu	Asp	Thr	Met	Glu	Val	Glu	Glu	Phe	Leu	Lys	Glu	Ala	Ala		
		275					280					285					

ES 2 570 429 T3

Val Met Lys Glu Ile Lys His Pro Asn Leu Val Gln Leu Leu Gly Val
 290 295 300

Cys Thr Arg Glu Pro Pro Phe Tyr Ile Ile Thr Glu Phe Met Thr Tyr
 305 310 315 320

Gly Asn Leu Leu Asp Tyr Leu Arg Glu Cys Asn Arg Gln Glu Val Asn
 325 330 335

Ala Val Val Leu Leu Tyr Met Ala Thr Gln Ile Ser Ser Ala Met Glu
 340 345 350

Tyr Leu Glu Lys Lys Asn Phe Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn
 355 360 365

Cys Leu Val Gly Glu Asn His Leu Val Lys Val Ala Asp Phe Gly Leu
 370 375 380

Ser Arg Leu Met Thr Gly Asp Thr Tyr Thr Ala His Ala Gly Ala Lys
 385 390 395 400

Phe Pro Ile Lys Trp Thr Ala Pro Glu Ser Leu Ala Tyr Asn Lys Phe
 405 410 415

Ser Ile Lys Ser Asp Val Trp Ala Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile
 420 425 430

