

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 677 356**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12	(2006.01)	A61K 31/519	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)	C07D 413/14	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)		
C07D 487/22	(2006.01)		
A61K 31/437	(2006.01)		
A61K 31/4709	(2006.01)		
A61K 31/517	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.03.2011 PCT/US2011/029879**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2011 WO11119894**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2011 E 11760266 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 2550266**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos útiles para la inhibición de quinasas**

30 Prioridad:

24.03.2010 US 317223 P

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

01.08.2018

73 Titular/es:

**AMITECH THERAPEUTICS SOLUTIONS, INC.
(100.0%)
1020 Prospect Street, Suite 409
La Jolla, CA 92037, US**

72 Inventor/es:

**ARNOLD, LEE, DANIEL y
MURPHY, ERIC, A.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 677 356 T3

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

DESCRIPCIÓN

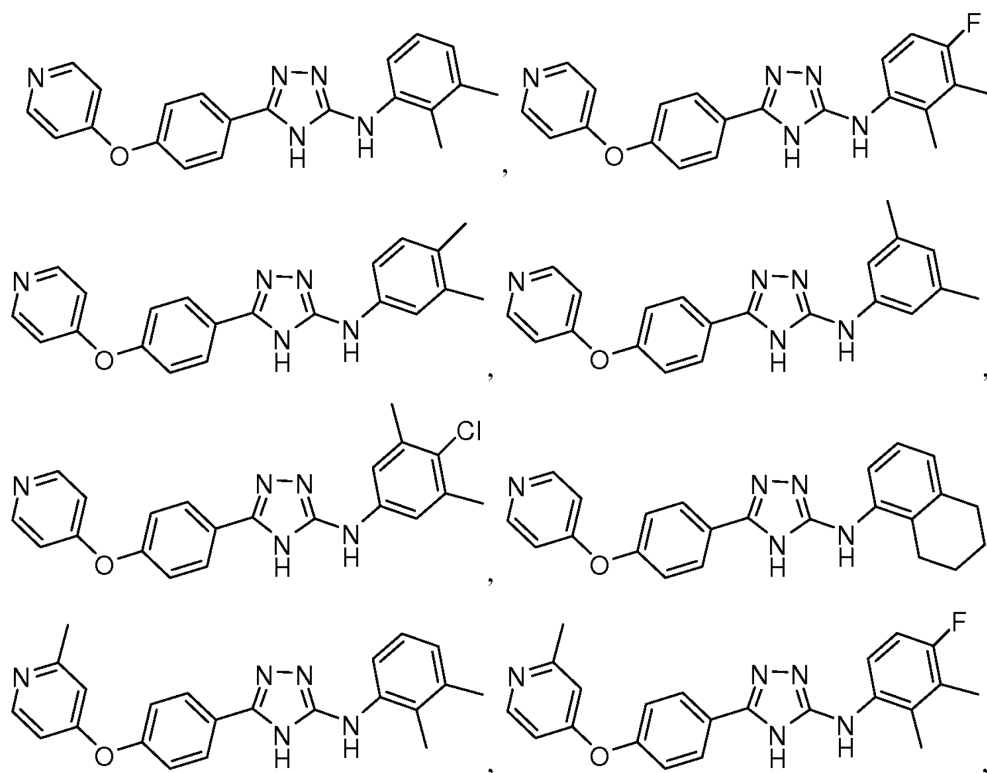
Compuestos heterocíclicos útiles para la inhibición de quinasas

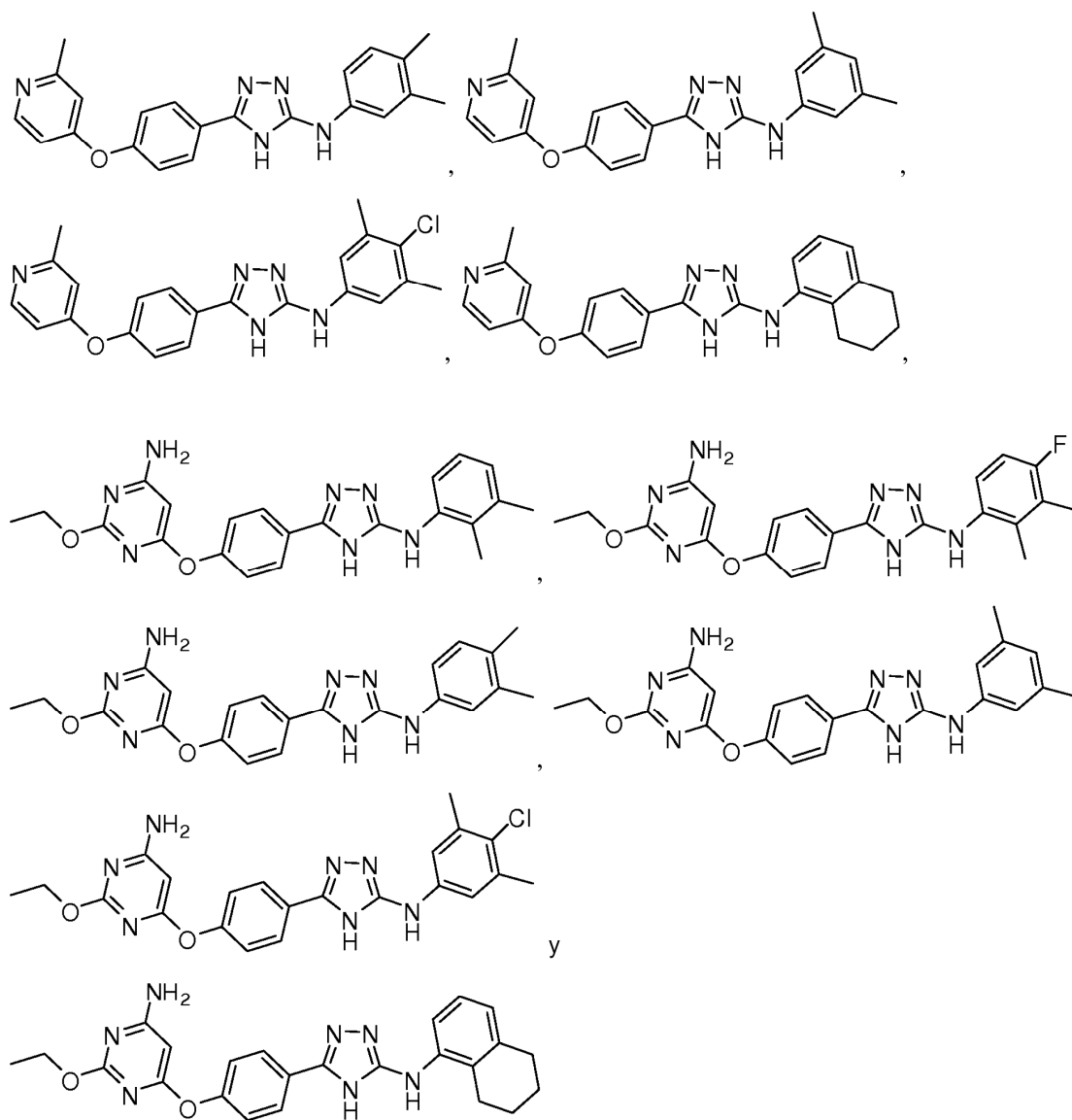
Antecedentes de la invención

5 Las quinasas regulan procesos fundamentales en el cáncer y otros trastornos hiperproliferativos, que incluyen aspectos tales como la proliferación, migración y metástasis, neovascularización, y quimiorresistencia. Por lo tanto, los inhibidores de quinasas han sido un importante foco de desarrollo de fármacos, y actualmente están aprobados varios inhibidores de quinasas para diversas indicaciones de cáncer. En general, los inhibidores de quinasas se seleccionan por medio del cribado de alto rendimiento mediante el uso de dominios catalíticos de quinasas a una concentración baja de ATP, y este proceso a menudo produce moléculas miméticas de ATP que carecen de especificidad y/o funcionan mal en células en las que los niveles de ATP son elevados. El documento WO 10 2006/024034 describe compuestos de heteroaril-O-fenil-heteroarilo.

La invención

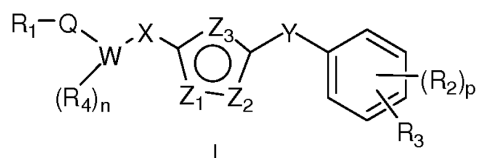
15 La presente invención proporciona compuestos, sus composiciones farmacéuticas y su uso en el tratamiento del cáncer, reestenosis, hiperplasia de la íntima, enfermedades fibróticas y trastornos dependientes de la angiogénesis, cuyos compuestos se seleccionan de las fórmulas:





Sumario

Se describe un compuesto que tiene la estructura (I) o un N-óxido, N,N'-dióxido, N,N',N''-trióxido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

en la que:

Q es O o S;

W es arilo C₆-C₁₂ o heteroarilo C₃-C₁₂ que tiene 1-3 heteroátomos;

cada X e Y independientemente no está presente o es un NH;

10 cada Z₁ y Z₂ se selecciona independientemente de un grupo que consiste en CH, N, y NR₅, en el que R₅ es hidrógeno o alquilo inferior;

Z₃ es O, S, N, o NR₅, en el que R₅ es hidrógeno o alquilo inferior;

R₁ es un heteroarilo C₃-C₁₂ sin sustituir o sustituido que tiene 1-3 heteroátomos o un alquilo sustituido con un heteroarilo C₃-C₁₂ sin sustituir o sustituido que tiene 1-3 heteroátomos;

5 cada R₂ y R₃ se selecciona independientemente de un grupo que consiste en un hidrógeno, un alcoxi C₁-C₆, un alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente, un cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido opcionalmente, un heterociclo C₃-C₁₀ sustituido opcionalmente que tiene 1-3 heteroátomos, un arilo C₆-C₁₂ sustituido opcionalmente, un heteroarilo C₃-C₁₂ sustituido opcionalmente que tiene 1-3 heteroátomos, CF₃, halógeno, CN, CONHR₆ y CO₂R' en el que R' es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; o, opcionalmente, R₂ y R₃ están unidos para formar un carbociclo de cinco a siete miembros;

10 R₄ se selecciona independientemente de un grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, -OH, NO₂, -CN, alcoxi C₁-C₆, -NHSO₂R₆, -SO₂NHR₆, -NHCOR₆, -NH₂, -NR₆R₇, -SR₆, -S(O)R₆, -S(O)₂R₆, CO₂R₆, -CONR₆R₇, en los que R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en hidrógeno, y un alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente; p = 0 - 4; y n es 1 o 2.

15 Se describen métodos para la supresión, prevención o inhibición de la linfangiogénesis, neovascularización, reclutamiento de células periendoeliales, angiogénesis, trastorno hiperproliferativo, lesión fibrótica, trastorno ocular y/o crecimiento de un tumor. Los métodos comprenden poner en contacto el tumor con un compuesto de estructura I o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de estructura I.

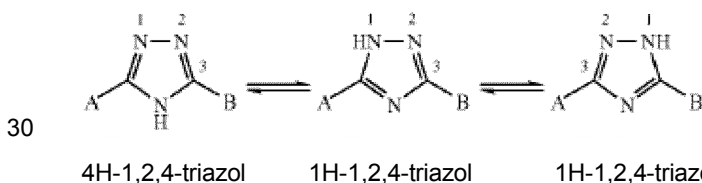
20 También se describen métodos para tratar el cáncer, reestenosis, hiperplasia de la íntima, enfermedades fibróticas o trastorno dependiente de la angiogénesis en un sujeto humano. Los métodos comprenden administrar a un paciente que necesita un compuesto de estructura I o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de estructura I.

Se describen métodos para impedir la inhibición de la apoptosis mediada por ASK1 en una célula, sensibilizar a una célula hacia un estrés extrínseco o inhibir la proliferación o migración celular mediada por MEK1/2 y/o ERK1/2. Los métodos comprenden poner en contacto el tumor con un compuesto de estructura I o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de estructura I.

25 Se describen métodos para inhibir una proteína quinasa, que comprenden poner en contacto la proteína quinasa con una concentración inhibitoria de un compuesto de estructura I o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de estructura I.

Descripción detallada

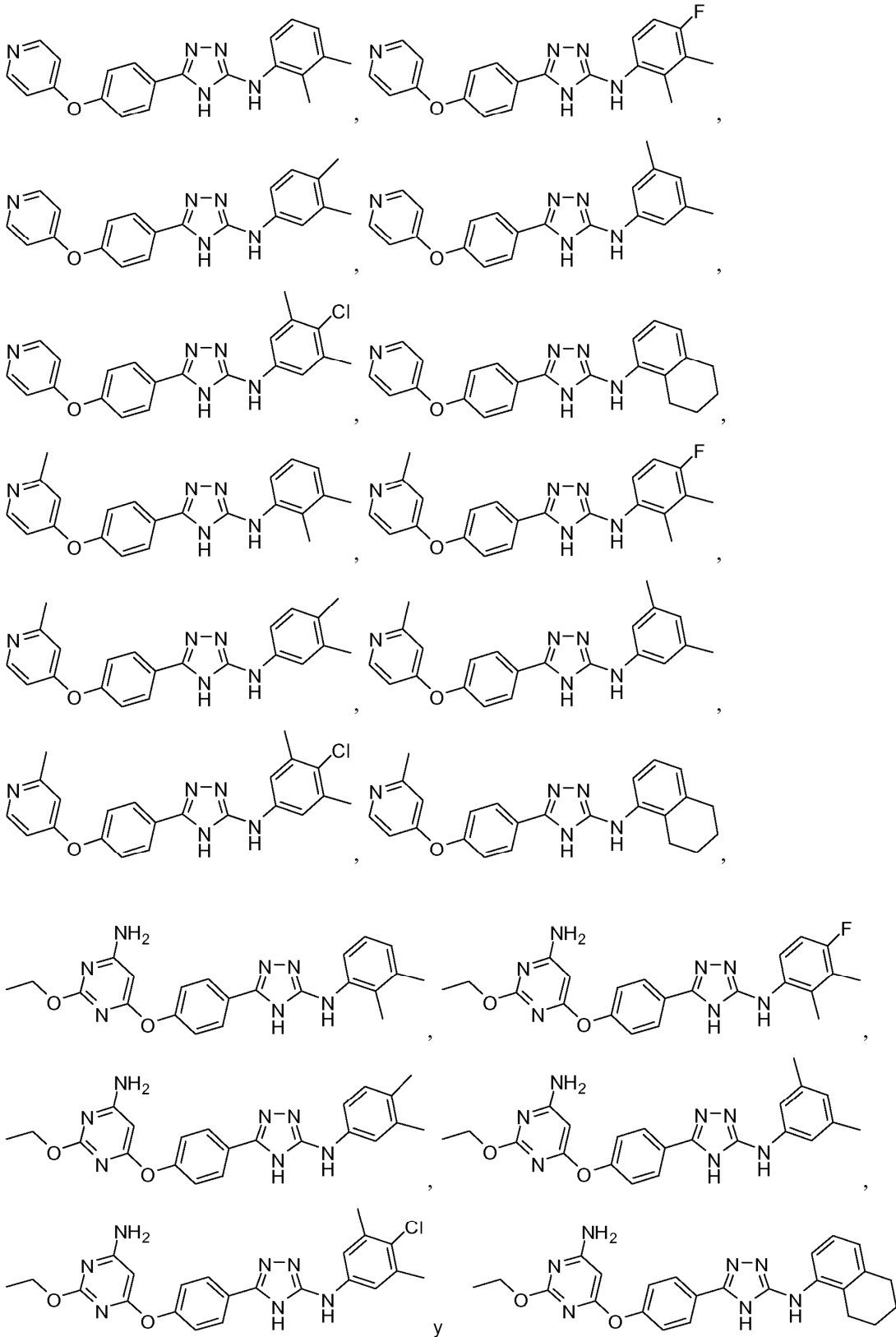
En el caso de los 1,2,4-triazoles, existen tres estructuras tautoméricas, como se muestra a continuación:



35 La estructura tautomérica predominante dependerá de los sustituyentes del resto triazol y de las condiciones de reacción. Como conocen las personas que tienen una experiencia habitual en la técnica, en general, 1H-1,2,4-triazol es la forma tautomérica más habitual, especialmente si hay unido un sustituyente amino al anillo. Aunque las tres estructuras tautoméricas pueden estar presentes e interconvertirse, todas las estructuras genéricas y todos los ejemplos que tienen el resto 1,2,4-triazol se muestran en la presente memoria en una forma tautomérica, tal como 4H-1,2,4-triazol, por simplicidad y como comparación con sus análogos directos, tal como los ejemplos que contienen el resto 1,3,4-oxadiazol. El uso solamente de la forma tautomérica 4H para dibujar las estructuras por simplicidad no implica que los compuestos descritos en la presente memoria existan en esa forma tautomérica particular.

40 De acuerdo con la presente invención, se describen sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En ciertos casos, el compuesto que tiene la estructura (I) se selecciona del grupo que consiste en



En ciertos casos, se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que tiene la estructura (I)-(V) o (Ia)-(Va), en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otros casos, se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que tiene la estructura (I)-(V) o (Ia)-(Va), y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En ciertos casos, se describen métodos para la supresión, prevención o inhibición de la linfangiogénesis, angiogénesis y/o crecimiento de un tumor. Los métodos comprenden poner en contacto el tumor con un compuesto de estructuras I-V, Ia-Va o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de estructura I del mismo.

5 Debido a las interacciones hidrófobas y la formación de enlaces de hidrógeno específicos necesarios para la inhibición de tipo II, se puede utilizar el sitio alostérico adyacente al sitio activo de la quinasa para mejorar la especificidad respecto de los inhibidores de tipo I, que interactúan únicamente con la conformación de quinasa activa en la región bisagra que está muy conservada. En ciertos casos, el compuesto descrito en la presente memoria es un inhibidor de tipo II selectivo de un receptor de PDGF o una quinasa RAF. En ciertos casos, el compuesto descrito en la presente memoria es un inhibidor alostérico de PDGFR α , PDGFR β , Flt3, A-RAF, B-RAF, C-RAF y/o c-Kit.

Ejemplos de Métodos de Dosificación y Regímenes de Tratamiento

15 En un aspecto, las composiciones que contienen los compuestos de estructura I se administran para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En las aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un sujeto humano (paciente) que ya padece una enfermedad, trastorno, o afección, en una cantidad suficiente para curar o al menos frenar parcialmente los síntomas de la enfermedad, trastorno, o afección. Las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y curso de la enfermedad, trastorno, o afección, la terapia previa, el estado de salud del paciente, el peso, y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico que aplica el tratamiento.

20 En las aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos de estructura I se administran a un paciente susceptible o con riesgo de otra manera hacia una enfermedad, trastorno o afección particular. Tal cantidad se define como una "cantidad o dosis profilácticamente eficaz". En este uso, las cantidades precisas también dependen del estado de salud del paciente, el peso, y similares. En ciertos casos, cuando se usan en un paciente, las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y curso de la enfermedad, trastorno, o afección, la terapia previa, el estado de salud del paciente y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico que aplica el tratamiento.

25 En ciertos casos, en caso de que la afección del paciente no mejore, basándose en el criterio del doctor, la administración de los compuestos de estructura I se realiza de manera crónica, es decir, durante un periodo prolongado de tiempo, lo que incluye a lo largo de toda la vida del paciente, para mejorar o controlar o limitar de otra manera los síntomas de la enfermedad, trastorno, o afección del paciente.

30 En caso de que el estado del paciente no mejore, basándose en el criterio del doctor, la administración de los compuestos de estructura I se proporciona continuamente; de manera alternativa, la dosis de fármaco a administrar se reduce temporalmente o se suspende temporalmente durante un cierto periodo de tiempo (es decir, un "descanso farmacológico"). En otros casos, el periodo del descanso farmacológico varía entre 2 días y 1 año, lo que incluye, a modo de ejemplo solamente, alrededor de 2 días, alrededor de 3 días, alrededor de 4 días, alrededor de 5 días, alrededor de 6 días, alrededor de 7 días, alrededor de 10 días, alrededor de 12 días, alrededor de 15 días, alrededor de 20 días, alrededor de 28 días, alrededor de 35 días, alrededor de 50 días, alrededor de 70 días, alrededor de 100 días, alrededor de 120 días, alrededor de 150 días, alrededor de 180 días, alrededor de 200 días, alrededor de 250 días, alrededor de 280 días, alrededor de 300 días, alrededor de 320 días, alrededor de 350 días, o alrededor de 365 días. En otros casos, la reducción de la dosis durante un descanso farmacológico es de alrededor del 10% a alrededor del 100%, lo que incluye, a modo de ejemplo solamente, alrededor del 10%, alrededor del 15%, alrededor del 20%, alrededor del 25%, alrededor del 30%, alrededor del 35%, alrededor del 40%, alrededor del 45%, alrededor del 50%, alrededor del 55%, alrededor del 60%, alrededor del 65%, alrededor del 70%, alrededor del 75%, alrededor del 80%, alrededor del 85%, alrededor del 90%, alrededor del 95%, o alrededor del 100%.

45 Una vez que se ha alcanzado una mejora de la afección del paciente, si es necesario se administra una dosis de mantenimiento. Posteriormente, en otros casos, la dosis o la frecuencia de la administración, o ambas, se reducen, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantiene la enfermedad, trastorno o afección mejorada. En otros casos, los pacientes requerirán, sin embargo, un tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier recidiva de los síntomas.