Ala Thr Tyr Gly Met Ser Pro Tyr Pro Gly Ile Asp Leu Ser Gln Val
 435 440 445

Tyr Glu Leu Leu Glu Lys Asp Tyr Arg Met Glu Arg Pro Glu Gly Cys
 450 455 460

Pro Glu Lys Val Tyr Glu Leu Met Arg Ala Cys Trp Gln Trp Asn Pro
 465 470 475 480

Ser Asp Arg Pro Ser Phe Ala Glu Ile His Gln Ala Phe Glu Thr Met
 485 490 495

Phe Gln Glu Ser Ser Ile Ser Asp Glu Val Glu Lys Glu Leu Gly Lys
 500 505 510

Gln Gly Val Arg Gly Ala Val Ser Thr Leu Leu Gln Ala Pro Glu Leu
 515 520 525

Pro Thr Lys Thr Arg Thr Ser Arg Arg Ala Ala Glu His Arg Asp Thr
 530 535 540

ES 2 570 429 T3

Thr Asp Val Pro Glu Met Pro His Ser Lys Gly Gln Gly Glu Ser Asp
545 550 555 560

Pro Leu Asp His Glu Pro Ala Val Ser Pro Leu Leu Pro Arg Lys Glu
565 570 575

Arg Gly Pro Pro Glu Gly Gly Leu Asn Glu Asp Glu Arg Leu Leu Pro
580 585 590

Lys Asp Lys Lys Thr Asn Leu Phe Ser Ala Leu Ile Lys Lys Lys Lys
595 600 605

Lys Thr Ala Pro Thr Pro Pro Lys Arg Ser Ser Ser Phe Arg Glu Met
610 615 620

Asp Gly Gln Pro Glu Arg Arg Gly Ala Gly Glu Glu Glu Gly Arg Asp
625 630 635 640

Ile Ser Asn Gly Ala Leu Ala Phe Thr Pro Leu Asp Thr Ala Asp Pro
645 650 655

Ala Lys Ser Pro Lys Pro Ser Asn Gly Ala Gly Val Pro Asn Gly Ala
660 665 670

Leu Arg Glu Ser Gly Gly Ser Gly Phe Arg Ser Pro His Leu Trp Lys
675 680 685

Lys Ser Ser Thr Leu Thr Ser Ser Arg Leu Ala Thr Gly Glu Glu Glu
690 695 700

Gly Gly Gly Ser Ser Ser Lys Arg Phe Leu Arg Ser Cys Ser Ala Ser
705 710 715 720

Cys Val Pro His Gly Ala Lys Asp Thr Glu Trp Arg Ser Val Thr Leu
725 730 735

Pro Arg Asp Leu Gln Ser Thr Gly Arg Gln Phe Asp Ser Ser Thr Phe
740 745 750

Gly Gly His Lys Ser Glu Lys Pro Ala Leu Pro Arg Lys Arg Ala Gly
755 760 765

Glu Asn Arg Ser Asp Gln Val Thr Arg Gly Thr Val Thr Pro Pro Pro
770 775 780

Arg Leu Val Lys Lys Asn Glu Glu Ala Ala Asp Glu Val Phe Lys Asp
785 790 795 800

ES 2 570 429 T3

Ile Met Glu Ser Ser Pro Gly Ser Ser Pro Pro Asn Leu Thr Pro Lys
805 810 815

Pro Leu Arg Arg Gln Val Thr Val Ala Pro Ala Ser Gly Leu Pro His
820 825 830

Lys Glu Glu Ala Gly Lys Gly Ser Ala Leu Gly Thr Pro Ala Ala Ala
835 840 845

Glu Pro Val Thr Pro Thr Ser Lys Ala Gly Ser Gly Ala Pro Gly Gly
850 855 860

Thr Ser Lys Gly Pro Ala Glu Glu Ser Arg Val Arg Arg His Lys His
865 870 875 880

Ser Ser Glu Ser Pro Gly Arg Asp Lys Gly Lys Leu Ser Arg Leu Lys
885 890 895

Pro Ala Pro Pro Pro Pro Pro Ala Ala Ser Ala Gly Lys Ala Gly Gly
900 905 910

Lys Pro Ser Gln Ser Pro Ser Gln Glu Ala Ala Gly Glu Ala Val Leu
915 920 925

Gly Ala Lys Thr Lys Ala Thr Ser Leu Val Asp Ala Val Asn Ser Asp
930 935 940

Ala Ala Lys Pro Ser Gln Pro Gly Glu Gly Leu Lys Lys Pro Val Leu
945 950 955 960

Pro Ala Thr Pro Lys Pro Gln Ser Ala Lys Pro Ser Gly Thr Pro Ile
965 970 975

Ser Pro Ala Pro Val Pro Ser Thr Leu Pro Ser Ala Ser Ser Ala Leu
980 985 990

Ala Gly Asp Gln Pro Ser Ser Thr Ala Phe Ile Pro Leu Ile Ser Thr
995 1000 1005

Arg Val Ser Leu Arg Lys Thr Arg Gln Pro Pro Glu Arg Ile Ala
1010 1015 1020

Ser Gly Ala Ile Thr Lys Gly Val Val Leu Asp Ser Thr Glu Ala
1025 1030 1035

Leu Cys Leu Ala Ile Ser Arg Asn Ser Glu Gln Met Ala Ser His

ES 2 570 429 T3

1040						1045								1050
Ser	Ala	Val	Leu	Glu	Ala	Gly	Lys	Asn	Leu	Tyr	Thr	Phe	Cys	Val
1055						1060								1065
Ser	Tyr	Val	Asp	Ser	Ile	Gln	Gln	Met	Arg	Asn	Lys	Phe	Ala	Phe
1070						1075								1080
Arg	Glu	Ala	Ile	Asn	Lys	Leu	Glu	Asn	Asn	Leu	Arg	Glu	Leu	Gln
1085						1090								1095
Ile	Cys	Pro	Ala	Thr	Ala	Gly	Ser	Gly	Pro	Ala	Ala	Thr	Gln	Asp
1100						1105								1110
Phe	Ser	Lys	Leu	Leu	Ser	Ser	Val	Lys	Glu	Ile	Ser	Asp	Ile	Val
1115						1120								1125
Gln	Arg													
														1130

<210> 12
 <211> 283
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 12

ES 2 570 429 T3

Gln Thr Gln Gly Leu Ala Lys Asp Ala Trp Glu Ile Pro Arg Glu Ser
 1 5 10 15

Leu Arg Leu Glu Val Lys Leu Gly Gln Gly Cys Phe Gly Glu Val Trp
 20 25 30

Met Gly Thr Trp Asn Gly Thr Thr Arg Val Ala Ile Lys Thr Leu Lys
 35 40 45

Pro Gly Thr Met Ser Pro Glu Ala Phe Leu Gln Glu Ala Gln Val Met
 50 55 60

Lys Lys Leu Arg His Glu Lys Leu Val Gln Leu Tyr Ala Val Val Ser
 65 70 75 80

Glu Glu Pro Ile Tyr Ile Val Thr Glu Tyr Met Asn Lys Gly Ser Leu
 85 90 95

Leu Asp Phe Leu Lys Gly Glu Thr Gly Lys Tyr Leu Arg Leu Pro Gln
 100 105 110

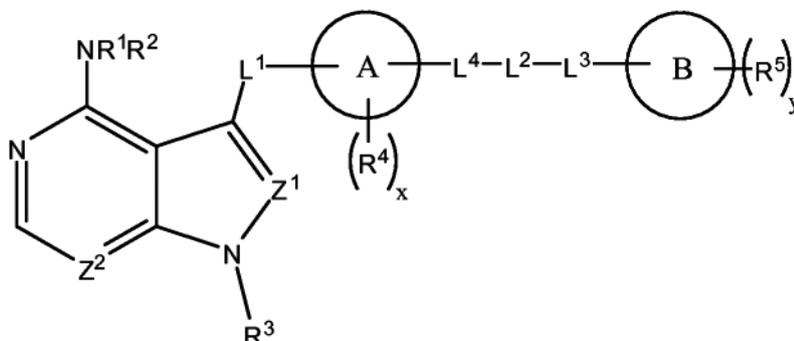
Leu Val Asp Met Ser Ala Gln Ile Ala Ser Gly Met Ala Tyr Val Glu