50 En otros casos, la cantidad de un agente concreto que corresponde a tal cantidad varía dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la enfermedad, trastorno, o afección y su gravedad, la identidad (p.ej., peso) del sujeto u hospedador que necesita el tratamiento, pero no obstante se determina de forma rutinaria según las circunstancias particulares del caso, que incluyen, p.ej., el agente específico a administrar, la vía de administración, la afección a tratar, y el sujeto u hospedador a tratar. En ciertos casos, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento de humanos adultos están en general en el intervalo de alrededor de 0,02 a alrededor de 5000 mg al día, o alrededor de 1 a alrededor de 1500 mg al día. En casos adicionales, la dosis deseada se presenta de manera conveniente en una dosis individual o como dosis divididas administradas de manera simultánea (o a lo largo de un periodo corto de tiempo) o a intervalos adecuados, por ejemplo en forma de dos, tres, cuatro o más subdosis al día.

En ciertos casos, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria están en formas farmacéuticas unitarias adecuadas para la administración individual de dosis precisas. En la forma farmacéutica unitaria, la

formulación está dividida en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas de uno o más compuestos. En otros casos, la dosis unitaria está en forma de un envase que contiene cantidades discretas de la formulación. Los ejemplos no limitantes son comprimidos o cápsulas envasadas, y polvos en viales o ampollas. En otra realización, las composiciones de suspensiones acuosas se envasan en recipientes de dosis individuales no resellables. En casos adicionales, se usan recipientes de dosis múltiples resellables, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición. A modo de ejemplo solamente, las formulaciones para inyección parenteral se presentan en una forma farmacéutica unitaria, lo que incluye, pero sin limitación, ampollas, o en recipientes multi-dosis, con un conservante añadido.

Las dosis diarias adecuadas para los compuestos de la estructura I descrita en la presente memoria son de alrededor de 0,01 a alrededor de 200 mg/kg por peso corporal. Una dosis diaria indicada en un mamífero grande, que incluye, pero sin limitación, seres humanos, está en el intervalo de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 2000 mg, administrada de manera conveniente en dosis divididas, que incluyen, pero sin limitación, hasta cuatro veces al día, o en forma de liberación prolongada. Las formas farmacéuticas unitarias adecuadas para administración oral incluyen de alrededor de 1 a alrededor de 200 mg de ingrediente activo. Los intervalos anteriores son meramente ilustrativos, ya que el número de variables con respecto a un régimen de tratamiento individual es grande, y no son infrecuentes las desviaciones considerables de estos valores recomendados. En casos adicionales, tales dosis se alteran dependiendo de diversas variables, que no se limitan a la actividad del compuesto usado, la enfermedad, trastorno, o afección a tratar, el modo de administración, las necesidades del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad, trastorno, o afección a tratar, y el criterio del médico que aplica el tratamiento.

En casos adicionales, se determina la toxicidad y la eficacia terapéutica de tales regímenes terapéuticos mediante procedimientos farmacéuticos habituales en cultivos celulares o animales experimentales, que incluyen, pero sin limitación, la determinación de la DL₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población) y la DE₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La proporción de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, y en ciertos casos se expresa como la proporción entre DL₅₀ y DE₅₀. En otros casos, los datos obtenidos de los ensayos de cultivos celulares y los estudios en animales se usan para formular un intervalo de dosis para el uso en un ser humano. En ciertos casos, la dosis de tales compuestos está dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE₅₀ con una toxicidad mínima. En casos adicionales, la dosis varía dentro de este intervalo dependiendo de la forma farmacéutica empleada y la vía de administración utilizada.

En ciertos casos, también se describen métodos para tratar el cáncer, reestenosis, hiperplasia de la íntima, enfermedades fibróticas o trastorno dependiente de la angiogénesis en un sujeto humano. Los métodos comprenden administrar a un paciente que necesita un compuesto de estructura I o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de estructura I. En ciertos casos, el compuesto descrito es un inhibidor alostérico de PDGFR α , PDGFR β , Flt3, A-RAF, B-RAF, C-RAF y/o c-Kit. En otra realización, el compuesto inhibe la heterodimerización de B-RAF con C-RAF o C-RAF con C-RAF. En ciertos casos, el compuesto es un inhibidor de tipo II selectivo de un receptor de PDGF o una quinasa RAF.

En ciertos casos, el cáncer es resistente, insensible o no muestra respuesta a un inhibidor de tipo I de la proteína quinasa. En ciertos casos, el cáncer es resistente, insensible o no muestra respuesta a un fármaco de quinasa pan-RAF o un inhibidor competitivo de ATP. En ciertos casos, el cáncer es resistente, insensible o no muestra respuesta a un fármaco seleccionado de Sorafenib, PLX4032, XL281, RAF265, 885-A, ZM336372, L-779450, AZ628, AAL881, LBT613, MCP110, 17-DMAG, CI1040, AZD6244/ARRY142886, PD0325901, SB590885, DP3346, y DP2514. En ciertos casos, el cáncer es resistente, insensible o no muestra respuesta a una terapia selectiva de VEGF. En ciertos casos, el cáncer está asociado a una forma mutante de quinasa RAF; la forma mutante de quinasa RAF puede ser una quinasa B-RAF seleccionada de los mutantes T529I, T529N, G464A, G464E, G464V, G466A, G466E, G466V, G469A, G469E, N581S, E586K, F595L, G596R, L597V, L597R, T599I, V600E, y K601E; de manera alternativa, la forma mutante de quinasa RAF es el mutante de C-RAF de control seleccionado de T421N, y T421I. En ciertos casos, el cáncer se selecciona de melanoma, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de riñón, y cáncer de colon. El cáncer se puede caracterizar por tumores ricos en estroma. En ciertos casos, el cáncer tiene una mutación o aberración seleccionada de N-RAS, H-RAS, K-RAS, B-RAF(V600E), B-RAF/Ras, HER1, p53, PTEN, y PI3K. En ciertos casos, el cáncer exhibe la estimulación de la ruta RAF-MEK-ERK. En otra realización, el compuesto de estructura I se administra de manera oral al paciente que lo necesita. En otra realización, al sujeto humano también se le prescribe una terapia seleccionada de terapia anti-angiogénica, una terapia selectiva molecularmente (tal como las dirigidas hacia otras quinasas (p.ej. EGFR, HER2, HER4, MEK, VEGFR, c-MET, PI3K, AKT, etc.)), quimioterapia o radioterapia. En otra realización, la respuesta del sujeto humano al compuesto se monitoriza mediante la inhibición de la fosforilación de S338 de C-RAF.

En ciertos casos, los cánceres que se tratan mediante los métodos descritos en la presente memoria incluyen, pero sin limitación: Cardíacos: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmonares: carcinoma broncogénico (de células escamosas, células microcíticas no diferenciadas, células no microcíticas, células macrocíticas no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinales: de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), de estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma, estromal), de páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), del intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores

carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), del intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma viloso, hamartoma, leiomioma); Del tracto genitourinario: de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia), de vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), de próstata (adenocarcinoma, sarcoma), de testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hepáticos: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Óseos: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, tumor maligno de células gigantes, cordoma, osteocronfoma (exóstosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Del sistema nervioso: de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), de meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), de cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), de la médula espinal (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológicos: de útero (carcinoma endometrial), de cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), de ovarios (carcinoma ovárico, (cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, tumores endometrioides, celioblastoma, carcinoma de células claras, carcinoma sin clasificar), tumores de células tecales-granulosas, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), de vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), de vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides (rabdomyosarcoma embrionario)), de tubos de Falopio (carcinoma); Hematológicos: de sangre (leucemia mieloide (aguda y crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano (linfoma maligno); Cutáneos: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares, nevi displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y de Glándulas adrenales: neuroblastoma.

En ciertos casos, la leucemia mielocítica aguda (LMA) y/o leucemia linfocítica aguda (LLA) se tratan mediante el uso de los compuestos de estructura I en una monoterapia o terapia de combinación.

La reestenosis significa literalmente la reaparición de la *estenosis*, un estrechamiento de un vaso sanguíneo, que conduce a un flujo sanguíneo restringido. La reestenosis se refiere normalmente a que una arteria u otro vaso sanguíneo de gran tamaño se ha estrechado, ha recibido tratamiento para eliminar el bloqueo y posteriormente se ha vuelto a estrechar. Esto es normalmente la reestenosis de una arteria, u otro vaso sanguíneo, o posiblemente un vaso dentro de un órgano. La reestenosis resulta habitualmente de la angioplastia con globo y/o la colocación de mallas intravasculares, lo que da como resultado la oclusión final de las arterias mediante un proceso descrito como hiperplasia de la neoíntima (NIH). Tras la lesión arterial, se da una hiperproliferación de las células musculares lisas vasculares que se ha demostrado que depende de PDGFR α / β (Englesbe, et al. (2004) *J Vasc Surg* 39, 440-6) y la activación de la ruta MAPK (Li, et al. (2005) *Circulation* 111, 1672-8; Pintucci, et al. (2006) *Faseb J* 20, 398-400). Por lo tanto, la combinación de la inhibición de PDGFR β /B-RAF sería un tratamiento ideal para NIH. En la presente memoria se describen compuestos de estructura I que se pueden seleccionar como inhibidores de PDGFR β /B-RAF. En ciertos casos, la reestenosis de acuerdo con los métodos de la invención es la reestenosis provocada por la hiperplasia de la íntima tras una lesión vascular.

Las expresiones "fibrosis" o "trastorno fibrosante", tal como se usan en la presente memoria, se refieren a afecciones que están asociadas a la acumulación anormal de células y/o fibronectina y/o colágeno y/o el reclutamiento incrementado de fibroblastos, e incluyen, pero sin limitación, la fibrosis de órganos o tejidos individuales, tales como el corazón, riñón, hígado, articulaciones, pulmón, tejido pleural, tejido peritoneal, piel, córnea, retina, tejido musculoesquelético y tubo digestivo.

Las enfermedades, trastornos, o afecciones ejemplares que implican fibrosis incluyen, pero sin limitación: Enfermedades del pulmón asociadas a fibrosis, p.ej., fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar secundaria a enfermedad inflamatoria sistémica tal como artritis reumatoide, esclerodermia, lupus, alveolitis fibrosante criptogénica, fibrosis inducida por radiación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), esclerodermia, asma crónica, silicosis, fibrosis pulmonar o pleural inducida por amianto, lesión pulmonar aguda y dificultad respiratoria aguda (que incluye la inducida por neumonía bacteriana, inducida por traumatismo, inducida por neumonía viral, inducida por un respirador, inducida por septicemia no pulmonar, e inducida por aspiración); Nefropatías crónicas asociadas a lesión/fibrosis (fibrosis renal), p.ej., glomerulonefritis secundaria a enfermedades inflamatorias sistémicas tales como lupus y esclerodermia, diabetes, nefritis glomerular, esclerosis glomerular segmentaria focal, nefropatía por IgA, hipertensión, aloinjerto y Alport; Fibrosis intestinal, p.ej., esclerodermia, y fibrosis intestinal inducida por radiación; Fibrosis hepática, p.ej., cirrosis, fibrosis hepática inducida por el alcohol, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), lesión de las vías biliares, cirrosis biliar primaria, fibrosis hepática inducida por infección o viral (p.ej., infección por HCV crónica), y hepatitis autoinmunitaria; Fibrosis de cabeza y cuello, p.ej., inducida por radiación; Cicatrización de la córnea, p.ej., LASIK (queratomileusis in situ asistida por láser), trasplante de córnea, y trabeculectomía; Cicatrización hipertrófica y queloides, p.ej., inducidos por quemaduras o quirúrgicos; y Otras enfermedades fibróticas, p.ej., sarcoidosis, esclerodermia, lesión/fibrosis de la médula espinal, mielofibrosis, reestenosis vascular, aterosclerosis, arterioesclerosis, granulomatosis de Wegener, enfermedad mixta del tejido

conectivo, y enfermedad de Peyronie. En ciertos casos, la fibrosis de acuerdo con los métodos de la invención es fibrosis pulmonar o fibrosis hepática.

5 En una realización, los compuestos de estructura I se administran a un sujeto humano con fibrosis de un órgano o tejido, o con una predisposición a desarrollar fibrosis de un órgano o tejido, con otro u otros agentes que se usan para tratar la fibrosis. En un aspecto, el o los agentes incluyen corticosteroides. En otro aspecto, el o los agentes incluyen inmunosupresores. En un aspecto, el o los agentes incluyen antagonistas de células B. En otro aspecto, el o los agentes incluyen uteroglobina.

10 En ciertos casos, se describen métodos para impedir la inhibición de la apoptosis mediada por ASK1 en una célula, sensibilizar a una célula hacia un estrés extrínseco o inhibir la proliferación o migración celular mediada por MEK1/2 y/o ERK1/2. Los métodos comprenden poner en contacto el tumor con un compuesto de estructura I o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de estructura I.

15 La quinasa RAF es un importante punto convergente posterior a la señalización de FGFR y VEGFR2 en las células endoteliales, y desempeña un papel crucial en la supervivencia de las células endoteliales durante la angiogénesis. El compartimento estromal es un contribuyente importante a la angiogénesis y el crecimiento tumoral. Esto incluye los pericitos asociados al endotelio recién formado, que estabilizan la vasculatura y estimulan la vascularización. PDGFR β es una tirosina quinasa receptora (RTK) que es esencial para estimular la función adecuada de los pericitos, que estabilizan los vasos sanguíneos y posibilitan la maduración de los vasos. La señalización de PDGFR β potencia el reclutamiento de pericitos en los vasos recién formados y la secreción de moléculas proangiogénicas tales como VEGFA, FGF2, y Ang1 en el micromedio local. Esto favorece la estabilización de los vasos y la remodelación de la red vascular inmadura hasta una red muy ordenada. El mantenimiento del compartimento vascular depende de bucles paracrinos tales como la secreción de PDGF-BB y FGF2, que conducen a la expresión incrementada de FGFR1 en VSMCs y PDGFR α/β en ECs, respectivamente. Por lo tanto, la homeostasis de los compartimentos parietales y vasculares es crítica para una angiogénesis eficaz. Así, la inhibición de estos dos compartimentos de manera simultánea iniciaría una inhibición potente de la angiogénesis.

25 En ciertos casos, el compuesto descrito es un inhibidor alostérico de PDGFR α , PDGFR β , Flt3, A-RAF, B-RAF, C-RAF y/o c-Kit. En otra realización, el compuesto inhibe la heterodimerización de B-RAF con C-RAF o C-RAF con C-RAF. En ciertos casos, el compuesto es un inhibidor de tipo II selectivo de un receptor de PDGF o una quinasa B-RAF. En ciertos casos, el estrés extrínseco se selecciona de hipoxia, quimioterapia, radioterapia o privación de glucosa/nutrientes. En ciertos casos, el compuesto de estructura I de acuerdo con los métodos de la invención bloquea las respuestas endoteliales estimuladas por VEGF y/o FGF en la angiogénesis tumoral.

30 En ciertas realizaciones, se describen métodos para inhibir una proteína quinasa, que comprenden poner en contacto la proteína quinasa con una concentración inhibitoria de un compuesto de estructura I o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de estructura I.

Cierta Terminología Farmacéutica y Médica

35 El término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o ingrediente, tal como se usa en la presente memoria, significa que no tiene un efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto tratado.

40 El término "antagonista", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a una molécula tal como un compuesto, que disminuye, inhibe, o impide la acción de otra molécula o la actividad de un sitio receptor. Los antagonistas incluyen, pero sin limitación, los antagonistas competitivos, antagonistas no competitivos, antagonistas acompetitivos, agonistas parciales y agonistas inversos.

Los antagonistas competitivos se unen de manera reversible a los receptores en el mismo sitio de unión (sitio activo) igual que el ligando endógeno o agonista, pero sin activar el receptor.

45 Los inhibidores alostéricos (también conocidos como antagonistas no competitivos) se unen en un sitio de unión diferente del agonista, y ejercen su acción en ese receptor por medio del otro sitio de unión. Los antagonistas no competitivos no compiten por la unión con los agonistas. Los antagonistas unidos pueden dar como resultado una afinidad disminuida de un agonista por ese receptor, o de manera alternativa pueden impedir cambios conformacionales en el receptor necesarios para la activación del receptor después de que se una el agonista.

50 El término "cáncer", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un crecimiento anormal de células que tienden a proliferar de una manera descontrolada y, en ciertos casos, a metastatizar (propagarse). Los tipos de cáncer incluyen, pero sin limitación, los tumores sólidos (tales como los de la vejiga, intestino, cerebro, mama, endometrio, corazón, riñón, pulmón, tejido linfático (linfoma), ovario, páncreas u otro órgano endocrino (tiroides), próstata, piel (melanoma) o neoplasias malignas hematológicas (tales como las leucemias).

El término "vehículo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a compuestos químicos o agentes relativamente atóxicos que facilitan la incorporación de un compuesto a las células o los tejidos.

55

Los términos "coadministración" o similares, tal como se usan en la presente memoria, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente individual, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran mediante la misma vía o diferentes vías de administración o en el mismo momento o en momentos diferentes.

5 El término "diluyente" se refiere a compuestos químicos que se usan para diluir el compuesto de interés antes de la administración. Los diluyentes se pueden usar también para estabilizar los compuestos, ya que pueden proporcionar un medio más estable. Las sales disueltas en disoluciones tamponadas (que también pueden proporcionar un control o mantenimiento del pH) se utilizan en la técnica como diluyentes, que incluyen, pero sin limitación, una solución salina tamponada con fosfato.

10 Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usan en la presente memoria, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto a administrar que aliviará hasta cierto punto uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección a tratar. El resultado puede ser la reducción y/o mitigación de los signos, síntomas, o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para uso terapéutico es la cantidad de la composición que comprende un compuesto tal como se describe en la presente memoria necesaria para proporcionar una disminución clínicamente significativa de los síntomas de la enfermedad. Una cantidad "eficaz" adecuada, en cualquier caso individual, se puede determinar mediante el uso de técnicas tales como un estudio de escalonamiento de la dosis.

Los términos "aumentar" o "aumento", tal como se usan en la presente memoria, significan incrementar o prolongar en potencia o duración un efecto deseado. Así, con respecto a aumentar el efecto de los agentes terapéuticos, el término "aumento" se refiere a la capacidad de incrementar o prolongar, en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema. Una "cantidad eficaz para el aumento", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a una cantidad adecuada para aumentar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

Un "metabolito" de un compuesto descrito en la presente memoria es un derivado de ese compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza. La expresión "metabolito activo" se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza. El término "metabolizado", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a la suma de los procesos (que incluyen, pero sin limitación, las reacciones de hidrólisis y las reacciones catalizadas por enzimas) mediante las que un organismo cambia una sustancia particular. Así, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas a un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza una diversidad de reacciones oxidativas y reductoras, mientras las uridina difosfato glucuroniltransferasas catalizan la transferencia de una molécula activada de ácido glucurónico a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrilo libres. Los metabolitos de los compuestos descritos en la presente memoria se identifican opcionalmente mediante la administración de los compuestos a un hospedador y el análisis de muestras de tejido del hospedador, o mediante la incubación de los compuestos con células hepáticas in vitro y el análisis de los compuestos resultantes.

35 La expresión "combinación farmacéutica", tal como se usa en la presente memoria, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo, e incluye las combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. La expresión "combinación fija" significa que los ingredientes activos, p.ej. un compuesto de estructura I y un co-agente, se administran a un paciente de manera simultánea en forma de una única entidad o dosis. La expresión "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, p.ej. un compuesto de estructura I y un co-agente, se administran a un paciente como entidades diferentes de manera simultánea, concurrente o secuencial sin límites específicos de tiempo intermedio, en la que tal administración proporciona niveles eficaces de los dos compuestos en el organismo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia en cóctel, p.ej. la administración de tres o más ingredientes activos.

45 La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto (es decir, un compuesto de la estructura I descrita en la presente memoria) con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, y/o excipientes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Existen múltiples técnicas para administrar un compuesto en la técnica, que incluyen, pero sin limitación: la administración intravenosa, oral, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

50 El término "sujeto" o "paciente" abarca los mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero sin limitación, cualquier miembro de la clase Mammalia: seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés, y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como ganado bovino, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros, y gatos; animales de laboratorio que incluyen roedores, tales como ratas, ratones y conejillos de Indias, y similares. En una realización, el mamífero es un ser humano.

55 Los términos "tratar" o "tratamiento", tal como se usan en la presente memoria, incluyen aliviar, reducir o mejorar al menos un síntoma de una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, inhibir la enfermedad o afección, p.ej., detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, provocar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar una afección provocada por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección profilácticamente y/o terapéuticamente.