ES 2 570 429 T3

115		120		125											
Arg	Met	Asn	Tyr	Val	His	Arg	Asp	Leu	Arg	Ala	Ala	Asn	Ile	Leu	Val
	130					135					140				
Gly	Glu	Asn	Leu	Val	Cys	Lys	Val	Ala	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Arg	Leu
145					150					155					160
Ile	Glu	Asp	Asn	Glu	Trp	Thr	Ala	Arg	Gln	Gly	Ala	Lys	Phe	Pro	Ile
				165					170					175	
Lys	Trp	Thr	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Leu	Tyr	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Lys
			180					185					190		
Ser	Asp	Val	Trp	Ser	Phe	Gly	Ile	Leu	Leu	Thr	Glu	Leu	Thr	Thr	Lys
		195					200					205			
Gly	Arg	Val	Pro	Tyr	Pro	Gly	Met	Val	Asn	Arg	Glu	Val	Leu	Asp	Gln
	210					215					220				
Val	Glu	Arg	Gly	Tyr	Arg	Met	Pro	Cys	Pro	Pro	Glu	Cys	Pro	Glu	Ser
225					230					235					240
Leu	His	Asp	Leu	Met	Cys	Gln	Cys	Trp	Arg	Lys	Glu	Pro	Glu	Glu	Arg
				245					250						255
Pro	Thr	Phe	Glu	Tyr	Leu	Gln	Ala	Phe	Leu	Glu	Asp	Tyr	Phe	Thr	Ser
			260					265					270		
Thr	Glu	Pro	Gln	Tyr	Gln	Pro	Gly	Glu	Asn	Leu					
		275					280								

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



5

IV

en la que

x es un número entero de 0 a 4;

10

y es un número entero de 0 a 5;

el anillo A es arileno o heteroarileno;

15

Z¹ es -N= o -C(R²²)=;

Z² es -N= o -C(R²³)=;

20

R¹ y R² son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir o heteroalquilo sustituido o sin sustituir;

R³ es independientemente alquilo sustituido o sin sustituir, -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R^{18'}, -OR¹⁹, halometilo, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R²² es independientemente alquilo sustituido o sin sustituir, -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R^{18'}, -OR¹⁹, halometilo, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R²³ es independientemente alquilo sustituido o sin sustituir, -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R^{18'}, -OR¹⁹, halometilo, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R⁴ y R⁵ son independientemente halógeno, -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R^{18'}, -OR¹⁹, halometilo, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

n es un número entero de 0 a 2;

45

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R^{18'}, R¹⁹ y R²⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

50

L¹ es un enlace, alquileo sustituido o sin sustituir o heteroalquileo sustituido o sin sustituir;

L² es -C(O)-, -S(O)-, o -S(O)₂-;

5 L³ es -N(R²⁰)-, un enlace, alquileo sustituido o sin sustituir, o heteroalquileo sustituido o sin sustituir; y

L⁴ es -NH-, un enlace o -CH₂-;

en la que el compuesto se selecciona de entre:

10

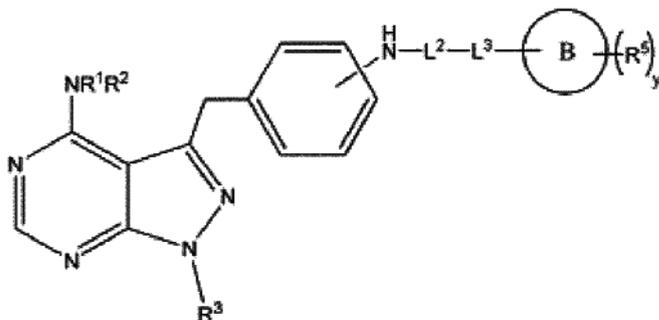
(i) compuestos en los que L⁴-L²-L³ es -NH-C(O)-NH- y donde R³ es independientemente alquilo sin sustituir, -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R^{18'}, -OR¹⁹, halometilo, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, o heteroarilo sin sustituir;

15

(ii) compuestos en los que L¹ es alquileo sustituido o sin sustituir o heteroalquileo sustituido o sin sustituir;

(iii) compuestos en los que R³ es alquilo C₁-C₁₀ o ciclopentilo; y

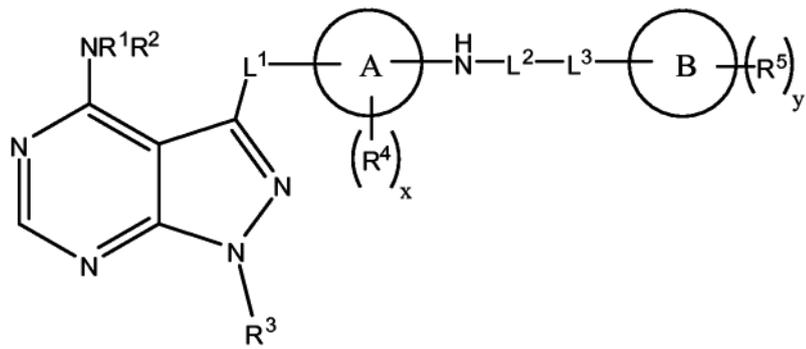
20 (iv) compuestos de fórmula Ib en la que R³ es pirrolidina o tetrahydrofurano:



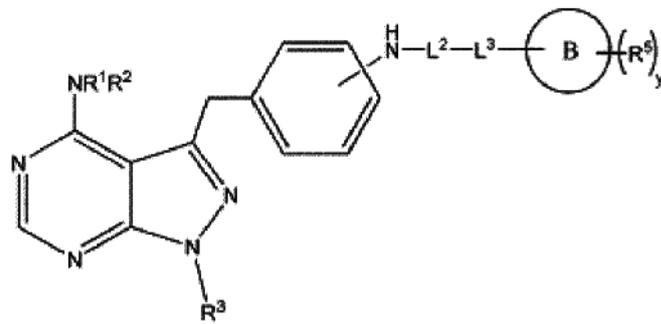
Ib.

25
2.

El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una fórmula seleccionada de entre I e Ib:

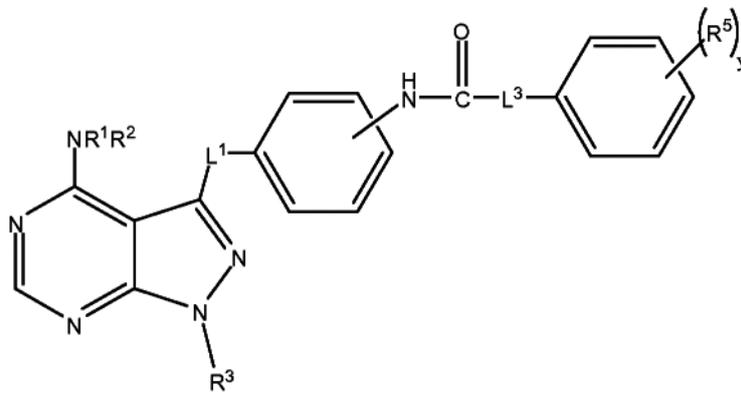


I;



Ib.

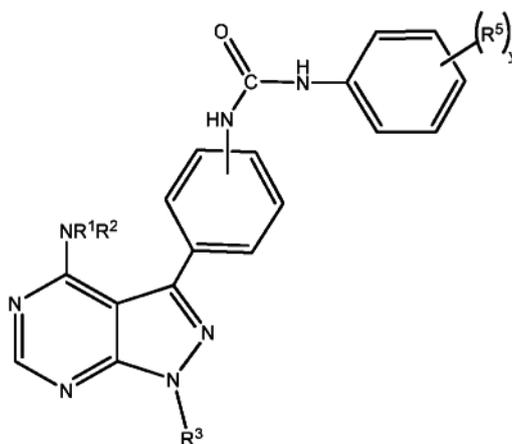
3. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



II;

5

en la que opcionalmente el compuesto tiene la fórmula



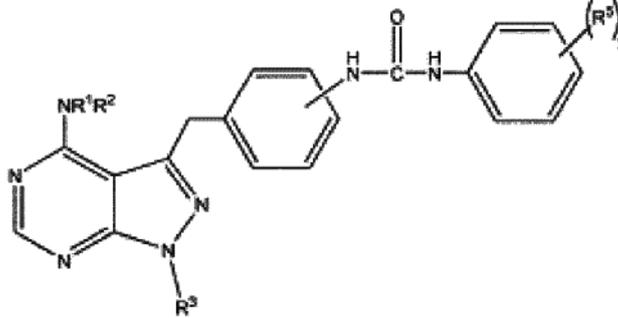
IId,

4. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el anillo A es arileno, y el anillo B es arilo, en el que opcionalmente el anillo A es fenileno, y el anillo B es fenilo.
5. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que L^2 es $-C(O)-$.
6. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en el que L^3 es $-N(R^{20})$, en la que opcionalmente L^3 es $-NH-$.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que $L^4-L^2-L^3$ es $-NH-C(O)-NH$.
8. El compuesto de la reivindicación 1 que es tal compuesto (i) en el que $L^4-L^2-L^3$ es $-NH-C(O)-NH-$ y en el que R^3 es independientemente alquilo sin sustituir, $-CN$, $-CF_3$, $-S(O)_nR^6$, $-N(O)_m$, $-NR^7R^8$, $-C(O)R^9$, $-NR^{10}-C(O)R^{11}$, $-NR^{12}-C(O)-OR^{13}$, $-C(O)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{18'}$, $-OR^{19}$, halometilo, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, o heteroarilo sin sustituir.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que es tal compuesto (iii) en el que R^3 es alquilo C_1-C_{10} o ciclopentilo.
10. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en el que L_1 es un enlace.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que L^1 es alquileno C_1-C_{10} sustituido o sin sustituir o heteroalquileno sustituido o sin sustituir de 2 a 10 miembros, en el que opcionalmente:
- a) L^1 es alquileno C_1-C_3 sustituido o sin sustituir o heteroalquileno sustituido o sin sustituir de 2 a 4 miembros, en el que opcionalmente L^1 es alquileno C_1-C_3 sin sustituir o heteroalquileno sin sustituir de 2 a 4 miembros; o
- b) L^1 es alquileno C_1-C_{10} sin sustituir o heteroalquileno sin sustituir de 2 a 10 miembros, en el que opcionalmente L^1 es metileno.
12. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en el que al menos uno de R^1 o R^2 es hidrógeno, en el que opcionalmente R^1 y R^2 son hidrógeno.
13. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en el que R^3 es alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir; opcionalmente en el que R^3 es uno de los siguientes:
- a) alquilo C_1-C_3 sustituido o sin sustituir;
- b) heterocicloalquilo sin sustituir de 3 a 6 miembros; o
- c) ciclopentilo.
14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R^3 es metilo, etilo o isopropilo.

15. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R³ es isopropilo.

16. El compuesto de la reivindicación 1 que la fórmula IIa:

5



IIa;

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 10 a 12 o 16, en el que R³ es independientemente alquilo sustituido o sin sustituir, -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R^{18'}, -OR¹⁹, halometilo, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

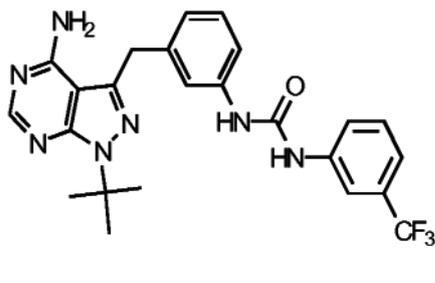
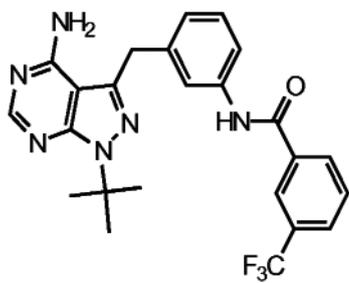
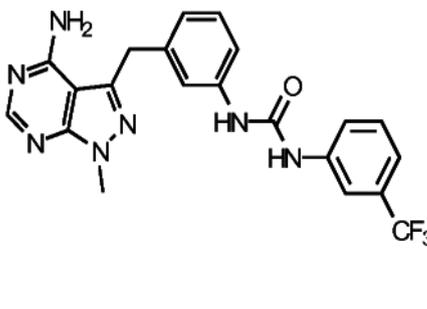
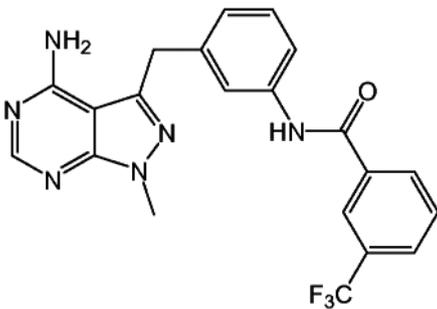
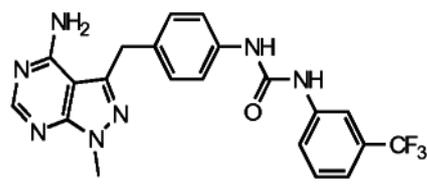
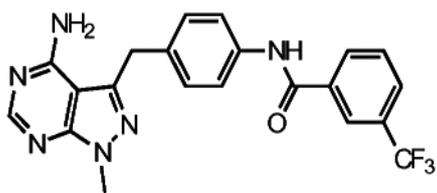
18. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en el que:

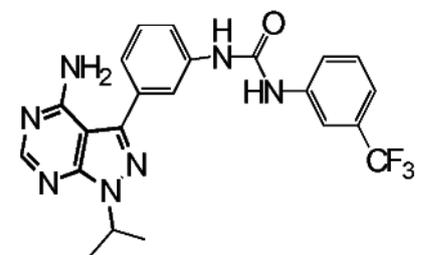
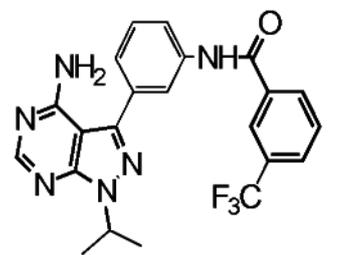
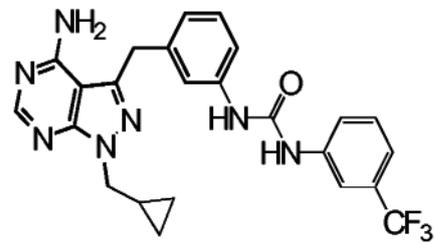
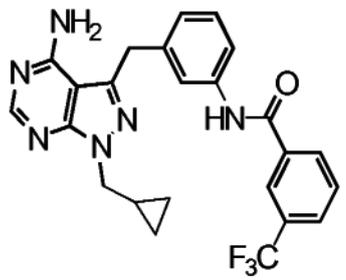
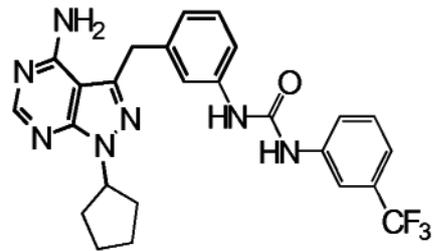
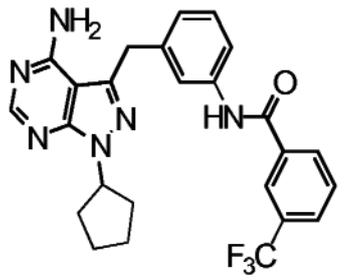
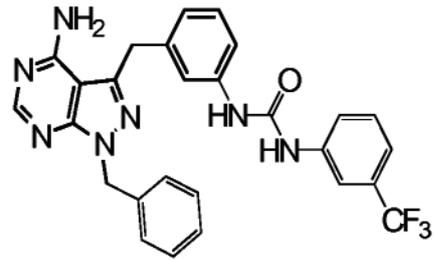
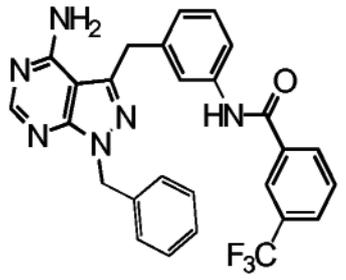
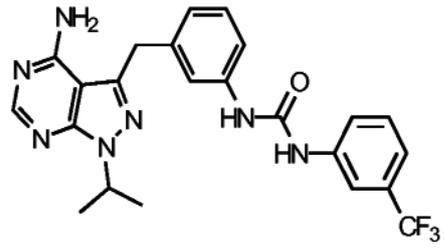
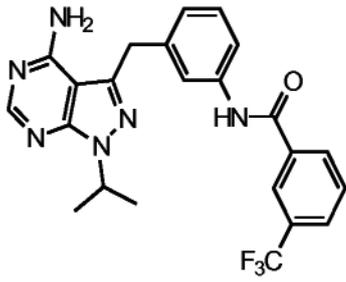
15

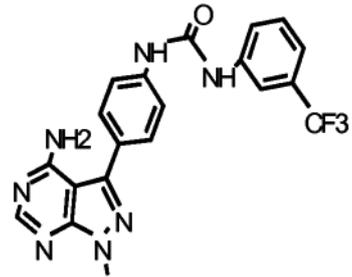
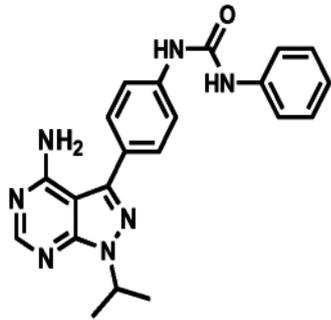
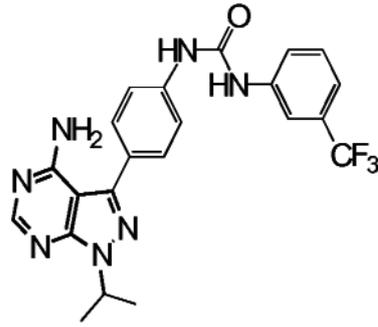
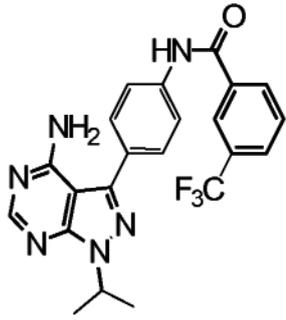
a) x es 0 e y es 1; o

b) R⁵ es halometilo, por ejemplo R⁵ es -CF₃.