Vías de Administración

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

En ciertos casos, se administra un compuesto descrito en la presente memoria de una manera local en vez de sistémica, por ejemplo, por medio de la inyección del compuesto directamente en un órgano, a menudo en una preparación de liberación lenta o una formulación de liberación sostenida. En casos específicos, las formulaciones de acción prolongada se administran mediante implantación (por ejemplo, de manera subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Además, en otros casos, el fármaco se administra en un sistema selectivo de administración de fármacos, por ejemplo, en un liposoma revestido con un anticuerpo específico de un órgano. En tales casos, los liposomas se transportan y absorben selectivamente en el órgano. En otros casos, el compuesto descrito en la presente memoria se describe en forma de una formulación de liberación rápida, en forma de una formulación de liberación prolongada, o en forma de una formulación de liberación intermedia. En otros casos, el compuesto descrito en la presente memoria se administra de manera tópica.

Composición/Formulación Farmacéutica

En ciertos casos, los compuestos descritos en la presente memoria se formulan en composiciones farmacéuticas. En casos específicos, las composiciones farmacéuticas se formulan de manera convencional mediante el uso de uno o más vehículos fisiológicamente aceptables, que comprenden excipientes y agentes auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos hasta preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Se usa cualquier técnica, vehículos, y excipientes farmacéuticamente aceptables según sea adecuado para formular las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Decimonovena Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, Nueva York, N.Y., 1980; y *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Séptima Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

En la presente memoria se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto (es decir, un compuesto de la estructura I descrita en la presente memoria) y un/varios diluyente(s), excipiente(s), o vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s). En ciertos casos, los compuestos descritos se administran como composiciones farmacéuticas en las que se mezcla un compuesto (es decir, un compuesto de la estructura I descrita en la presente memoria) con otros ingredientes activos, como en la terapia de combinación. En la presente memoria están abarcadas todas las combinaciones de agentes activos expuestas en la siguiente sección de terapias de combinación, y a lo largo de esta descripción. En los casos específicos, las composiciones farmacéuticas incluyen uno o más compuestos (es decir, un compuesto de la estructura I descrita en la presente memoria).

Una composición farmacéutica, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a una mezcla de un compuesto (es decir, un compuesto de la estructura I descrita en la presente memoria) con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, y/o excipientes. En ciertos casos, la composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En ciertos casos, al poner en práctica los métodos de tratamiento o uso descritos en la presente memoria, se administran cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos (es decir, compuestos de la estructura I descrita en la presente memoria) en una composición farmacéutica a un mamífero que tiene una enfermedad o afección a tratar. En casos específicos, el mamífero es un ser humano. En ciertos casos, las cantidades terapéuticamente eficaces varían dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. Los compuestos descritos en la presente memoria se usan individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

En una realización, se formula un compuesto (es decir, un compuesto de la estructura I descrita en la presente memoria) en una disolución acuosa. En casos específicos, la disolución acuosa se selecciona, a modo de ejemplo solamente, de un tampón fisiológicamente compatible, tal como solución de Hank, solución de Ringer, o tampón de solución salina fisiológica. En otros casos, se formula un compuesto (es decir, un compuesto de la estructura I descrita en la presente memoria) para la administración transmucosa. En casos específicos, las formulaciones transmucosas incluyen agentes penetrantes que son adecuados para la barrera a penetrar. En otros casos en los que los compuestos descritos en la presente memoria se formulan para otras inyecciones parenterales, las formulaciones adecuadas incluyen disoluciones acuosas o no acuosas. En casos específicos, tales disoluciones incluyen tampones y/o excipientes fisiológicamente compatibles.

En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria se formulan para la administración oral. Los compuestos descritos en la presente memoria, que incluyen un compuesto (es decir, un compuesto de la estructura I descrita en la presente memoria), se formulan combinando los compuestos activos, p.ej., con vehículos o excipientes

farmacéuticamente aceptables. En diversos casos, los compuestos descritos en la presente memoria se formulan en formas farmacéuticas orales que incluyen, a modo de ejemplo solamente, comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, suspensiones espesas, suspensiones y similares.

5 En ciertos casos, las preparaciones farmacéuticas para uso oral se obtienen mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria, opcionalmente triturando la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir agentes auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, rellenos tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como: por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, 10 celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica; u otras, tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato cálcico. En casos específicos, se añaden opcionalmente agentes disgregantes. Los agentes disgregantes incluyen, a modo de ejemplo solamente, croscarmelosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona, agar, o ácido gálico o una sal del mismo, tal como alginato sódico.

15 En una realización, son describen formas farmacéuticas, tales como núcleos de grageas y comprimidos, con uno o más revestimientos adecuados. En casos específicos, se usan disoluciones concentradas de carbohidratos para revestir la forma farmacéutica. Las disoluciones de carbohidratos contienen opcionalmente componentes adicionales, tales como, a modo de ejemplo solamente, goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilen glicol, y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. También se añaden opcionalmente colorantes y/o pigmentos a los revestimientos para su identificación. 20 Además, los colorantes y/o pigmentos se utilizan opcionalmente para caracterizar las diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo.

25 En ciertos casos, las cantidades terapéuticamente eficaces de al menos uno de los compuestos descritos en la presente memoria se formulan en otras formas farmacéuticas orales. Las formas farmacéuticas orales incluyen las cápsulas duras hechas de gelatina, así como las cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. En casos específicos, las cápsulas duras contienen los ingredientes activos en una mezcla con uno o más rellenos. Los rellenos incluyen, a modo de ejemplo solamente, lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato magnésico y, opcionalmente, estabilizantes. En otros casos, las cápsulas blandas contienen uno o más compuestos activos que se disuelven o suspenden en un líquido adecuado. Los líquidos adecuados incluyen, a modo de ejemplo solamente, uno o más aceites grasos, parafina 30 líquida, o polietilen glicol líquido. Además, se pueden añadir opcionalmente estabilizantes.

35 En otros casos, las cantidades terapéuticamente eficaces de al menos uno de los compuestos descritos en la presente memoria se formulan para administración bucal o sublingual. Las formulaciones adecuadas para administración bucal o sublingual incluyen, a modo de ejemplo solamente, comprimidos, pastillas, o geles. En otros casos, los compuestos descritos en la presente memoria se formulan para inyección parenteral, lo que incluye las formulaciones adecuadas para inyección rápida o infusión continua. En casos específicos, las formulaciones para inyección se presentan en una forma farmacéutica unitaria (p.ej., en ampollas) o en recipientes multi-dosis. Opcionalmente se añaden conservantes a las formulaciones de inyección. En otros casos, las composiciones farmacéuticas de un compuesto (es decir, un compuesto de la estructura I descrita en la presente memoria) se formulan en una forma adecuada para inyección parenteral en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones 40 estériles en vehículos oleosos o acuosos. Las formulaciones para inyección parenteral contienen opcionalmente agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. En casos específicos, las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma hidrosoluble. En casos adicionales, las suspensiones de los compuestos activos se preparan en forma de suspensiones oleosas para inyección adecuadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados para el uso en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria incluyen, a modo de ejemplo solamente, aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. En ciertos casos específicos, las suspensiones acuosas para inyección contienen sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión contiene estabilizantes adecuados o agentes que aumentan la solubilidad 45 de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas. De manera alternativa, en otros casos, el ingrediente activo está en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, p.ej. agua estéril apirógena, antes del uso. 50

55 En un aspecto, los compuestos (es decir, compuestos de la estructura I descrita en la presente memoria) se preparan en forma de soluciones para inyección parenteral como se describe en la presente memoria o como se conoce en la técnica, y se administran con un inyector automático. Se conocen los inyectores automáticos, tales como los descritos en las patentes de EE.UU. n.ºs 4.031.893, 5.358.489; 5.540.664; 5.665.071, 5.695.472 y en el documento WO/2005/087297. En general, todos los inyectores automáticos contienen un volumen de disolución que incluye un compuesto (es decir, un compuesto de la estructura I descrita en la presente memoria) a inyectar. En general, los inyectores automáticos incluyen un depósito para albergar la disolución, que está en comunicación fluida 60 con una aguja para administrar el fármaco, así como un mecanismo para desplegar automáticamente la aguja, insertar la aguja en el paciente y administrar la dosis al paciente. Los inyectores ejemplares proporcionan alrededor de 0,3 mL de disolución a alrededor de una concentración de 0,5 mg a 10 mg de un compuesto (es decir, un

compuesto de la estructura I descrita en la presente memoria) por 1 mL de disolución. Cada inyector es capaz de administrar solamente una dosis del compuesto.

5 En otros casos, los compuestos (es decir, un compuesto de la estructura I descrita en la presente memoria) se administran de manera tópica. Los compuestos descritos en la presente memoria se formulan en una diversidad de composiciones administrables de manera tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras labiales, bálsamos, cremas o pomadas. Tales composiciones farmacéuticas contienen opcionalmente solubilizantes, estabilizantes, agentes de aumento de la tonicidad, tampones y conservantes.

10 En otros casos, los compuestos (es decir, compuestos de la estructura I descrita en la presente memoria) se formulan para la administración transdérmica. En casos específicos, las formulaciones transdérmicas emplean dispositivos de administración transdérmica y parches de administración transdérmica, y pueden ser emulsiones lipófilas o tamponadas, soluciones acuosas, disueltas y/o dispersadas en un polímero o un adhesivo. En diversos casos, tales parches se construyen para la administración continua, pulsátil, o a voluntad de los agentes farmacéuticos. En casos adicionales, la administración transdérmica de un compuesto (es decir, compuestos de la estructura I descrita en la presente memoria) se lleva a cabo por medio de parches iontoforéticos y similares.

15 En ciertos casos, los parches transdérmicos proporcionan la administración controlada de un compuesto (es decir, un compuesto de la estructura I descrita en la presente memoria). En casos específicos, la velocidad de absorción se ralentiza mediante el uso de membranas de control de la velocidad o atrapando el compuesto dentro de una matriz de polímero o gel. En casos alternativos, se usan potenciadores de la absorción para incrementar la absorción. Los potenciadores de la absorción o vehículos incluyen disolventes farmacéuticamente aceptables absorbibles que ayudan al paso a través de la piel. Por ejemplo, en una realización, los dispositivos transdérmicos están en forma de un apósito que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera para el control de velocidad para administrar el compuesto en la piel del hospedador a una velocidad controlada y predeterminada a lo largo de un periodo prolongado de tiempo, y un medio para sujetar el dispositivo a la piel.

25 Las formulaciones transdérmicas descritas en la presente memoria se pueden administrar mediante el uso de una diversidad de dispositivos que se han descrito en la técnica. Por ejemplo, tales dispositivos incluyen, pero sin limitación, las pat. de EE.UU. n.ºs 3.598.122, 3.598.123, 3.710.795, 3.731.683, 3.742.951, 3.814.097, 3.921.636, 3.972.995, 3.993.072, 3.993.073, 3.996.934, 4.031.894, 4.060.084, 4.069.307, 4.077.407, 4.201.211, 4.230.105, 4.292.299, 4.292.303, 5.336.168, 5.665.378, 5.837.280, 5.869.090, 6.923.983, 6.929.801 y 6.946.144.

30 Las formas farmacéuticas transdérmicas descritas en la presente memoria pueden incorporar ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables que son convencionales en la técnica. En una realización, las formulaciones transdérmicas descritas en la presente memoria incluyen al menos tres componentes: (1) una formulación de un compuesto (es decir, un compuesto de la estructura I descrita en la presente memoria); (2) un potenciador de la penetración; y (3) un adyuvante acuoso. Además, las formulaciones transdérmicas pueden incluir componentes adicionales tales como, pero sin limitación, agentes gelificantes, cremas y bases de pomada, y similares. En ciertos casos, la formulación transdérmica incluye además un material de soporte de tejido o sin tejer para aumentar la absorción e impedir la retirada de la formulación transdérmica de la piel. En otros casos, las formulaciones transdérmicas descritas en la presente memoria mantienen un estado saturado o supersaturado para estimular la difusión en la piel.

40 En otros casos, los compuestos de estructura I se formulan para la administración mediante inhalación. Las diversas formas adecuadas para la administración mediante inhalación incluyen, pero sin limitación, aerosoles, vahos o polvos. Las composiciones farmacéuticas de un compuesto (es decir, los inhibidores alostéricos de quinasas descritos en la presente memoria) se administran de manera conveniente en forma de una presentación en spray de aerosol desde envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado (p.ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado). En casos específicos, la unidad de dosis de un aerosol presurizado se determina proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. En ciertos casos, se formulan cápsulas y cartuchos, tal como, a modo de ejemplo solamente, de gelatina para el uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

50 Las formulaciones intranasales se conocen en la técnica, y se describen, por ejemplo, en las pat. de EE.UU. n.ºs 4.476.116, 5.116.817 y 6.391.452. Las formulaciones, que incluyen un compuesto (es decir, un compuesto de la estructura I descrita en la presente memoria), que se preparan según estos y otros métodos muy conocidos en la técnica, se preparan en forma de disoluciones en solución salina, mediante el empleo de alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, fluorocarbonos, y/u otros solubilizantes o agentes dispersantes conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Ansel, H. C. *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Sexta Ed. (1995). Preferiblemente, estas composiciones y formulaciones se preparan con ingredientes farmacéuticamente aceptables atóxicos adecuados. Estos ingredientes se hallan en fuentes tales como REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 21ª edición, 2005, una referencia habitual en este campo. La elección de los vehículos adecuados depende en gran medida de la naturaleza exacta de la forma farmacéutica nasal deseada, p.ej., soluciones, suspensiones, pomadas, o geles. Las formas farmacéuticas nasales contienen en general grandes cantidades de agua, además del ingrediente activo. También puede haber presentes cantidades menores de otros

ingredientes, tales como agentes de ajuste del pH, agentes emulsionantes o dispersantes, conservantes, tensioactivos, agentes gelificantes, o tamponadores y otros agentes estabilizantes y solubilizantes. Preferiblemente, la forma farmacéutica nasal debería ser isotónica respecto de las secreciones nasales.

5 Para la administración mediante inhalación, los compuestos descritos en la presente memoria pueden estar en forma de un aerosol, vaho o polvo. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se administran de manera conveniente en forma de una presentación en espray de aerosol desde envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, p.ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosis se puede determinar proporcionando una válvula para liberar una cantidad medida. Se pueden formular 10 cápsulas y cartuchos, tales como, a modo de ejemplo solamente, de gelatina para el uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo del compuesto descrito en la presente memoria y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

15 En otros casos, los compuestos de estructura I se formulan en composiciones rectales tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina, o enemas de retención, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, PEG, y similares. En las formas de supositorio de las composiciones, primero se funde una cera de punto de fusión bajo tal como, pero sin limitación, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, opcionalmente en combinación con manteca de cacao.

20 En ciertos casos, las composiciones farmacéuticas se formulan de cualquier manera convencional mediante el uso de uno o más vehículos fisiológicamente aceptables, que comprenden excipientes y agentes auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos hasta preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Se usa opcionalmente cualquier técnica, vehículo, y excipiente farmacéuticamente aceptable según sea adecuado, y como se entiende en la técnica. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto (es decir, los inhibidores alostéricos de quinasas 25 descritos en la presente memoria) se pueden fabricar de una manera convencional, tal como, a modo de ejemplo solamente, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, producción de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o compresión.

30 Las composiciones farmacéuticas incluyen al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto (es decir, un compuesto de la estructura I descrita en la presente memoria) descrito en la presente memoria como ingrediente activo. El ingrediente activo está en forma de ácido libre o base libre, o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, los métodos y las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria incluyen el uso de los *N*-óxidos, las formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), así como los metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. Todos los tautómeros de los compuestos descritos en la presente memoria están incluidos dentro del alcance de los 35 compuestos presentados en la presente memoria. Además, los compuestos descritos en la presente memoria abarcan las formas sin solvatar, así como las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en la presente memoria también se consideran descritas en la presente memoria. Además, las composiciones farmacéuticas incluyen opcionalmente otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, tales como agentes conservantes, 40 estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica, tampones, y/u otras sustancias terapéuticamente valiosas.

45 Los métodos para la preparación de las composiciones que comprenden los compuestos descritos en la presente memoria incluyen formular los compuestos con uno o más excipientes o vehículos inertes farmacéuticamente aceptables, para formar un sólido, semisólido o líquido. Las composiciones sólidas incluyen, pero sin limitación, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas, y supositorios. Las composiciones líquidas incluyen disoluciones en las que se disuelve un compuesto, emulsiones que comprenden un compuesto, o una disolución que contiene liposomas, micelas, o nanopartículas que comprenden un compuesto tal como se describe en la presente memoria. Las composiciones semisólidas incluyen, pero sin limitación, geles, suspensiones y cremas. La forma de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria incluyen disoluciones o suspensiones líquidas, 50 formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en un líquido antes del uso, o emulsiones. Estas composiciones también contienen opcionalmente cantidades menores de sustancias auxiliares atóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH, etc.

55 En ciertos casos, la composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto (es decir, un compuesto de la estructura I descrita en la presente memoria) de manera ilustrativa toma la forma de un líquido, en el que los agentes están presentes en disolución, en suspensión o ambas. En general, cuando la composición se administra en forma de una disolución o suspensión, una primera porción del agente está presente en la disolución, y una segunda porción del agente está presente en forma particulada, en suspensión en una matriz líquida. En ciertos casos, una composición líquida incluye una formulación en gel. En otros casos, la composición líquida es acuosa.

60 En ciertos casos, las suspensiones acuosas farmacéuticas incluyen uno o más polímeros como agentes de suspensión. Los polímeros incluyen polímeros solubles en agua, tales como polímeros celulósicos, p.ej., hidroxipropil

metilcelulosa, y polímeros insolubles en agua, tales como polímeros que contienen carboxilo reticulado. Ciertas composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria incluyen un polímero mucoadhesivo, seleccionado, por ejemplo, de carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, policarbofilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato sódico y dextrano.

- 5 Las composiciones farmacéuticas también incluyen opcionalmente agentes solubilizantes para ayudar a la solubilidad de un compuesto (es decir, un compuesto de la estructura I descrita en la presente memoria). La expresión "agente solubilizante" incluye en general los agentes que dan como resultado la formación de una disolución micelar o una disolución verdadera del agente. Ciertos tensioactivos no iónicos aceptables, por ejemplo polisorbato 80, son útiles como agentes solubilizantes, al igual que los glicoles oftálmicamente aceptables, poliglicoles, p.ej., polietilen glicol 400, y éteres de glicol.

- 10 Además, las composiciones farmacéuticas incluyen opcionalmente uno o más agentes de ajuste del pH o agentes tamponadores, que incluyen ácidos tales como los ácidos acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como hidróxido sódico, fosfato sódico, borato sódico, citrato sódico, acetato sódico, lactato sódico y tris-hidroximetilaminometano; y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato sódico y cloruro amónico. Tales ácidos, bases y tampones se incluyen en una cantidad necesaria para mantener el pH de la composición en un intervalo aceptable.

- 15 Además, las composiciones farmacéuticas incluyen opcionalmente una o más sales en una cantidad necesaria para llevar la osmolalidad de la composición a un intervalo aceptable. Tales sales incluyen las que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; las sales adecuadas incluyen cloruro sódico, cloruro potásico, tiosulfato sódico, bisulfito sódico y sulfato amónico.

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

- 25 Otras composiciones farmacéuticas incluyen uno o más tensioactivos para aumentar la estabilidad física o para otros fines. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen glicéridos de ácidos grasos y polioxietileno, y aceites vegetales, p.ej., aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno (60); y alquiléteres de polioxietileno y éteres de alquilfenilo, p.ej., octoxinol 10, octoxinol 40.

- 30 Otras composiciones farmacéuticas pueden incluir uno o más antioxidantes para aumentar la estabilidad química cuando sea necesario. Los antioxidantes adecuados incluyen, a modo de ejemplo solamente, ácido ascórbico y metabisulfito sódico.

- 35 En ciertos casos, las composiciones de suspensiones acuosas farmacéuticas se envasan en recipientes de dosis individuales no resellables. De manera alternativa, se usan recipientes de dosis múltiples resellables, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición.

- 40 En casos alternativos, se emplean otros sistemas de administración para los compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos de portadores o vehículos de administración en la presente memoria. En ciertos casos, también se emplean disolventes orgánicos tales como *N*-metilpirrolidona. En casos adicionales, los compuestos descritos en la presente memoria se administran mediante el uso de un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. En la presente memoria son útiles diversos materiales de liberación sostenida. En ciertos casos, las cápsulas de liberación sostenida liberan los compuestos durante unas pocas horas hasta a lo largo de 24 horas. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden emplear estrategias adicionales para la estabilización de las proteínas.

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

- 55 A menos que se defina de otra manera, todas las expresiones técnicas y científicas usadas en la presente memoria tienen el significado habitual que pertenece a la materia reivindicada. En caso de que haya una diversidad de definiciones para las expresiones que aparecen en la presente memoria, prevalecen las de esta sección. Cuando se hace referencia a una URL u otro identificador o dirección, se entiende que tales identificadores pueden cambiar, y la información particular en Internet puede aparecer y desaparecer, pero se puede hallar una información equivalente buscando en Internet. La referencia a ello demuestra la disponibilidad y difusión pública de tal información.

Se debe entender que la descripción general anterior y la descripción detallada siguiente son ejemplares y explicativas solamente, y no son restrictivas de ninguna materia reivindicada. En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente de otra manera. Se debe indicar que, tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un/una", "uno" y "el/la" incluyen las referencias plurales a menos que el contexto lo dicte claramente de otra manera. En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o", a menos que se indique de otra manera. Además, el uso de la expresión "que incluye", así como otras formas, tales como "incluyen", "incluye" e "incluido", no es limitante.

A menos que se indique de otra manera, se emplean métodos convencionales de espectroscopía de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología. A menos que se describan definiciones específicas, se emplea la nomenclatura habitual con respecto a, y los procedimientos y técnicas de laboratorio habituales de, la química analítica, química orgánica sintética, y química médica y farmacéutica. En ciertos casos, se usan técnicas habituales para las síntesis químicas, los análisis químicos, la preparación, formulación, y administración farmacéutica, y el tratamiento de los pacientes. En ciertos casos, se usan técnicas habituales para el ADN recombinante, la síntesis de oligonucleótidos, y el cultivo y transformación de tejidos (p.ej., electroporación, lipofección). En ciertos casos, las reacciones y técnicas de purificación se llevan a cabo, p.ej., mediante el uso de kits con las especificaciones del fabricante, o tal como se llevan a cabo habitualmente o como se describe en la presente memoria.

Tal como se usa a lo largo de esta solicitud y las reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

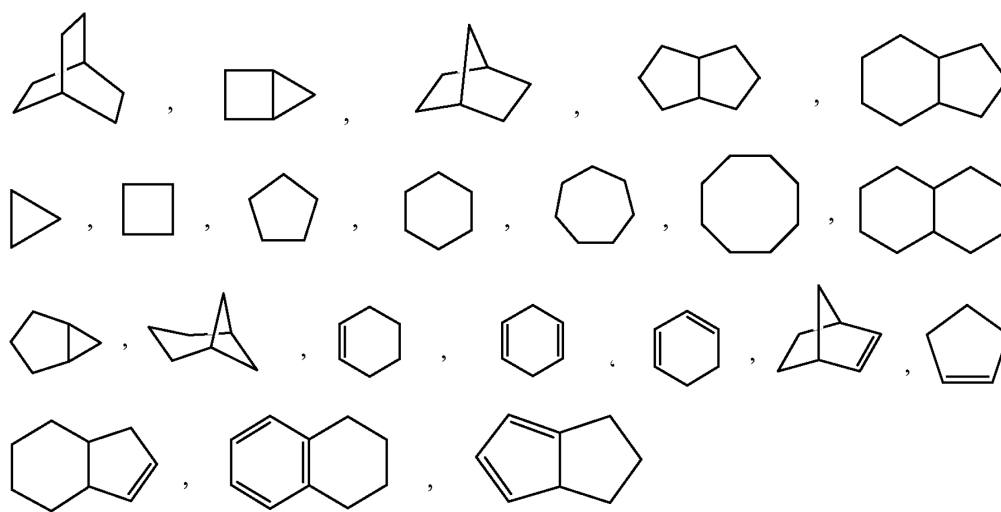
El término "alqueno", tal como se usa en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada, o cíclica (en cuyo caso, también se conocería como un "cicloalqueno") que contiene 2-10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado mediante la extracción de dos hidrógenos. En ciertos casos, dependiendo de la estructura, un grupo alqueno es un grupo monorrádical o un grupo dirradical (es decir, un grupo alqueno). En ciertos casos, los grupos alqueno están sustituidos opcionalmente. Los ejemplos ilustrativos de alqueno incluyen, pero sin limitación, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, y 3-decenilo.

El término "alcoxi", tal como se usa en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular original a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos ilustrativos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

El término "alquilo", tal como se usa en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada, o cíclica (en este caso, también se conocería como "cicloalquilo") que contiene 1-10 átomos de carbono. Los ejemplos ilustrativos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilhexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo.

El término "alquilo C₁-C₆", tal como se usa en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada, o cíclica (en este caso, también se conocería como "cicloalquilo") que contiene 1-6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, ciclohexilo, y n-hexilo.

El término "cicloalquilo", tal como se usa en la presente memoria, significa un radical monocíclico o policíclico que contiene solamente carbono e hidrógeno, e incluye los que están saturados, parcialmente insaturados, o completamente insaturados. Los grupos cicloalquilo incluyen los grupos que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo. Los ejemplos representativos de restos cíclicos incluyen, pero sin limitación, los siguientes restos:



En ciertos casos, dependiendo de la estructura, un grupo cicloalquilo es un grupo monorrádical o un grupo dirradical (p.ej., un grupo cicloalquilenio).

- 5 La expresión "grupos cicloalquilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a grupos que están sustituidos opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilenio, mercapto, oxo, $-NR_A R_A$, y $(NR_A R_B)$ carbonilo.

- 10 El término "cicloalquilalquilo", tal como se usa en la presente memoria, significa un grupo cicloalquilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular original a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilmetilo, 2-ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, y 4-cicloheptilbutilo.

El término "carbocíclico", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un compuesto que contiene una o más estructuras de anillos cerrados de manera covalente, y todos los átomos que forman el esqueleto del anillo son átomos de carbono

- 15 El término "carbociclo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un anillo en el que cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los anillos carbocíclicos incluyen los formados por tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, o más de nueve átomos de carbono. Los carbociclos están sustituidos opcionalmente.

- 20 El término "alcoxialquilo", tal como se usa en la presente memoria, significa al menos un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular original a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos ilustrativos de alcoxialquilo incluyen, pero sin limitación, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, terc-butoxietilo y metoximetilo.

- 25 El término "alcoxycarbonilo", tal como se usa en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular original a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos ilustrativos de alcoxycarbonilo incluyen, pero sin limitación, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, y terc-butoxycarbonilo.

El término "alcoxycarbonilalquilo", tal como se usa en la presente memoria, significa un grupo alcoxycarbonilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular original a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria.

- 30 El término "alquilcarbonilo", tal como se usa en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular original a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos ilustrativos de alquilcarbonilo incluyen, pero sin limitación, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo, y 1-oxopentilo.

- 35 El término "alquilcarboniloxi", tal como se usa en la presente memoria, significa un grupo alquilcarbonilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular original a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos ilustrativos de alquilcarboniloxi incluyen, pero sin limitación, acetiloxi, etilcarboniloxi, y terc-butilcarboniloxi.

El término "alquiltio" o "tioalcoxi", tal como se usa en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular original a través de un átomo de azufre. Los ejemplos ilustrativos de alquiltio incluyen, pero sin limitación, metiltio, etiltio, butiltio, terc-butiltio, y hexiltio.

El término "alquiltioalquilo", tal como se usa en la presente memoria, significa un grupo alquiltio, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular original a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos ilustrativos de alquiltioalquilo incluyen, pero sin limitación, metiltioalquilo, 2-(etiltio)alquilo, butiltioalquilo, y hexiltioalquilo.

- 5 El término "alquinilo", tal como se usa en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene 2-10 carbonos y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. En ciertos casos, los grupos alquinilo están sustituidos opcionalmente. Los ejemplos ilustrativos de alquinilo incluyen, pero sin limitación, acetileno, 1-propino, 2-propino, 3-butino, 2-pentino, y 1-butino.

- 10 El término "aromático", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un anillo plano que tiene un sistema de electrones π deslocalizados, que contiene $4n+2$ electrones π , en el que n es un número entero. En ciertos casos, los anillos aromáticos están formados por cinco, seis, siete, ocho, nueve, o más de nueve átomos. En otros casos, los anillos aromáticos están sustituidos opcionalmente. El término incluye los grupos monocíclicos o policíclicos de anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono).

- 15 El término "arilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un anillo aromático en el que cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. En ciertos casos, los anillos arilo están formados por cinco, seis, siete, ocho, nueve, o más de nueve átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftaleno, fenantreno, antraceno, fluoreno, e indeno.

- 20 En ciertos casos, el término "arilo", tal como se usa en la presente memoria, significa un grupo arilo que está sustituido opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carbonilo, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NR_A R_A$, y $(NR_A R_B)$ carbonilo.

- 25 El término "arilalquilo", tal como se usa en la presente memoria, significa un grupo arilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular original a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos ilustrativos de arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletilo, -fenilpropilo, 1-metil-3-fenilpropilo, y 2-naft-2-iletilo.

El término "carbonilo", tal como se usa en la presente memoria, significa un grupo $-C(O)-$.

El término "carboxi", tal como se usa en la presente memoria, significa un grupo $-COOH$.

El término "ciano", tal como se usa en la presente memoria, significa un grupo $-CN$.

- 30 El término "formilo", tal como se usa en la presente memoria, significa un grupo $-C(O)H$.

El término "halo" o "halógeno", tal como se usa en la presente memoria, significa un $-Cl$, $-Br$, $-I$ o $-F$.

El término "mercapto", tal como se usa en la presente memoria, significa un grupo $-SH$.

El término "nitro", tal como se usa en la presente memoria, significa un grupo $-NO_2$.

El término "hidroxi", tal como se usa en la presente memoria, significa un grupo $-OH$.

- 35 El término "oxo", tal como se usa en la presente memoria, significa un grupo $=O$.

El término "enlace" o "enlace simple", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos restos cuando se considera que los átomos unidos por el enlace son parte de una subestructura mayor.

- 40 Los términos "haloalquilo", "haloalqueno", "haloalquino" y "haloalcoxi", tal como se usan en la presente memoria, incluyen las estructuras alquilo, alqueno, alquino y alcoxi en las que al menos un hidrógeno está sustituido por un átomo de halógeno. En ciertos casos en los que dos o más átomos de hidrógeno están sustituidos por átomos de halógeno, los átomos de halógeno son iguales entre sí. En otros casos en los que dos o más átomos de hidrógeno están sustituidos por átomos de halógeno, los átomos de halógeno no son iguales entre sí. Los términos "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" incluyen los grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en los que el halógeno es flúor. En ciertos casos, los haloalquilos están sustituidos opcionalmente.

El término "alquilamina" se refiere al grupo $-N(\text{alquil})_x H_y$, en el que x e y se seleccionan de $x=1, y=1$ y $x=2, y=0$. En ciertos casos, cuando $x=2$, los grupos alquilo, considerados junto con el átomo de N al que están unidos, forman opcionalmente un sistema de anillo cíclico.

- 50 El término "amida", tal como se usa en la presente memoria, es un resto químico con la fórmula $-C(O)NHR$ o $-NHC(O)R$, en la que R se selecciona de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heterocicloalquilo (unido a través de un carbono del anillo). En ciertos casos, un resto amida

forma una unión entre un aminoácido o una molécula peptídica y un compuesto descrito en la presente memoria, y de ese modo se forma un profármaco. En ciertos casos, se amidifica cualquier amina, o cadena lateral de carboxilo de los compuestos descritos en la presente memoria.

5 El término "éster" se refiere a un resto químico de fórmula $-COOR$, en la que R se selecciona de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heterocicloalquilo (unido a través de un carbono del anillo). En ciertos casos, se esterifica cualquier hidroxilo, o cadena lateral de carboxilo de los compuestos descritos en la presente memoria.

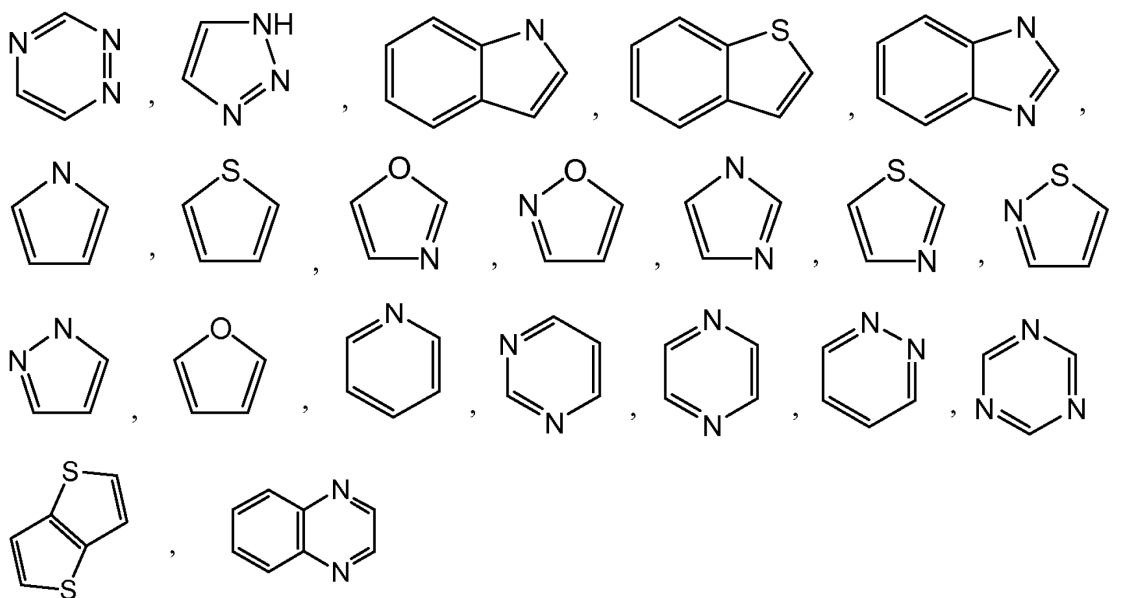
10 Los términos "heteroalquilo", "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo", tal como se usan en la presente memoria, incluyen radicales alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos opcionalmente en los que uno o más átomos de la cadena del esqueleto se seleccionan de un átomo distinto de carbono, p.ej., oxígeno, nitrógeno, azufre, silicio, fósforo o combinaciones de los mismos.

15 El término "heteroátomo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un átomo distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos en general se seleccionan independientemente de oxígeno, azufre, nitrógeno, silicio y fósforo, pero sin limitarse a estos átomos. En los casos en los que hay presentes dos o más heteroátomos, los dos o más heteroátomos son iguales entre sí, o algunos o los dos o más heteroátomos son cada uno diferentes entre sí.

20 El término "anillo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier estructura cerrada de manera covalente. Los anillos incluyen, por ejemplo, carbociclos (p.ej., arilos y cicloalquilos), heterociclos (p.ej., heteroarilos y heterocicloalquilos), aromáticos (p.ej. arilos y heteroarilos), y no aromáticos (p.ej., cicloalquilos y heterocicloalquilos). En ciertos casos, los anillos están sustituidos opcionalmente. En ciertos casos, los anillos forman parte de un sistema de anillos.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "sistema de anillos" se refiere a dos o más anillos, en los que dos o más de los anillos están condensados. El término "condensado" se refiere a estructuras en las que dos o más anillos comparten uno o más enlaces.

25 Los términos "heteroarilo" o, de manera alternativa, "heteroaromático" se refieren a un grupo arilo que incluye uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Un resto "heteroaromático" o "heteroarilo" que contiene N se refiere a un grupo aromático en el que al menos uno de los átomos del esqueleto del anillo es un átomo de nitrógeno. En ciertos casos, el grupo heteroarilo policíclico está condensado o sin condensar. Los grupos heteroarilo ilustrativos incluyen, pero sin limitación, los siguientes restos:



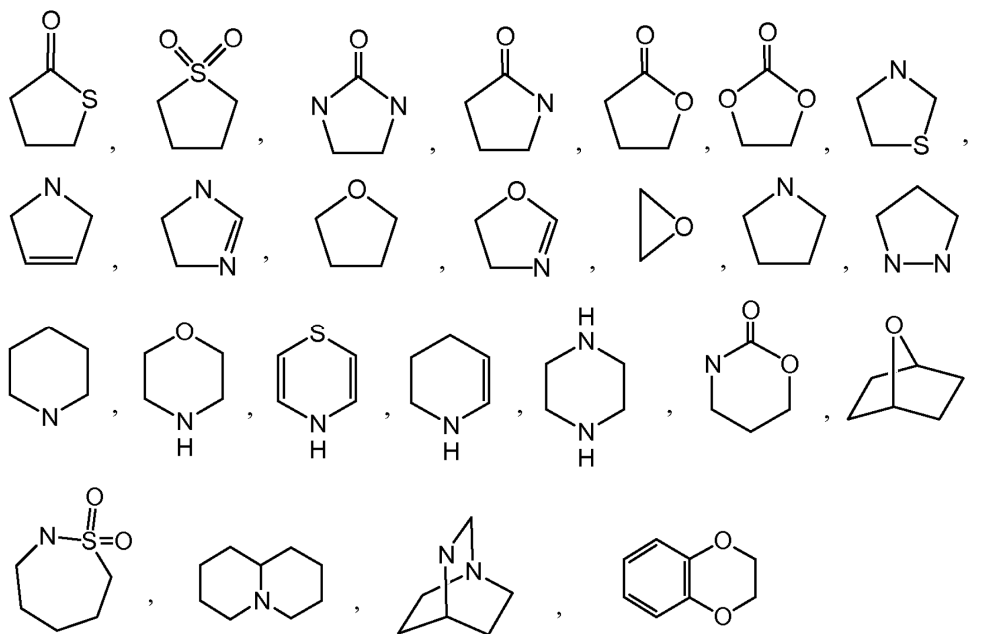
30 En ciertos casos, dependiendo de la estructura, un grupo heteroarilo es un grupo monorradical o un grupo dirradical (es decir, un grupo heteroarileno).

35 El término "heteroarilo" significa grupos heteroarilo que están sustituidos con 0, 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquenilo, alcoxi, alcoxilquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilenilo, mercapto, nitro, $-NR_A R_B$, y $-(NR_A R_B)$ carbonilo.

El término "heteroarilalquilo", tal como se usa en la presente memoria, significa un heteroarilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular original a través de un grupo alquilo, como se define en la presente

memoria. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilalquilo incluyen, pero sin limitación, piridinilmetilo.

Las expresiones "heterocicloalquilo" o "heterociclo no aromático", tal como se usan en la presente memoria, se refieren a un anillo no aromático en el que uno o más de los átomos que forman el anillo es un heteroátomo. Un grupo "heterocicloalquilo" o "heterociclo no aromático" se refiere a un grupo cicloalquilo que incluye al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertos casos, los radicales están condensados con un anillo o heteroarilo. En ciertos casos, los anillos heterocicloalquilo están formados por tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, o más de nueve átomos. En ciertos casos, los anillos heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente. En ciertos casos, los heterocicloalquilos contienen uno o más grupos carbonilo o tiocarbonilo, tales como, por ejemplo, grupos que contienen oxo y tio. Los ejemplos de heterocicloalquilos incluyen, pero sin limitación, lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas, carbamatos cíclicos, tetrahidrotiopirano, 4H-pirano, tetrahidropirano, piperidina, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxina, 1,4-dioxano, piperazina, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiína, 1,4-oxatiano, tetrahidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoina, dihidrouracilo, morfolina, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, pirazolina, pirazolidina, imidazolina, imidazolidina, 1,3-dioxol, 1,3-dioxolano, 1,3-ditio, 1,3-ditolano, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, y 1,3-oxatolano. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo, también denominados heterociclos no aromáticos, incluyen, pero sin limitación



El término heterocicloalquilo también incluye todas las formas en anillo de los carbohidratos, que incluyen, pero sin limitación, los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos.

El término "heterociclo" se refiere a heteroarilo y heterocicloalquilo usados en la presente memoria, se refiere a grupos que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados cada uno de O, S y N, en los que cada grupo heterociclo tiene de 4 a 10 átomos en su sistema de anillos, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O o S adyacentes. En la presente memoria, cuando se indica el número de átomos de carbono en un heterociclo (p.ej., heterociclo C₁-C₆), al menos debe haber presente otro átomo (el heteroátomo) en el anillo. Las denominaciones tales como "heterociclo C₁-C₆" se refieren solamente al número de átomos de carbono en el anillo, y no se refieren al número total de átomos en el anillo. En ciertos casos, se entiende que el anillo heterociclo tiene heteroátomos adicionales en el anillo. Las denominaciones tales como "heterociclo de 4-6 miembros" se refieren al número total de átomos que están contenidos en el anillo (es decir, un anillo de cuatro, cinco, o seis miembros, en el que al menos un átomo es un átomo de carbono, al menos un átomo es un heteroátomo y los dos a cuatro átomos restantes son átomos de carbono o heteroátomos). En ciertos casos, en los heterociclos que tienen dos o más heteroátomos, esos dos o más heteroátomos son iguales o diferentes entre sí. En ciertos casos, los heterociclos están sustituidos opcionalmente. En ciertos casos, la unión a un heterociclo es en un heteroátomo o a través de un átomo de carbono. Los grupos heterocicloalquilo incluyen grupos que tienen solamente 4 átomos en su sistema de anillos, pero los grupos heteroarilo deben tener al menos 5 átomos en su sistema de anillos. Los grupos heterociclo incluyen sistemas de anillos benzo-condensados. Un ejemplo de un grupo heterociclo de 4 miembros es azetidinio (derivado de azetidina). Un ejemplo de un grupo heterociclo de 5 miembros es tiazolilo. Un ejemplo de un grupo heterociclo de 6 miembros es piridilo, y un ejemplo de un grupo heterociclo de 10 miembros es quinolinilo. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo son pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidino, morfolino,

5 tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolínulo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínulo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purínulo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo. En ciertos casos, los grupos anteriores, como derivados de los grupos enumerados anteriormente, están unidos en C o unidos en N, si es posible. Por ejemplo, en ciertos casos, un grupo derivado de pirrol es pirrol-1-ilo (unido en N) o pirrol-3-ilo (unido en C). Además, en ciertos casos, un grupo derivado de imidazol es imidazol-1-ilo o imidazol-3-ilo (ambos unidos en N) o imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo (todos unidos en C). Los grupos heterociclo incluyen sistemas de anillos benzo-condensados y sistemas de anillos sustituidos con uno o dos restos oxo (=O), tales como pirrolidin-2-ona. En ciertos casos, dependiendo de la estructura, un grupo heterociclo es un monorrádical o un dirradical (es decir, un grupo heterocicleno).

Los heterociclos descritos en la presente memoria están sustituidos con 0, 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquénulo, alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alínulo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilenilo, mercapto, nitro, -NR_AR_B, y -(NR_AR_B)_ncarbonilo.

20 El término "heterocicloalcoxi" se refiere a un grupo heterocicloalquilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular original a través de un grupo alcoxi.

El término "heterocicloalquiltio" se refiere a un grupo heterocicloalquilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular original a través de un grupo alquiltio.

25 El término "heterociclooxi" se refiere a un grupo heterocicloalquilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular original a través de un átomo de oxígeno.

El término "heterociclotio" se refiere a un grupo heterocicloalquilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular original a través de un átomo de azufre.

El término "heteroarilalcoxi" se refiere a un grupo heteroarilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular original a través de un grupo alcoxi.

30 El término "heteroarilalquiltio" se refiere a un grupo heteroarilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular original a través de un grupo alquiltio.

El término "heteroariloxi" se refiere a un grupo heteroarilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular original a través de un átomo de oxígeno.

35 El término "heteroariltio" se refiere a un grupo heteroarilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular original a través de un átomo de azufre.

En ciertos casos, la expresión "anillo de miembros" abarca cualquier estructura cíclica. El término "miembros" pretende indicar el número de átomos del esqueleto que constituyen el anillo. Así, por ejemplo, ciclohexilo, piridina, pirano y tiopirano son anillos de 6 miembros y ciclopentilo, pirrol, furano, y tiofeno son anillos de 5 miembros.

40 La expresión "heterociclo bicíclico no aromático de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros", tal como se usa en la presente memoria, significa un heterocicloalquilo, como se define en la presente memoria, que consiste en dos anillos carbocíclicos, condensados entre sí en el mismo átomo de carbono (formando una estructura espiral) o en átomos de carbono diferentes (en los que dos anillos comparten uno o más enlaces), que tienen de 5 a 12 átomos en su sistema de anillos global, en el que uno o más de los átomos que forman el anillo es un heteroátomo. Los ejemplos ilustrativos de anillo heterocíclico bicíclico no aromático de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros incluyen, pero sin limitación, 2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabicyclo[3.2.0]heptanilo, 3-azabicyclo[3.2.0]heptanilo, 4-azaspiro[2.4]heptanilo, 5-azaspiro[2.4]heptanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 4-azaspiro[2.5]octanilo, 5-azaspiro[2.5]octanilo, 5-azaspiro[3.4]octanilo, 6-azaspiro[3.4]octanilo, 4-oxa-7-azaspiro[2.5]octanilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octanilo, 1,3-diazabicyclo[2.2.2]octanilo, 5-azaspiro[3.5]nonanilo, 6-azaspiro[3.5]nonanilo, 5-oxo-8-azaspiro[3.5]nonanilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo, octahidro-1H-quinolizínulo, 2,3,4,6,7,9a-hexahidro-1H-quinolizínulo, decahidropirido[1,2-a]azepinilo, decahidro-1H-pirido[1,2-a]azocinilo, 1-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 1-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, quinuclidinilo, y 1-azabicyclo[4.4.0]decanilo.

55 La expresión "hidroxialquilenilo", tal como se usa en la presente memoria, significa que al menos un grupo hidroxilo, como se define en la presente memoria, está unido al resto molecular original a través de un grupo alquilenilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos ilustrativos de hidroxialquilenilo incluyen, pero sin limitación, hidroximetileno, 2-hidroxi-etileno, 3-hidroxi-propileno y 4-hidroxi-heptileno.

El término " NR_ANR_B ", tal como se usa en la presente memoria, significa que dos grupos, R_A y R_B , están unidos al resto molecular original a través de un átomo de nitrógeno. R_A y R_B son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, y alquilcarbonilo. Los ejemplos ilustrativos de NR_ANR_B incluyen, pero sin limitación, amino, metilamino, acetilamino, y acetilmetilamino.

- 5 El término " $(\text{NR}_A\text{NR}_B)\text{carbonilo}$ ", tal como se usa en la presente memoria, significa un grupo $R_A\text{R}_B$, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular original a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos ilustrativos de $(\text{NR}_A\text{NR}_B)\text{carbonilo}$ incluyen, pero sin limitación, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo, y (etilmetilamino)carbonilo.

- 10 El término " NR_CNR_D ", tal como se usa en la presente memoria, significa que dos grupos, R_C y R_D , están unidos al resto molecular original a través de un átomo de nitrógeno. R_C y R_D son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, y alquilcarbonilo. Los ejemplos ilustrativos de NR_CNR_D incluyen, pero sin limitación, amino, metilamino, acetilamino, y acetilmetilamino.

- 15 El término " $(\text{NR}_C\text{NR}_D)\text{carbonilo}$ ", tal como se usa en la presente memoria, significa un grupo $R_C\text{R}_D$, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular original a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos ilustrativos de $(\text{NR}_C\text{NR}_D)\text{carbonilo}$ incluyen, pero sin limitación, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo, y (etilmetilamino)carbonilo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "mercaptilo" se refiere a un grupo (alquil)S-

- 20 Tal como se usa en la presente memoria, el término "resto" se refiere a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. Los restos químicos a menudo son entidades químicas reconocidas insertadas o unidas a una molécula.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "sulfinilo" se refiere a un $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}$, en el que R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heterocicloalquilo (unido a través de un carbono del anillo).

- 25 Tal como se usa en la presente memoria, el término "sulfonilo" se refiere a un $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}$, en el que R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heterocicloalquilo (unido a través de un carbono del anillo).

Tal como se usa en la presente memoria, el término "O carboxi" se refiere a un grupo de fórmula $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "C carboxi" se refiere a un grupo de fórmula $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "acetilo" se refiere a un grupo de fórmula $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$.

- 30 Tal como se usa en la presente memoria, el término "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula $\text{X}_3\text{CS}(=\text{O})_2-$, en la que X es un halógeno.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "isocianato" se refiere a un grupo de fórmula $-\text{NCO}$.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "tiocianato" se refiere a un grupo de fórmula $-\text{CNS}$.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "isotiocianato" se refiere a un grupo de fórmula $-\text{NCS}$.

- 35 Tal como se usa en la presente memoria, el término "S sulfonamido" se refiere a un grupo de fórmula $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_2$.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "N sulfonamido" se refiere a un grupo de fórmula $\text{RS}(=\text{O})_2\text{NH}-$.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo de fórmula $\text{X}_3\text{CS}(=\text{O})_2\text{NR}-$.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "O carbamilo" se refiere a un grupo de fórmula $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_2$.

- 40 Tal como se usa en la presente memoria, el término "N carbamilo" se refiere a un grupo de fórmula $\text{ROC}(=\text{O})\text{NH}-$.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "O tiocarbamilo" se refiere a un grupo de fórmula $-\text{OC}(=\text{S})\text{NR}_2$.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "N tiocarbamilo" se refiere a un grupo de fórmula $\text{ROC}(=\text{S})\text{NH}-$.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "C amido" se refiere a un grupo de fórmula $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "N amido" se refiere a un grupo de fórmula $\text{RC}(=\text{O})\text{NH}-$.

- 45 Tal como se usa en la presente memoria, el sustituyente "R" que aparece solo y sin una denominación numérica se refiere a un sustituyente seleccionado de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del

anillo) y heterociclo no aromático (unido a través de un carbono del anillo).

El término "sustituido" significa que el grupo al que se hace referencia está sustituido opcionalmente (sustituido o sin sustituir) con uno o más grupo(s) adicional(es) individualmente e independientemente seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, perhaloalquilo, perfluoroalquilo, sililo, y amino, lo que incluye los grupos amino mono- y di-sustituidos, y los derivados protegidos de los mismos. A modo de ejemplo, un sustituyente opcional es L_sR_s , en el que cada L_s se selecciona independientemente de un enlace, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -(alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir), o -(alqueno C₂-C₆ sustituido o sin sustituir); y cada R_s se selecciona independientemente de H, (alquilo inferior sustituido o sin sustituir), (cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir), heteroarilo, o heteroalquilo.

El término "grupo protector" se refiere a un grupo eliminable que modifica la reactividad de un grupo funcional, por ejemplo, un hidroxilo, cetona o amina, contra una reacción indeseable durante los procedimientos sintéticos, y se elimina más tarde. Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen, pero sin limitación, metiltiometilo, tercdimetilsililo, terc-butildifenilsililo, éteres tales como metoximetilo, y ésteres que incluyen acetilo, benzoilo, y similares. Los ejemplos de grupos protectores de cetona incluyen, pero sin limitación, cetales, oximas, oximas sustituidas en O, por ejemplo O-bencil oxima, O-feniltiometil oxima, 1-isopropoxiciclohexil oxima, y similares. Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, pero sin limitación, terc-butoxicarbonilo (Boc) y carbobenciloxi (Cbz).

La expresión "sustituido opcionalmente", como se define en la presente memoria, significa que el grupo al que se hace referencia está sustituido con cero, uno o más sustituyentes como se definen en la presente memoria.

La expresión "hidroxilo protegido" se refiere a un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector de hidroxilo, como se definió anteriormente.

En ciertos casos, los compuestos descritos en la presente memoria existen en forma de estereoisómeros, en los que existen centros asimétricos o quirales. Los estereoisómeros se denominan (R) o (S) dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos (R) y (S) usados en la presente memoria son las configuraciones tal como se definieron por la IUPAC en 1974, Recomendaciones para la Sección E, Estereoquímica Fundamental, Pure Appl. Chem., (1976), 45:13-30, incorporado en la presente memoria como referencia. Los casos descritos en la presente memoria incluyen de manera específica los diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. En ciertos casos, los estereoisómeros individuales de los compuestos se preparan de manera sintética a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o quirales, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguida de resolución. Estos métodos de resolución se ejemplifican mediante (1) la unión de una mezcla de enantiómeros a una molécula auxiliar quiral, la separación de la mezcla resultante de diastereómeros mediante recristalización o cromatografía y la liberación del producto ópticamente puro de la molécula auxiliar o (2) la separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en una columna cromatográfica quiral.

Los métodos y formulaciones descritas en la presente memoria incluyen el uso de *N*-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria, así como de metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En ciertas situaciones, los compuestos existen en forma de tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos en el alcance de los compuestos presentados en la presente memoria. En ciertos casos, los compuestos descritos en la presente memoria existen en las formas sin solvatar, así como las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en la presente memoria también se consideran descritas en la presente memoria.

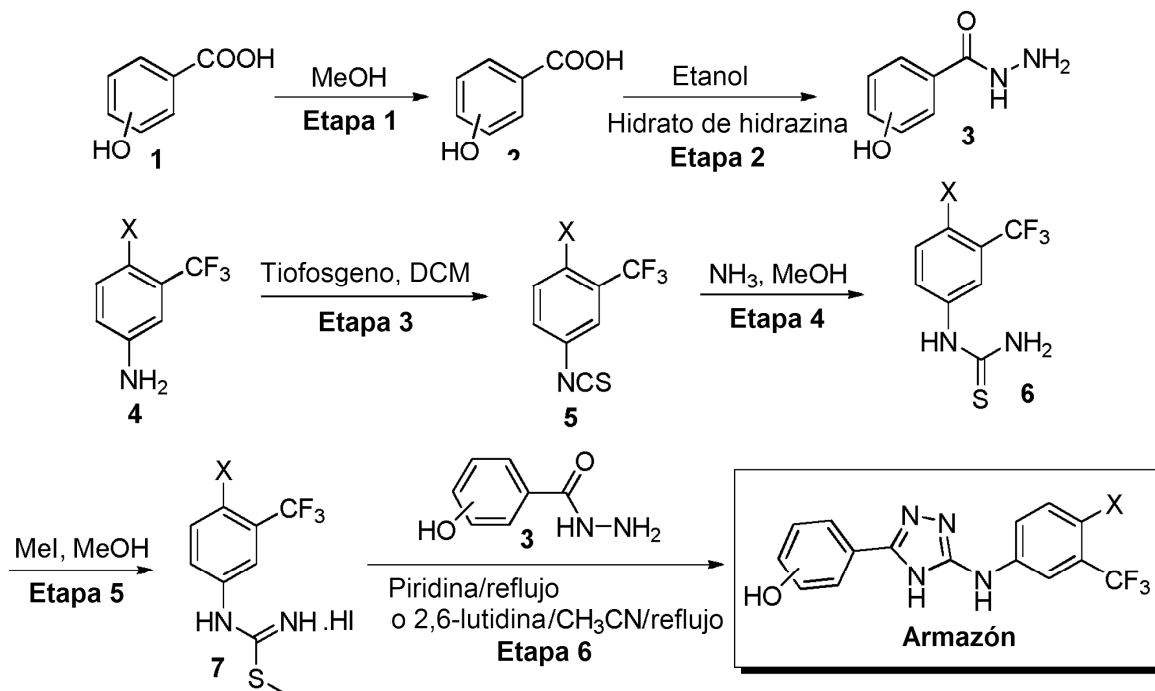
A lo largo de la memoria descriptiva, se eligen grupos y sustituyentes de los mismos, en ciertos casos, para proporcionar restos y compuestos estables.

Ejemplo

Aunque pueden existir las tres estructuras tautoméricas, todas las estructuras genéricas y todos los ejemplos que tienen el resto 1,2,4-triazol se muestran solamente en una forma tautomérica, tal como 4*H*-1,2,4-triazol, por simplicidad y como comparación con sus análogos directos, tal como los ejemplos que contienen el resto 1,3,4-oxadiazol. La estructura tautomérica predominante depende de los sustituyentes del resto triazol y de las condiciones de reacción. Como se ha demostrado en la bibliografía, normalmente 1*H*-1,2,4-triazol es la forma tautomérica más frecuente, especialmente si hay unido un sustituyente amino al anillo. El uso solamente de la forma tautomérica 4*H* para dibujar las estructuras por simplicidad no implica que los compuestos de los ejemplos siguientes existan necesariamente en esa forma tautomérica particular. Mediante el uso de esta aproximación, se proporcionan los nombres de la IUPAC para los ejemplos siguientes solamente para la forma tautomérica 4*H*, pero sin embargo se entiende que tras la dilucidación de la estructura tautomérica exacta, la numeración de los sustituyentes puede diferir de la que se proporciona.

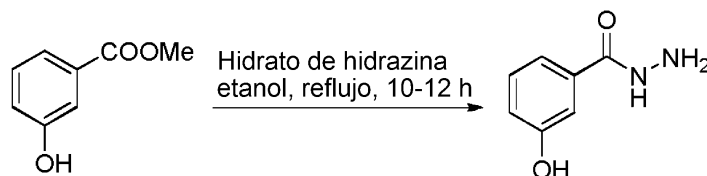
Ejemplo 1. Síntesis de los núcleos de 1,2,4-triazol:

La síntesis de los núcleos de 1,2,4-triazol se llevó a cabo como se muestra en el siguiente esquema. A continuación se proporcionan procedimientos experimentales y datos analíticos detallados.



5 Procedimientos experimentales:

Etapa 2: Preparación de hidroxibenzoilhidrazida



S. N°	Producto químico	P. Mol.	Cantidad	mmol	Proporción Molar
1	3-Hidroxibenzoato de metilo	152	7 g	46,05	1
2	Hidrato de hidrazina	50	23 g	460,4	10
3	Etanol		150 mL		

10 A una disolución agitada de 3-hidroxibenzoato de metilo (7 g, 46,05 mmol) en etanol (150 mL) se le añadió hidrato de hidrazina (23 g, 460,5 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 10-12 hrs. La reacción se monitorizó mediante CCF; tras la desaparición del material de partida, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el etanol se eliminó mediante destilación para conseguir el producto bruto. A este producto bruto se le añadió acetona (20 mL) a 10-15 °C, y esto se agitó en *n*-hexano (100 mL) durante 30 min. El sólido blanco que precipitó se filtró y se secó a vacío a 55 °C para obtener el producto puro (Rendimiento: 6,9 g, 85,71% del teórico).

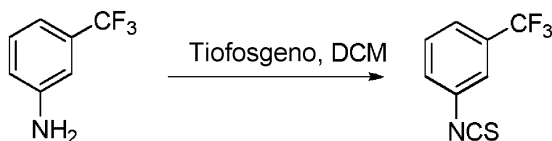
Rendimiento: 95,71 %

Pureza mediante HPLC: 98,7%

¹H RMN: Coherente con la estructura.

LCMS: m/z = 153 (MH⁺)

Etapa 3: Preparación de isotiocianato de 3-(trifluorometil) fenilo



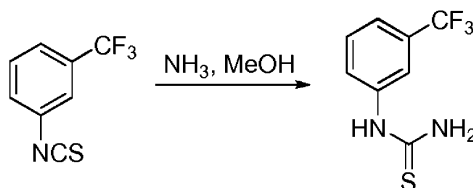
S. N°	Producto químico	P. Mol.	Cantidad	mmol	Proporción Molar
1	3-(Trifluorometil)anilina	161	20 g	124,2	1
2	Tiofosgeno	114	21,24	186,4	1,5
3	DCM		100 mL		5 Vol.

5 A una disolución agitada de 3-(trifluorometil)anilina (20 g, 124,2 mmol) en DCM (100 mL) se le añadió tiofosgeno (21,24 g, 186,4 mmol) a 5-10 °C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 h. La reacción se monitorizó mediante CCF (fase móvil- 40% de acetato de etilo en *n*-Hexano, Rf. S.M.- 0,25, producto- 0,5). Tras la desaparición del material de partida, la masa de reacción se diluyó con DCM, la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ al 10%, agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró a vacío a una temperatura inferior a 45 °C para proporcionar el producto en forma de un aceite amarillo (Rendimiento: 19,2 g, 76,19% del teórico).

10 Rendimiento: 76,19%

¹H RMN: Coherente con la estructura.

Etapa 4: Preparación de (3-trifluorometil) fenil tiourea



S. N°	Producto químico	P. Mol.	Cantidad	mmol	Proporción Molar
1	1-Isotiocianato-3-(trifluorometil)benceno	203	10 g	49,26	1
2	Amoníaco ac. (25%)	17	10,05 g ~35 mL	591	12
3	Metanol		100 mL		10 Vol

15 A una disolución agitada de 1-isotiocianato-3-(trifluorometil)benceno (10 g, 49,26 mmol) en Metanol (100 mL) se le añadió amoníaco ac. (6,69 g, 394 mmol) gota a gota a 5 °C - 10 °C. Tras la adición completa del amoníaco, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 h. Cuando la CCF (fase móvil- 40% de acetato de etilo en *n*-Hexano, Rf. S.M.- 0,80, producto- 0,2) mostró la ausencia del material de partida y la formación del producto, el metanol se concentró, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto puro en forma de un sólido blanquecino (Rendimiento: 9,2 g, 84,94% del teórico).

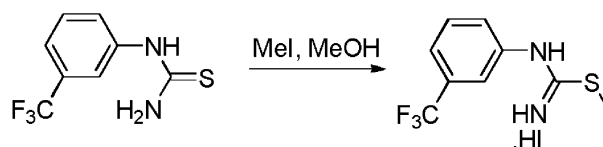
Rendimiento: 84,94%

Pureza mediante HPLC: 99,75%

¹H RMN: Coherente con la estructura

25 LCMS: MH⁺: 221 (P. Mol. 220)

Etapa 5: Preparación de la sal de hidroyoduro de S-metilisotiourea



S. N°	Producto químico	P. Mol.	Cantidad	mmol	Proporción Molar
1	1-(3-(Trifluorometil) fenil) tiourea	220	15 g	68	1
2	Yoduro de Metilo	148	15,13 g	102	1,5
3	Metanol		150 mL		10 Vol

5 A una disolución de 1-(3-(trifluorometil) fenil) tiourea (15 g, 68 mmol) en metanol (150 mL) se le añadió yoduro de metilo (15,13 g, 102 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 7-8 hrs. Cuando la CCF (fase móvil- 5% de metanol en cloroformo, Rf. S.M.- 0,30, producto- 0,2) mostró la ausencia del material de partida y la formación del producto, el metanol se concentró para conseguir el producto puro en forma de un sólido blanquecino (Rendimiento: 22 g, 89,39% del teórico).

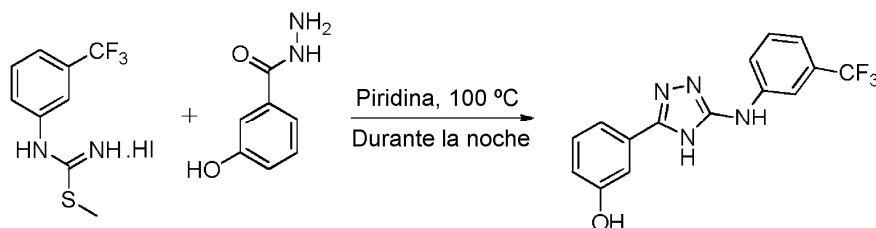
Rendimiento: 89,39 %

Pureza mediante HPLC: 95,84 %,

10 1H RMN: Coherente con la estructura

LCMS: MH+: 235 (P. Mol. 234)

Etapa 6: Preparación del armazón - Método 1



S. N°	Producto químico	P. Mol.	Cantidad	mmol	Proporción Molar
1	Hidroyoduro de S-metil-3-(trifluorometil)fenilisotiourea	362	5g	13,81	1
2	3-Hidroxi benzohidrazida	152	2,32 g	15,26	1,1
3	Piridina (anhid.)		30 mL		6 Vol

15 A una suspensión de hidroyoduro de metil S-metil-3-(trifluorometil)fenilisotiourea (5 g, 13,81 mmol) en piridina anhidra (30 mL) se le añadió 3-hidroxi benzohidrazida (2,32 g, 15,26 mmol) bajo una atmósfera de N₂. Tras la adición completa de hidrazida, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 10-12 h. Cuando la CCF (fase móvil- 10% de metanol en cloroformo, Rf. S.M.- 0,20, producto- 0,4) mostró la ausencia del material de partida, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la piridina se concentró a vacío para conseguir el producto bruto (aceite amarillo). Este se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el armazón deseado en forma pura.

20

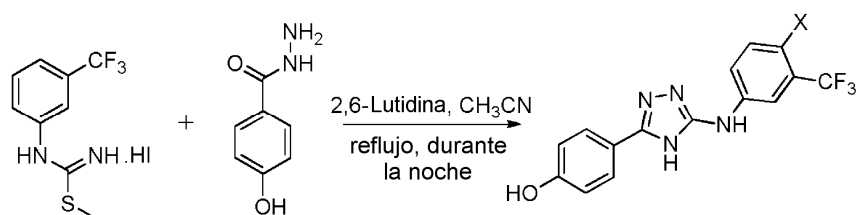
Rendimiento: 42,35%

Pureza mediante HPLC: 98,08 %

1H RMN: Coherente con la estructura

25 LCMS: MH+ 321 (P. Mol. 320)

Etapa 6: Preparación del armazón - Método 2



S. N°	Producto químico	P. Mol.	Cantidad	mmol	Proporción Molar
1	Hidroyoduro de S-metil-3-(trifluorometil)fenilisotiurea	362	6g	16,57	1
2	4-hidroxi benzohidrazida	152	3,02 g	19,8	1,2
3	2,6-Lutidina	107	3,53 g	33	2
4	CH ₃ CN		60 mL		10 Vol

5 A una suspensión de hidroyoduro de metil S-metil-3-(trifluorometil) fenilisotiurea (6 g, 16,57 mmoles) en acetonitrilo (60 mL) se le añadió 2,6-lutidina (3,53 g, 33 mmol) bajo atmósfera de N₂ a temperatura ambiente, seguido de 4-hidroxi benzohidrazida (3,02 g, 19,8 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Tras la adición completa de hidrazida, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18-20 hrs. Cuando la CCF (fase móvil- 10% de metanol en cloroformo, Rf. S.M.- 0,20, producto- 0,5) mostró la ausencia del material de partida y la formación del producto, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el acetonitrilo se eliminó a vacío. El residuo se resuspendió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua (2 X), seguido de disolución de ácido cítrico del 10% (2 X), y finalmente con salmuera. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ (sólido), y se concentró para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (3,1 g).

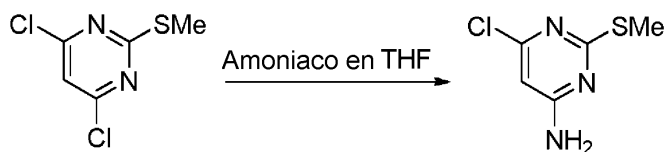
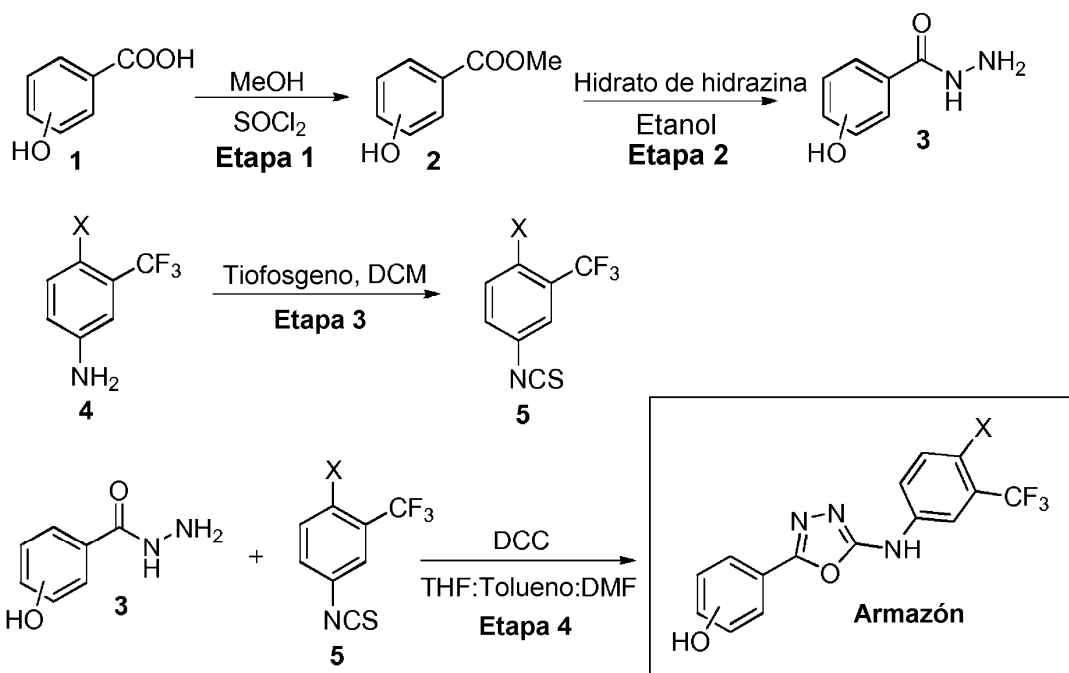
Rendimiento: 58,84 %

Pureza mediante HPLC: 96%.

15 LCMS: MH+ 321 (P. Mol. 320)

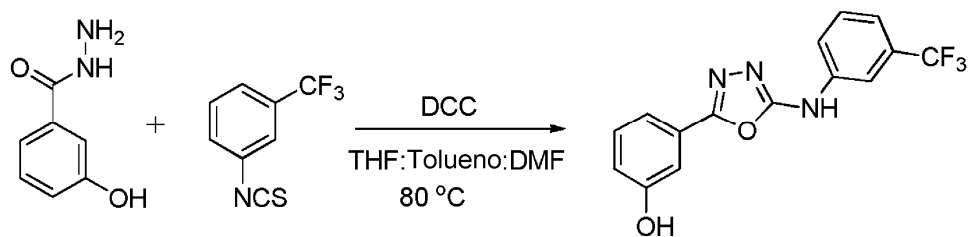
Ejemplo 2. Síntesis de los núcleos de 1,3,4-oxadiazol:

La síntesis de los núcleos de 1,3,4-oxadiazol se llevó a cabo como se muestra en el esquema siguiente.



Procedimientos experimentales

Etapa 4: Preparación del armazón



S. N°	Producto químico	P. Mol.	Cantidad	mmol	Proporción Molar
1	3-Hidroxi benzohidrazida	152	1 g	6,5	1
2	1-Isotiocianato-3-(trifluorometil)benceno	203	1,33 g	6,5	1
3	DCC	206	1,49 g	7,2	1,1
4	Tolueno		5 mL		
5	THF		5 mL		
6	DMF		5 mL		

5

A una suspensión de metil 3-hidroxi benzohidrazida (1 g, 6,5 mmol) en THF:Tolueno:DMF (5 mL) se le añadió 1-Isotiocianato-3-(trifluorometil)benceno (1,33 g, 6,5 mmol) bajo atmósfera de $\text{N}_2\uparrow$ a temperatura ambiente. Tras la adición completa de isotiocianato, la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 30 min. Después se añadió DCC (1,49 g, 7,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5-6 h. Cuando la CCF (fase móvil- 5% de metanol en cloroformo, Rf. S.M.- 0,30, producto- 0,5) mostró la ausencia del material de partida y la formación del

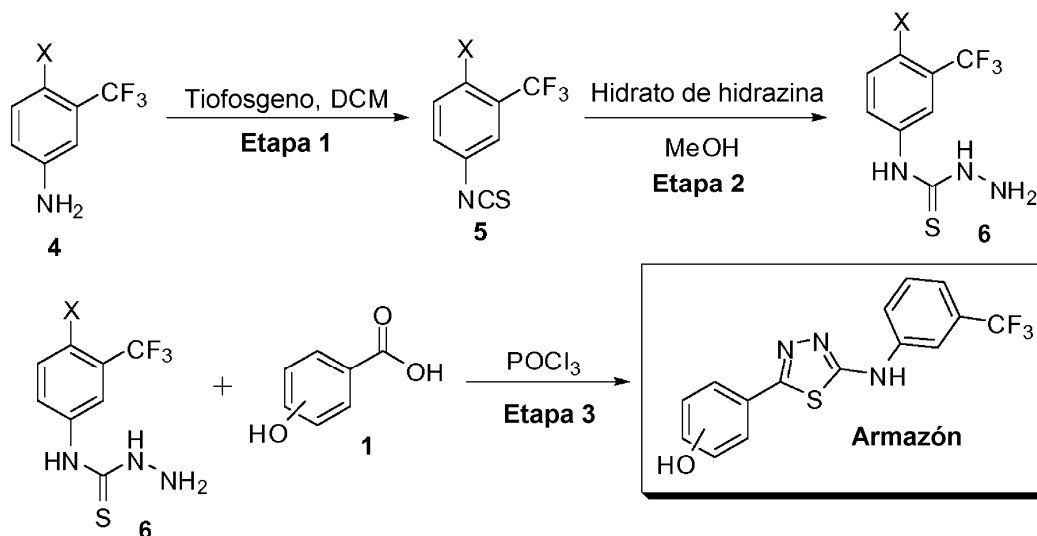
10

producto, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente; se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar el producto bruto. Este se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (750 mg).

- 5 Rendimiento: 35,5 %
 Pureza mediante HPLC: 90,6%
 1H RMN: Coherente con la estructura
 LCMS: MH+ 322 (P. Mol. 321)

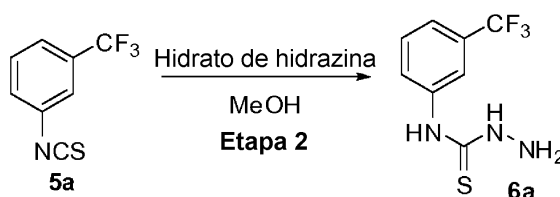
Ejemplo 3. Síntesis de los núcleos de 1,3,4-tiadiazol:

- 10 La síntesis de los núcleos de 1,3,4-tiadiazol se llevó a cabo como se muestra en el esquema siguiente.



Procedimientos experimentales para la síntesis de los núcleos de 1,3,4-tiadiazol:

Etapa 2: Preparación de N-(3-(trifluorometil)fenil)hidrazincarbotioamida



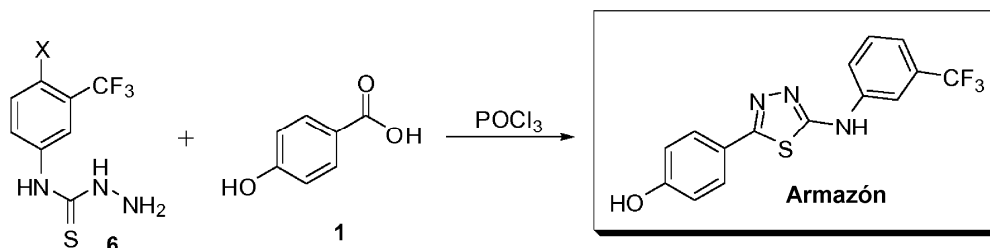
S. N°	Producto químico	P. Mol.	Cantidad	mmol	Proporción Molar
1	1-Isotiocianato-3-(trifluorometil)benceno	203	250 mg	1,23	1
2	Hidrato de hidrazina	50	308 mg	6,16	5
3	Metanol		5 mL		

- 15 A una disolución agitada de 1-isotiocianato-3-(trifluorometil)benceno (250 mg, 1,23 mmol) en metanol (5 mL) se le añadió hidrato de hidrazina (307 mg, 6,16 mmol) gota a gota a 5 °C-10 °C. Tras la adición completa del hidrato de hidrazina, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 h. Cuando la CCF (fase móvil- 30% de acetato de etilo en *n*-Hexano, Rf. S.M.- 0,80, producto- 0,2) mostró la ausencia del material de partida, el metanol se concentró, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto puro en forma de un sólido blanquecino (Rendimiento: 200 mg, 69,4% del teórico).
- 20

Rendimiento: 69,4%

LCMS: MH+ 236 (P. Mol. 235)

Etapa 3: Preparación del armazón



S. N°	Producto químico	P. Mol.	Cantidad	mmol	Proporción Molar
1	N-(3-(trifluorometil) fenil)hidrazincarbotoioamida	235	350 mg	1,5	1
2	Ácido 4-hidroxi benzoico	138	246 mg	1,78	1,2
3	POCl ₃		2 mL		

- 5 Una disolución de N-(3-(trifluorometil) fenil)hidrazincarbotoioamida (350 mg, 1,5 mmol), ácido 4-hidroxi benzoico (246 mg, 1,78 mmol) en POCl₃ (2 mL) se agitó durante 5-6 hrs a 80 °C. Cuando la CCF (fase móvil- 10% de metanol en cloroformo, Rf. S.M.- 0,20, producto- 0,5) muestra la ausencia del material de partida y la formación del producto, la mezcla de reacción se enfrió a 10-15 °C y se paró con agua helada; el sólido que precipitó se filtró y se secó en una estufa a 50 °C. El producto se purificó mediante cromatografía en columna para obtener un sólido blanquecino (Rendimiento: 130 mg, 25,9% del teórico).

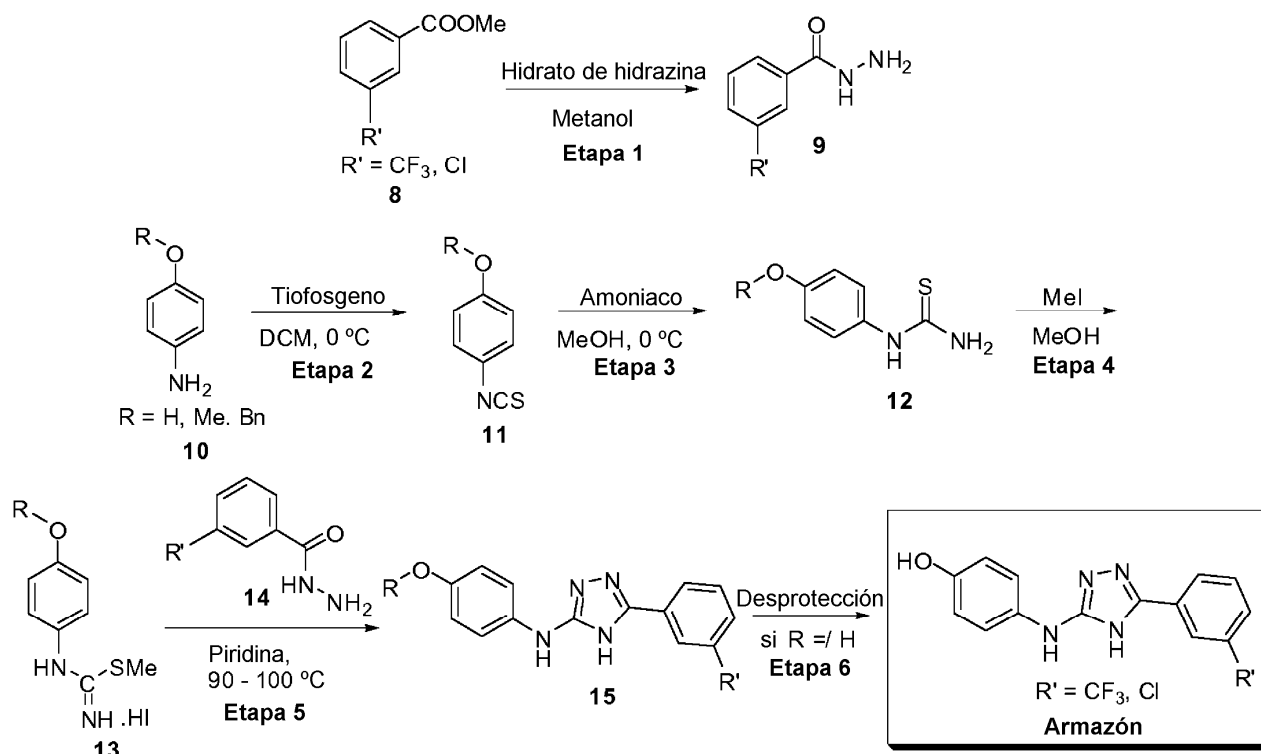
Rendimiento: 25,9 %

1H RMN: Coherente con la estructura

LCMS: MH+ 338 (P. Mol. 337)

Ejemplo 3. Síntesis de los núcleos de aminotriazol invertidos:

- 15 La síntesis de los núcleos de 1,2,4-triazol se llevó a cabo como se muestra en el siguiente esquema.

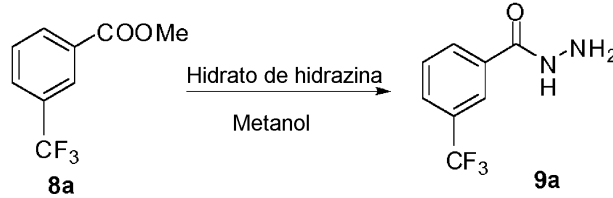


Procedimientos experimentales:

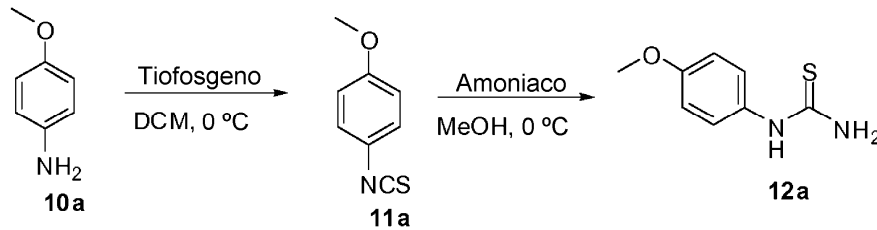
Los procedimientos experimentales seguidos fueron los mismos que se describieron para la síntesis de los núcleos de 1,2,4-triazol. Los datos analíticos para los intermedios y los armazones se proporcionan más adelante.

(I) Preparación del armazón K43:

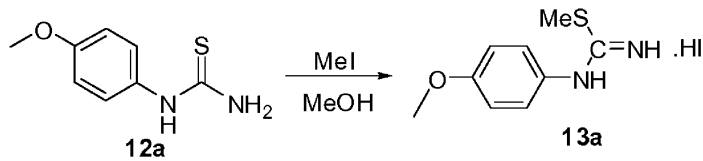
5 Etapa 1: Preparación de la hidrazida 9a



Etapas 2 y 3: Preparación de la tiourea 12a

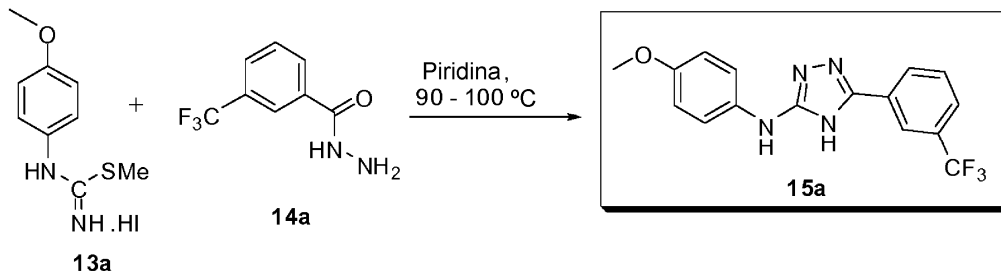


Etapa 4: Preparación de la sal de hidroyoduro de S-metil isotiourea 6a



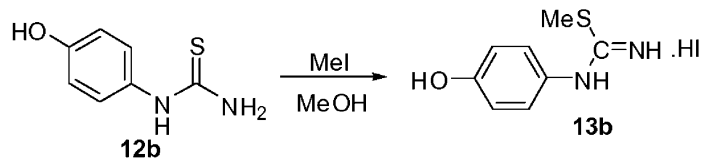
10

Etapa 5: Preparación del armazón 15a



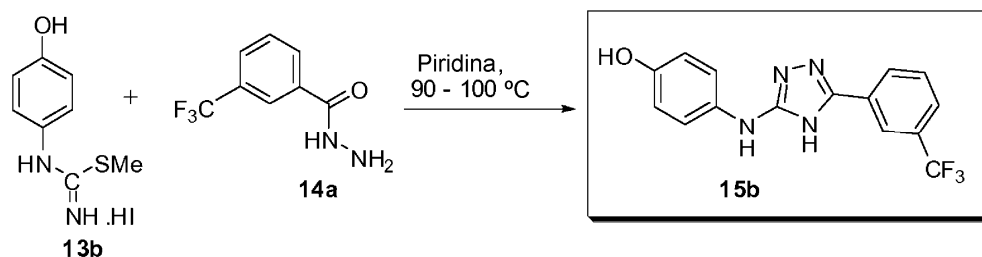
(II) Preparación del armazón K36:

Etapa 4: Preparación de la sal de hidroyoduro de S-metil isotiourea 6b



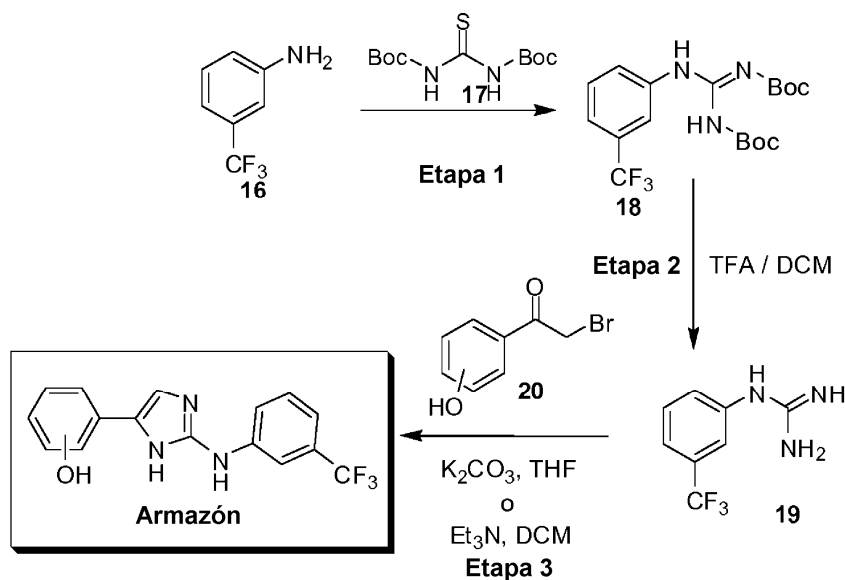
15

Etapa 5: Preparación del armazón 15b



Ejemplo 4. Síntesis de los núcleos de 2-amino imidazol

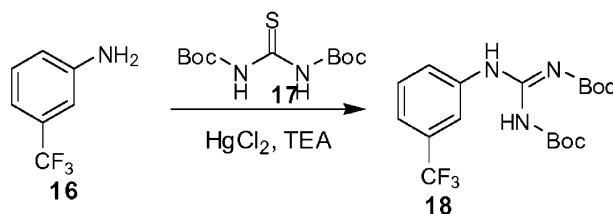
La síntesis de los núcleos de 2-amino imidazol se llevó a cabo como se muestra en el esquema siguiente. A continuación se proporcionan procedimientos experimentales y datos analíticos detallados.



5

Procedimientos experimentales para la síntesis del núcleo de 2-amino imidazol K38:

Etapa 1: Preparación de la di-Boc guanidina



S. N°	Producto químico	P. Mol.	Cantidad	mmol	Proporción Molar
1	3-Trifluoro metil anilina	161	81 mg	0,5	1
2	Bis Boc tiourea	276	138 mg	0,5	1
3	Cloruro de Mercurio(II)	270	150 mg	0,55	1,1
4	TEA	101	152 mg	1,5	3
5	DCM		5 mL		

10 A una suspensión de 3-trifluorometil anilina (81 mg, 0,5 mmol), bis boc tiourea (138 mg, 0,5 mmol) y Et₃N (152 mg, 1,5 mmol) en DCM se le añadió cloruro de mercurio(II) (150 mg, 0,55 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Cuando la CCF (fase móvil- 40% de acetato de etilo en *n*-Hexano, Rf. S.M.- 0,3, producto- 0,5) muestra la formación del producto con cierto material de partida sin reaccionar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y el subproducto

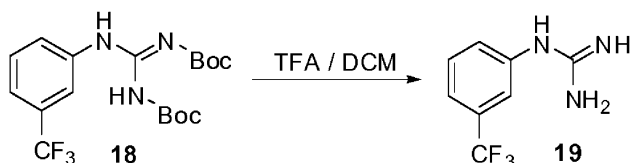
inorgánico se eliminó mediante filtración. La capa orgánica se lavó con agua (2 × 25 mL) seguido de salmuera (1 × 25 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para producir el producto (200 mg).

Rendimiento: 89,39 %

Pureza mediante HPLC: 95,38 %

5 1H RMN: Coherente con la estructura

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(trifluorometil)fenil)guanidina



S. N°	Producto químico	P. Mol.	Cantidad	mmol	Proporción Molar
1	Compuesto 18	403	806 mg	2	1
2	TFA	114	2,28 g	20	10
3	DCM		10 mL		

10 A una suspensión de compuesto 18 (806 mg, 2 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió TFA (2,28 g, 20 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La CCF (fase móvil- 40% de acetato de etilo en *n*-Hexano, Rf. S.M.- 0,6, producto- 0,2) mostró la ausencia del material de partida y la formación del producto. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se agitó durante 15 - 20 min. La capa acuosa se separó y se basificó con disolución de NaHCO₃ del 10% a pH ~10. El producto de base libre se extrajo con acetato de etilo; La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para producir el producto (350 mg).

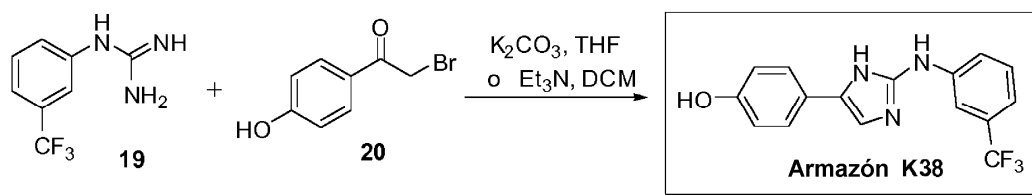
15 Rendimiento: 72,4 %

Pureza mediante HPLC: 84,04%

1H RMN: Coherente con la estructura

LCMS: MH+: 338 (P. Mol. 337)

Etapa 3: Preparación del armazón K38 de 2-amino imidazol



20

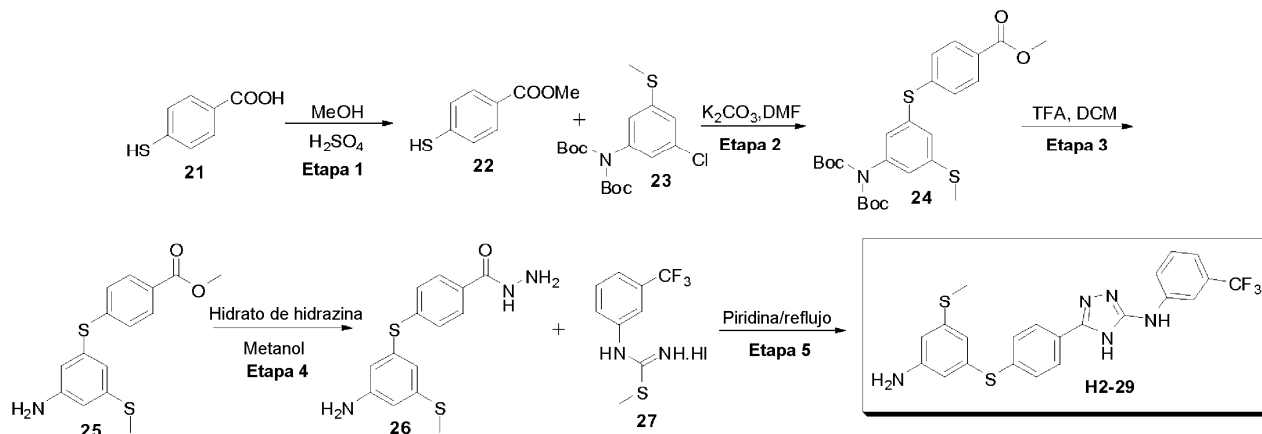
S. N°	Producto químico	P. Mol.	Cantidad	mmol	Proporción Molar
1	1-(3-(trifluorometil) fenil) guanidina	203	456 mg	2,25	1,5
2	2-bromo-1-(4-hidroxifenil)etanona	215	323 mg	1,5	1
3	K ₂ CO ₃	138	249 mg	1,8	1,2
4	THF		20 mL		

25 A una disolución de 1-(3-(trifluorometil)fenil) guanidina (456 mg, 2,25 mmol) en THF (10 mL) se le añadió K₂CO₃ (249 mg, 1,18 mmol) seguido de 2-bromo-1-(4-hidroxifenil)etanona (323 mg, 1,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. LCMS y CCF (fase móvil: 10% de metanol en cloroformo, Rf. S.M.- 0,20, producto- 0,35) mostraron la formación del producto y la ausencia del material de partida. El producto bruto tras la resuspensión acuosa se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 120 mg del armazón K38.

Rendimiento: 25 %
 Pureza mediante HPLC: 90,6 %
 1H RMN: Coherente con la estructura
 LCMS: MH+: 338 (P. Mol. 337)

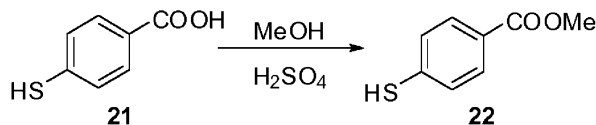
5 Ejemplo 5. Síntesis del compuesto mercapto H2-29 ejemplar de biblioteca

La síntesis del núcleo mercapto se llevó a cabo como se muestra en el esquema siguiente. A continuación se proporcionan procedimientos experimentales y datos analíticos detallados.



Procedimientos experimentales para la síntesis de H2-29

10 Etapa 1: Preparación de 4-mercaptobenzoato de metilo



S. N°	Producto químico	P. Mol.	Cantidad	mmol	Proporción Molar
1	Ácido 4-mercapto benzoico	154	5 g	32,4	1
2	H ₂ SO ₄		Cat.		
3	Metanol		25 mL		

15 A una disolución de ácido 4-mercapto benzoico (5 g, 32,4 mmol) en metanol (25 mL) se le añadió H₂SO₄ catalítico (1-2 gotas) y se sometió a reflujo durante 5-6 h. La CCF (fase móvil- 10% de metanol en cloroformo, Rf. S.M.- 0,2, producto- 0,6) muestra la ausencia del material de partida y la formación del producto; el metanol se eliminó mediante destilación a vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 25 mL) seguido de disolución ac. de bicarbonato sódico del 10%. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para obtener el producto en forma de un sólido blanquecino (Rendimiento= 5 g).

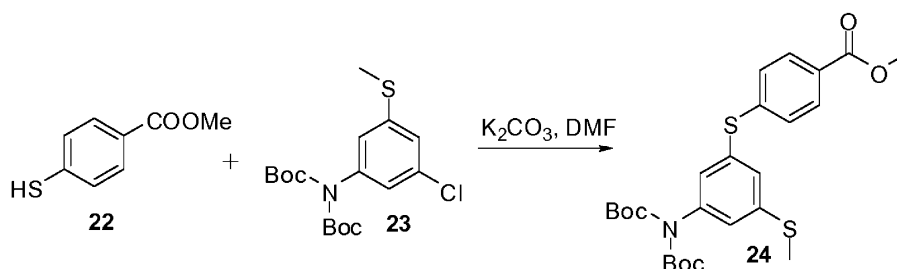
Rendimiento: 97,7 %

20 Pureza mediante HPLC: 97,08%

1H RMN: Coherente con la estructura

LCMS: MH+: 169 (P. Mol. 168)

Etapa 2: Reacción de acoplamiento del mercapto benzoato y di-Boc clorovariante



S. N°	Producto químico	P. Mol.	Cantidad	mmol	Proporción Molar
1	4-Mercapto benzoato de metilo	168	500 mg	2,97	1
2	Di-Boc clorovariante 3	375	1,35 g	3,57	1,2
3	K_2CO_3	138	500 mg	3,57	1,2
4	DMF		10 mL		

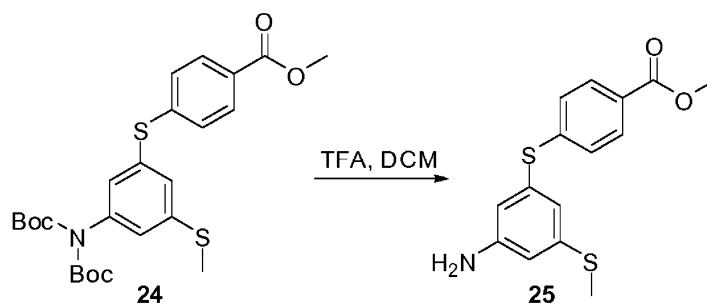
5 A una disolución agitada del derivado de di-Boc cloro 3 (1,35 g, 3,57 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió K_2CO_3 (500 mg, 3,57 mmol) y 4-mercaptobenzoato de metilo (500 mg, 2,97 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 h. La CCF (fase móvil- 40% de acetato de etilo en *n*-hexano, Rf. S.M.- 0,5, producto- 0,4) y LCMS mostraron la formación del producto y la ausencia del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y se lavó con agua (3 × 30 mL) seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado (900 mg).

Rendimiento: 60 %

10 Pureza mediante HPLC: 92%

LCMS: MH+: 308 (P. Mol. 507) Masa desprotegida de Boc

Etapa 3: Preparación de 4-(3-amino-5-(metiltio)feniltio)benzoato de metilo



S. N°	Producto químico	P. Mol.	Cantidad	mmol	Proporción Molar
1	Compuesto 24	507	270 mg	0,53	1
2	Ácido trifluoro acético	114	364 mg	3,2	6
3	DCM		10 mL		

15 A una disolución agitada de compuesto 24 (287 mg, 0,53 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (364 mg, 3,2 mmol) a 5-10 °C. La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La CCF (fase móvil- 10% de metanol en cloroformo, Rf. S.M.- 0,5, producto- 0,2) y LCMS mostraron la formación del producto y la ausencia del material de partida. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se agitó durante 15 - 20 min. La capa acuosa se separó y se basificó con disolución de $NaHCO_3$ del 10% a pH ~10. El producto de base libre se extrajo con acetato de etilo; La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para producir el producto (350 mg).

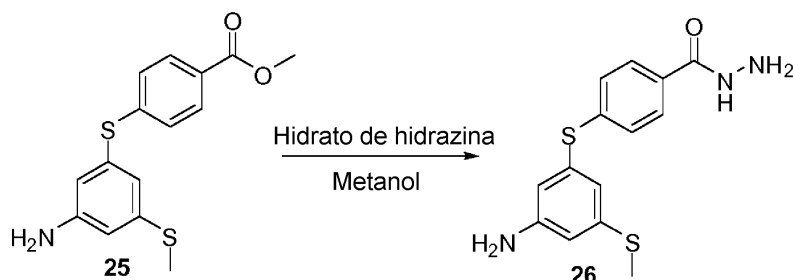
20

Rendimiento: 73,6%

Pureza mediante LCMS: 97,89 %

LCMS: MH+: 308 (P. Mol. 307)

Etapa 4: Preparación de 4-(3-amino-5-(metiltio)feniltio)benzohidrazida.



S. N°	Producto químico	P. Mol.	Cantidad	mmol	Proporción Molar
1	Compuesto -25	307	250 mg	0,81	1
2	Hidrato de hidrazina	50	325 mg	6,5	8
3	Metanol		10 mL		

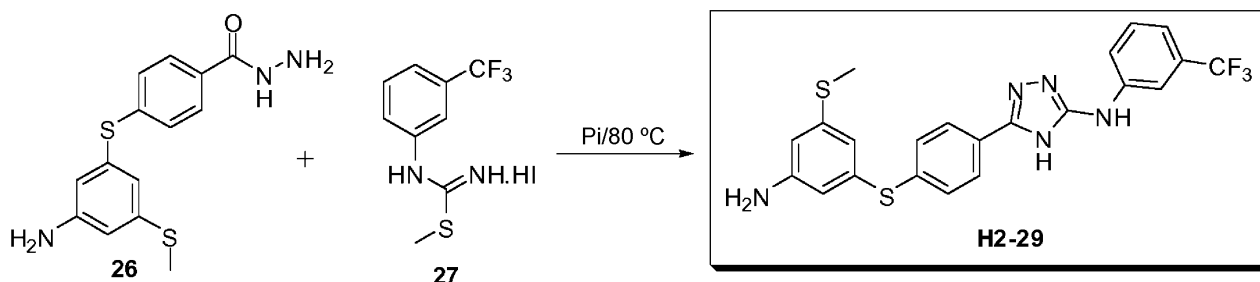
- 5 A una disolución agitada de compuesto 25 (250 mg, 0,81 mmol) en metanol (10 mL) se le añadió hidrato de hidrazina (325 mg, 6,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5-6 h. La CCF (fase móvil- 10% de metanol en cloroformo, Rf. S.M.- 0,5, producto- 0,2) y LCMS muestran la formación del producto y la ausencia del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el metanol se eliminó mediante destilación a vacío para conseguir el producto bruto. Este se agitó en *n*-hexano:acetona (95:05) y el sólido que precipitó se filtró para conseguir el producto (210 mg).

Rendimiento: 84 %

Pureza mediante HPLC: 91,3 %

LCMS: MH+: 308 (P. Mol. 307)

Etapa 5: Preparación de la molécula objetivo H2-29



15

S. N°	Producto químico	P. Mol.	Cantidad	mmol	Proporción Molar
1	Compuesto -26	307	100 mg	0,32	1
2	Compuesto -27	362	129 mg	0,36	1,1
3	Piridina		5 mL		

20

Una disolución de compuesto 26 (100 mg, 0,32 mmol), compuesto 27 (129 mg, 0,36 mmol) en piridina (5 mL) se agitó a 80 °C durante 6-7 h. La CCF (fase móvil- 10% de metanol en cloroformo, Rf. S.M.- 0,2, producto- 0,3) y LCMS mostraron la formación del producto y la ausencia del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La piridina se eliminó mediante destilación a vacío y el residuo bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto mercapto H2-29 puro de biblioteca (60 mg).

Rendimiento: 38,96 %

Pureza mediante HPLC: 98,71 %

¹H RMN: Coherente con la estructura

LCMS: MH⁺: 308 (P. Mol. 307)

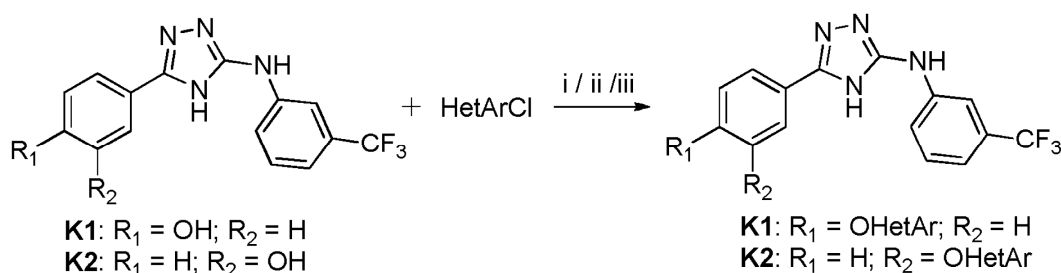
Ejemplo 6. Preparación de la Biblioteca

Métodos de generación

- 5 (A) Compuestos generados mediante una reacción de acoplamiento de núcleo y halovariante: La mayoría de los objetivos se generaron mediante el acoplamiento de los armazones con diversas clorovariantes. Los métodos usados para la reacción de acoplamiento se describen brevemente más adelante.

El acoplamiento se intentó con más de 50 halovariantes que incluyeron derivados de piridina / pirimidina / quinolina / isoquinolina. El esquema de reacción y los procedimientos experimentales generales se describen más adelante.

- 10 Procedimiento general para la reacción de acoplamiento de halovariantes con K1 / K2



Clave: (i) Cs₂CO₃, DMF, 110 °C, durante la noche; (ii) Cs₂CO₃, THF, 65 °C, durante la noche; (iii) Cs₂CO₃, DMF, MW, 200 / 240 °C, 20 - 30 min.

Método A1 (condiciones (i)):

- 15 A una mezcla del armazón (K1/K2, 160 mg, 0,5 mmol), la halovariante (1,2 equiv., 0,6 mmol) y Cs₂CO₃ (196 mg, 0,6 mmol) se le añadió DMF (0,3 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante la noche. Después se añadió H₂O (10 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (4 × 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente a presión reducida produjo un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto puro.
- 20 Rendimiento y Pureza: Como se menciona más adelante en la Tabla.

Método A2 (condiciones (ii)):

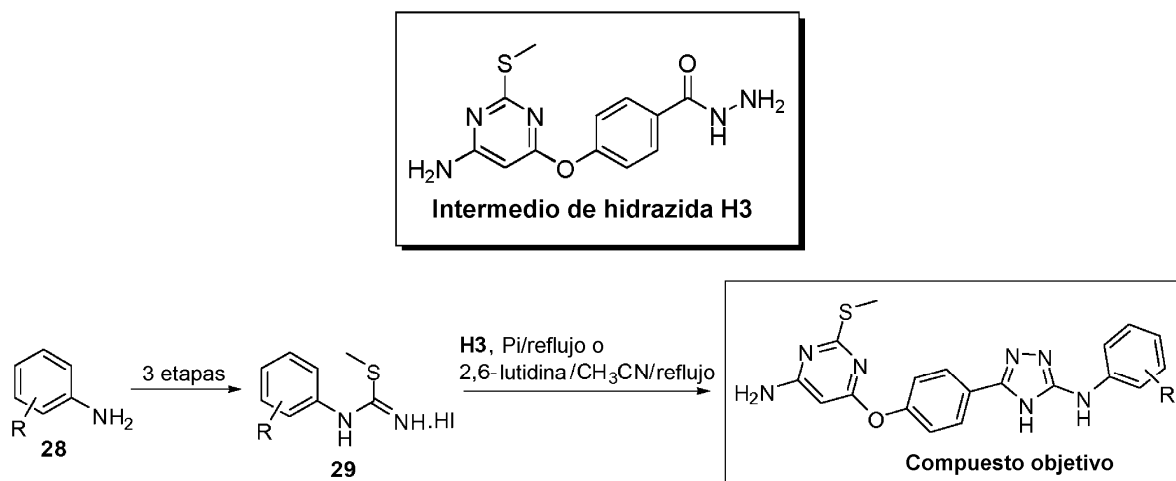
- 25 A una mezcla del armazón (K1/K2, 160 mg, 0,5 mmol), la halovariante (1,2 equiv., 0,6 mmol) y Cs₂CO₃ (196 mg, 0,6 mmol) se le añadió THF (0,3 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante la noche. Después se añadió H₂O (10 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (4 × 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente a presión reducida produjo un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto puro. Rendimiento y Pureza: Como se menciona en la Tabla.

Método A3 (condiciones (iii)):

- 30 A una mezcla del armazón (K1/K2, 160 mg, 0,5 mmol), la halovariante (1,2 equiv., 0,6 mmol) y Cs₂CO₃ (196 mg, 0,6 mmol) se le añadió DMF (2 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 200/240 °C en condiciones de microondas durante 20 - 30 min. Después se añadió H₂O (10 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (4 × 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente a presión reducida produjo un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto puro.

Rendimiento y Pureza: Como se menciona en la Tabla.

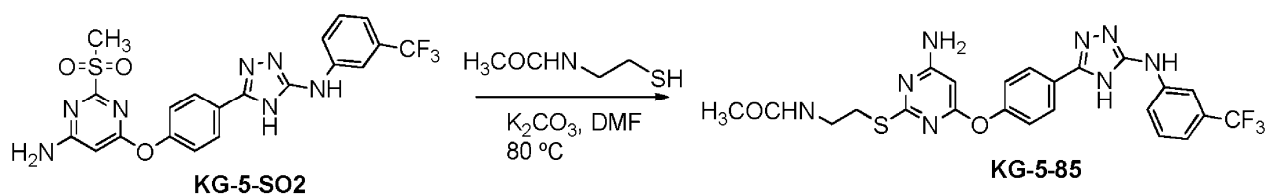
- 35 (B) Compuestos generados a partir del intermedio de hidrazida H3: Algunos de los compuestos se prepararon a partir del intermedio de hidrazida común (H3, estructura mostrada más adelante). Estos se han indicado como "ruta de hidrazida" en la columna "método de síntesis" de la tabla. También se representa un esquema general para la síntesis de estos compuestos.



Los procedimientos experimentales para la síntesis del hidroyoduro de S-metil isotiourea 29 (3 etapas a partir de 28 por medio del isotiocianato y tiourea correspondientes) y para la preparación del compuesto de la biblioteca (reacción de ciclación que implica al compuesto 29 y el intermedio de hidrazida H3) son iguales a los descritos anteriormente en la síntesis de los núcleos.

5

(C) Compuestos generados mediante una reacción de desplazamiento en un 2-pirimidinilo (desplazamiento de sulfóxido o sulfona)



S. N°	Producto químico	P. Mol.	Cantidad	mmol	Proporción Molar
1	Compuesto KG-5-SO2	491	150 mg	0,31	1
2	N-(2-mercaptoetil)acetamida	119	54,5 mg	0,46	1,5
3	K ₂ CO ₃	138	51,3 mg	0,37	1,2
4	DMF		2,5 mL		

- 10 A una disolución agitada del compuesto KG-5-SO2 (150 mg, 0,31 mmol) en DMF (2,5 mL) se le añadió K₂CO₃ (51,3 mg, 0,37 mmol) y N-(2-mercaptoetil)acetamida (54,5 mg, 0,46 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3-4 h. La CCF (fase móvil- 10% de MeOH en CHCl₃ Rf. S.M.- 0,4, producto- 0,3) mostró la ausencia del material de partida y la formación de un nuevo producto. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo; la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para obtener el producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa (cant.: 40 mg).
- 15

Rendimiento: 25%

Pureza mediante HPLC: 99,6 %

¹H RMN: Coherente con la estructura

- 20 LCMS: MH⁺: 532 (P. Mol. 531)

Ejemplo 7. Viabilidad celular en células cancerosas A549

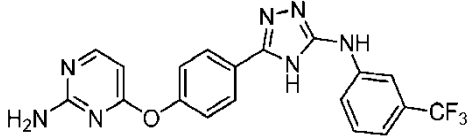
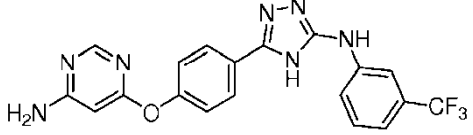
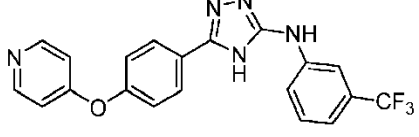
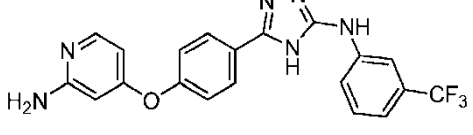
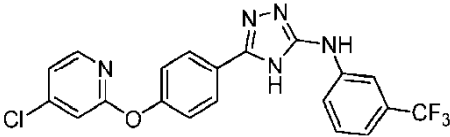
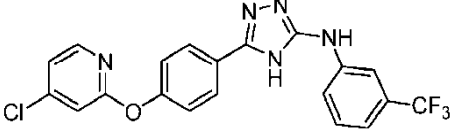
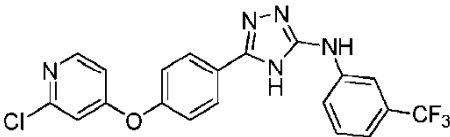
Ejemplo 29. Ensayos de viabilidad celular

- 25 Se colocaron células tumorales (A549) a 2500 células/pocillo en una placa de 96 pocillos en medio de cultivo completo (DMEM + 10% de FBS, antibiótico/antimicótico, fungizona, L-glutamina, piruvato sódico, y aminoácidos no esenciales). Las células se dejaron crecer durante la noche y después se añadieron 5 μM, 1 μM y 0,2 μM de los

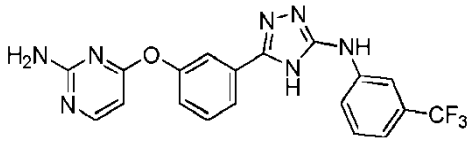
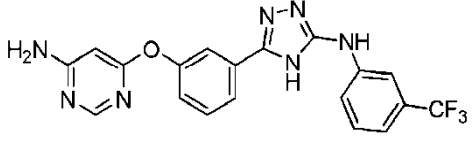
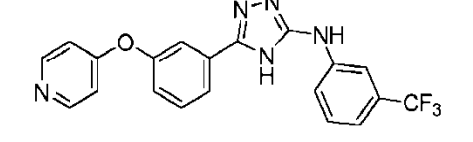
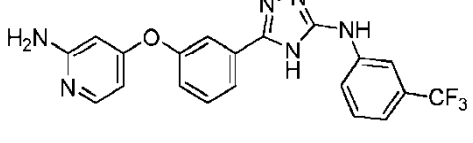
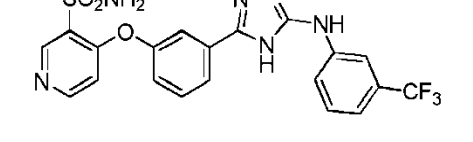
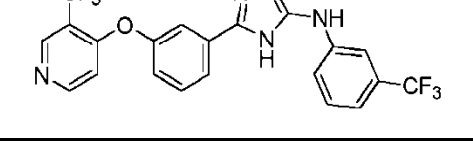
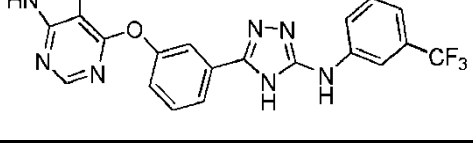
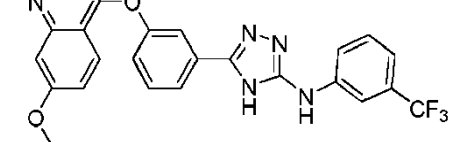
compuestos de ensayo en DMSO a un medio de cultivo completo nuevo, y se añadió a las células durante 72 h. Se midió la viabilidad celular añadiendo MTT (Sigma) a 5 mg/ml durante 4 h a las células, y después retirando el medio y resuspendiendo cada pocillo en 50 µl de DMSO para solubilizar los cristales. Las placas de 96 pocillos se leyeron en un espectrofotómetro de barrido de placas (BioTek) mediante la absorbancia a 560 nm. Los resultados se resumen en la Tabla siguiente.

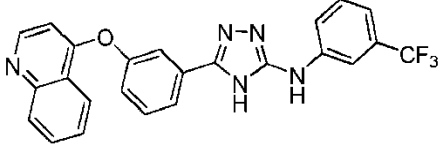
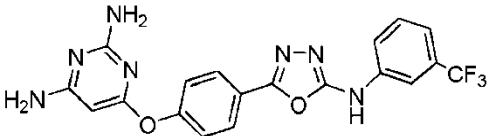
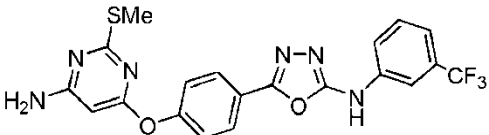
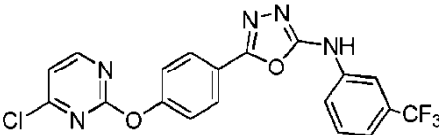
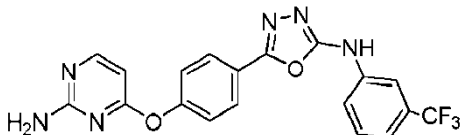
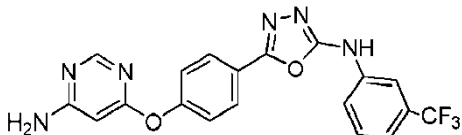
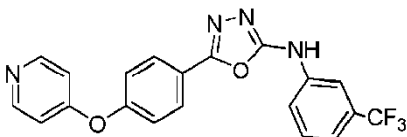
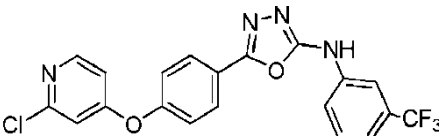
5

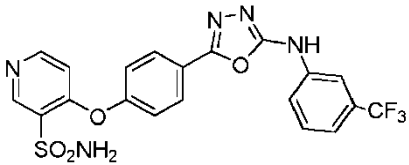
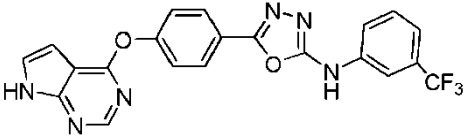
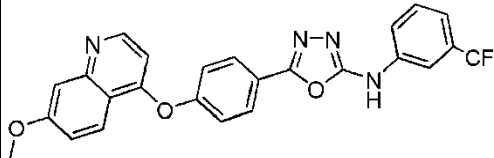
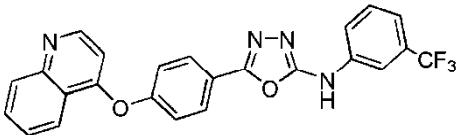
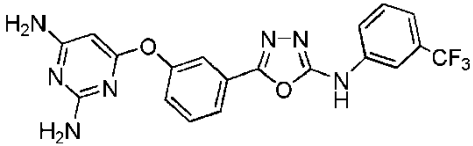
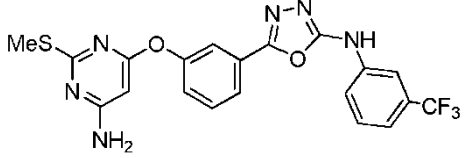
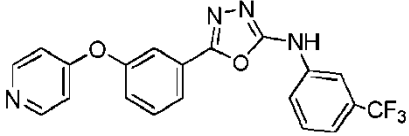
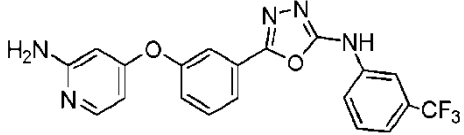
Los siguientes números de compuesto 254-259, 261-266 y 268-273 son ejemplos de la invención. Los otros compuestos son comparativos.

Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 µM	1 µM	0,2 µM
1.		C19H14F3N7O 413,36	A1	99,30	68	76	74
2.		C19H14F3N7O 413,36	A1	99,97	87	90	92
3.		C20H14F3N5O 397,35	A3	98,60	45	53	80
4.		C20H15F3N6O 412,37	A3	96,71	60	85	86
5.		C20H13ClF3N5O 431,80	A3	97,85	103	101	93
5.		C20H13ClF3N5O 431,80	A3	97,85	103	101	93
6.		C20H13ClF3N5O 431,80	A3	99,34	23	58	94

Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
7.		C20H15F3N6O3S 476,43	A3	94,56	106	109	101
8.		C21H13F6N5O 465,35	A3	98,72	66	73	88
9.		C22H16F3N7OS 483,47	A1	99,32	72	73	77
10.		C21H14F3N7O 437,38	A3	99,75	70	99	96
11.		C25H18F3N5O2 477,44	A1	97,05	61	82	79
12.		C24H16F3N5O 447,41	A3	97,85	59	82	80
13.		C19H15F3N8O 428,37	A3	99,60	70	75	75
14.		C20H16F3N7OS 459,50	A3	94,62	50	52	68

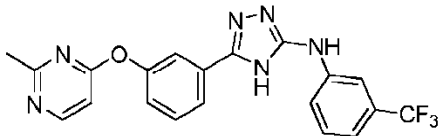
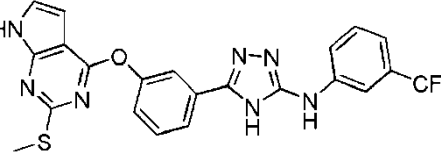
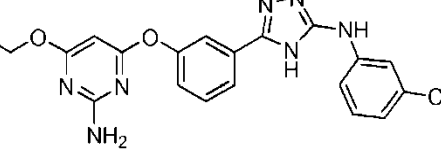
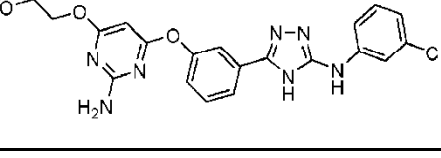
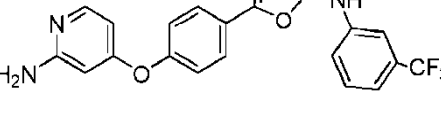
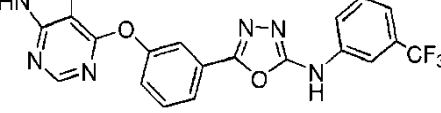
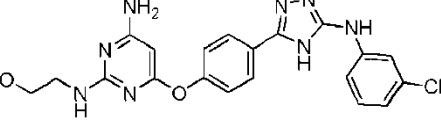
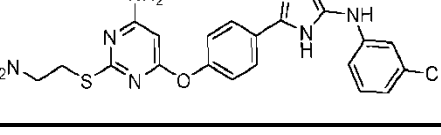
Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
15.		C19H14F3N7O 413,36	A1	99,18	71	81	83
16.		C19H14F3N7O 413,36	A1	99,60	71	80	81
17.		C20H14F3N5O 397,35	A3	99,56	63	65	80
18.		C20H15F3N6O 412,37	A3	98,37	32	43	52
19.		C20H15F3N6O3S 476,43	A3	97,01	97	90	91
20.		C21H13F6N5O 465,35	A3	95,94	55	74	84
21.		C21H14F3N7O 437,38	A3	99,36	76	97	92
22.		C25H18F3N5O2 477,44	A1	96,25	74	93	92

Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
23.		C24H16F3N5O 447,41	A3	99,28	105	109	108
24.		C19H14F3N7O2 429,36	A3	99,36	75	92	86
25.		C20H15F3N6O2S 460,43	A1	99,16	26	35	44
26.		C19H11ClF3N5O2 433,77	A3	97,08	82	97	102
27.		C19H13F3N6O2 414,34	A3	96,26	70	77	82
28.		C19H13F3N6O2 414,34	A1	99,85	86	85	89
29.		C20H13F3N4O2 398,34	A1	96,35	64	87	95
30.		C20H12ClF3N4O2 432,78	A3	94,72	52	80	97

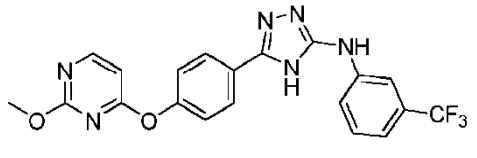
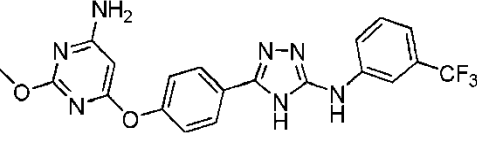
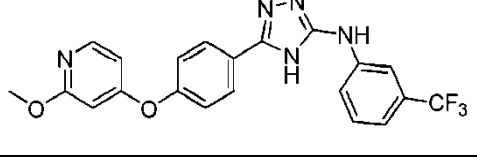
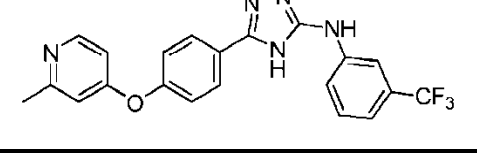
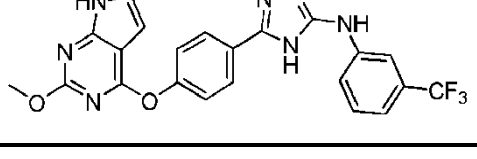
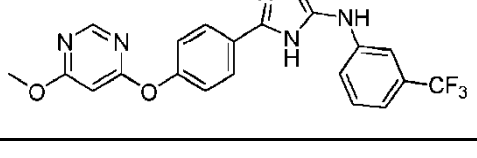
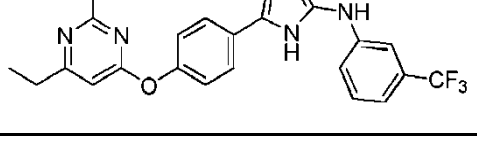
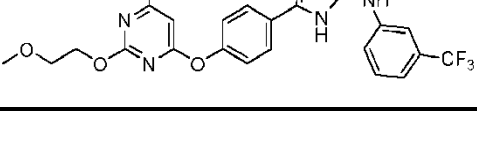
Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
31.		C20H14F3N5O4S 477,42	A3	99,67	93	90	95
32.		C21H13F3N6O2 438,36	A1	98,77	82	90	87
33.		C25H17F3N4O3 478,42	A1	99,19	86	93	93
34.		C24H15F3N4O2 448,40	A3	99,44	76	93	98
35.		C19H14F3N7O2 429,36	A3	98,93	89	91	89
36.		C20H15F3N6O2S 460,43	A3	95,31	84	91	88
37.		C20H13F3N4O2 398,34	A3	97,60	88	89	91
38.		C20H14F3N5O2 413,35	A3	90,33	81	100	95

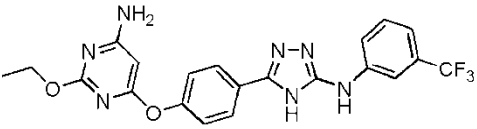
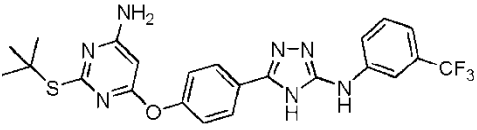
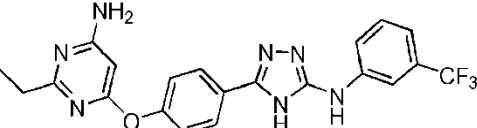
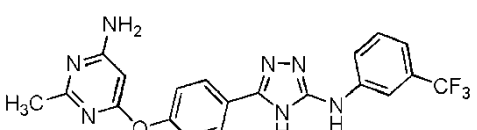
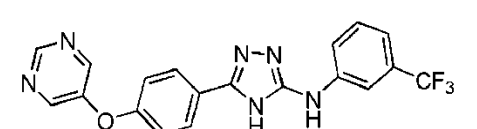