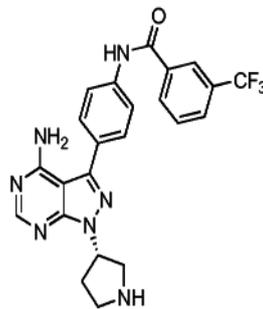
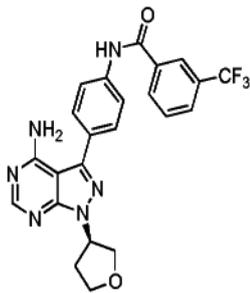
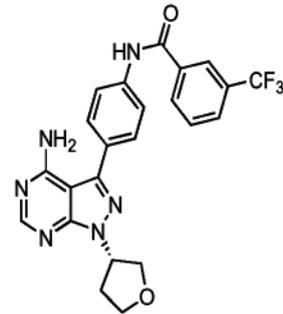
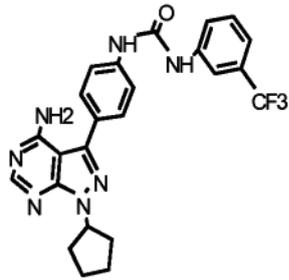
20 19. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula



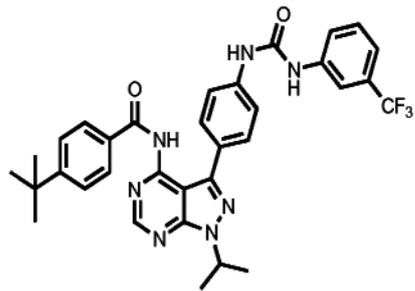
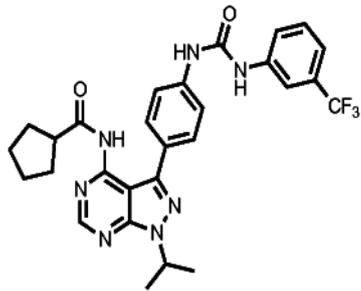
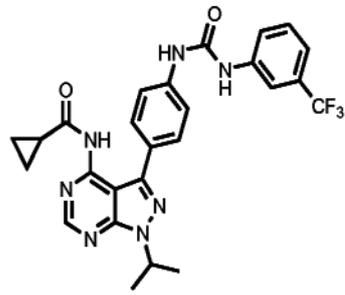
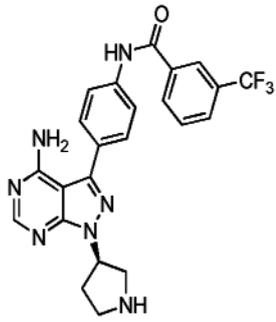




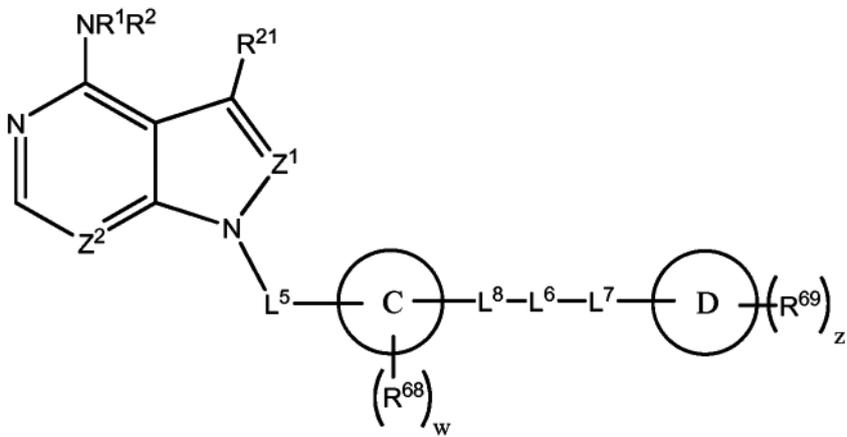
o



5



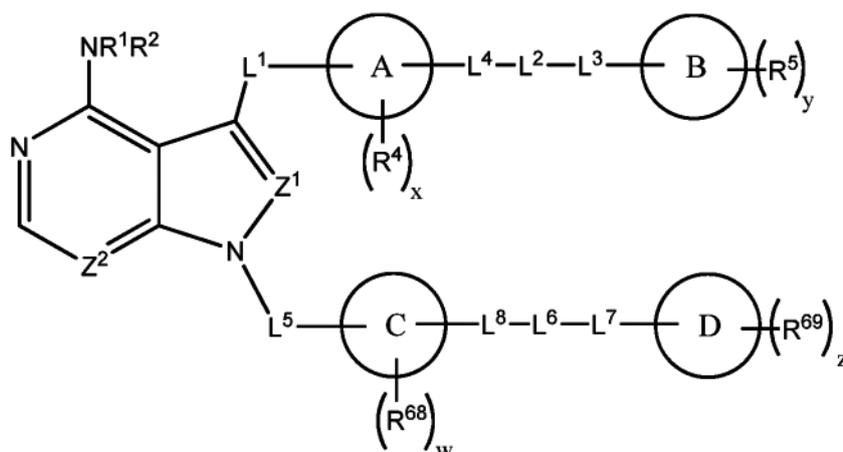
20. Un compuesto que tiene la fórmula



5

o la fórmula

VI



VII

en las que

5 w es un número entero de 0 a 4;

x es un número entero de 0 a 4;

y es un número entero de 0 a 5;

10

z es un número entero de 0 a 5;

el anillo A es arileno o heteroarileno;

15 el anillo B y el anillo D son independientemente arilo o heteroarilo;

el anillo C es cicloalquileno, heterocicloalquileno, arileno o heteroarileno;

Z¹ es -N= o -C(R²²)=;

20

Z² es -N= o -C(R²³)=;

R¹ y R² son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, o heteroalquilo sustituido o sin sustituir;

25 R²¹ es -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -N=NH, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R^{18'}, -OR¹⁹, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

30 R²² y R²³ son independientemente -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R^{18'}, -OR¹⁹, halometilo, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

35 R⁴ y R⁵ son independientemente halógeno, -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R^{18'}, -OR¹⁹, halometilo, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

40 n es un número entero de 0 a 2;

m es un número entero de 1 a 2;

45 R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R^{18'}, R¹⁹ y R²⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R^{68} y R^{69} son independientemente halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{O})_m$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{N}=\text{NH}$, $-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{12}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $-\text{OR}^{19}$, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

L^1 y L^5 son independientemente un enlace, alquilenos sustituido o sin sustituir o heteroalquilenos sustituido o sin sustituir;

10 L^2 y L^6 son independientemente $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ o $-\text{C}(\text{O})-$;

L^3 y L^7 son independientemente un enlace, $-\text{N}(\text{R}^{20})-$, alquilenos sustituido o sin sustituir, o heteroalquilenos sustituido o sin sustituir;

15 L^4 es un enlace, $-\text{NH}-$ o $-\text{CH}_2-$; y

L^8 es un enlace, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NH}-$ o $-\text{CH}_2-$.

en las que el compuesto se selecciona de entre:

20

(i) compuestos en los que $L^4-L^2-L^3$ es $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$; o

(ii) compuestos en los que L^1 es alquilenos sustituido o sin sustituir o heteroalquilenos sustituido o sin sustituir.

25

21. Un compuesto de cualquier reivindicación anterior para uso como un medicamento.

22. Un compuesto de cualquier reivindicación anterior seleccionado de entre:

30 (a) compuestos de cualquier reivindicación anterior para uso en el tratamiento de cáncer de hígado, cáncer de colon, cáncer de mama, melanoma, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, cáncer de pulmón no microcítico, un tumor estromal gastrointestinal, leucemia linfoblástica aguda positiva en el cromosoma Philadelphia (Ph+ ALL), carcinoma de células renales, carcinoma hepatocelular, síndrome hipereosinófilo o dermatofibrosarcoma protuberans; y

35

(b) compuestos de cualquier reivindicación anterior para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por una quinasa Bcr-Abl de T315I, donde dicha enfermedad es síndrome hipereosinófilo, dermatofibrosarcoma protuberans, leucemia mielógena crónica o un tumor estromal gastrointestinal.

40 23. Un compuesto de la reivindicación 22 para uso en el tratamiento de un sujeto que tiene una quinasa Bcr-Abl de T315I.

24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquier reivindicación anterior en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que opcionalmente:

45

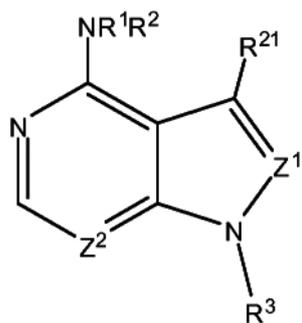
a) la composición es para uso como parte de un régimen de dosificación múltiple y la composición se administra por separado de un agente terapéutico adicional; o

b) dicho compuesto y un agente terapéutico adicional son parte de una única forma de dosificación, mezclados juntos en una única composición.

50

25. Un compuesto de fórmula V para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por una quinasa Bcr-Abl de T315I, en el que dicha enfermedad es síndrome hipereosinófilo, dermatofibrosarcoma protuberans, leucemia mielógena crónica o un tumor estromal gastrointestinal.

55



V

en la que,

5 Z¹ es -N= o -C(R²²)=;

Z² es -N= o -C(R²³)=;

R¹ y R² son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir;

10

R³, R²¹, R²² y R²³ son independientemente -CN, -CF₃, -S(O)_nR⁶, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -NR¹⁰-C(O)R¹¹, -NR¹²-C(O)-OR¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁸R^{18'}, -OR¹⁹, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, en la que n es un número entero de 0 a 2, y m es un

15 número entero de 1 a 2; y

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R^{18'}, R¹⁹ y R²⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

20

en la que opcionalmente el compuesto es un compuesto seleccionado de entre:

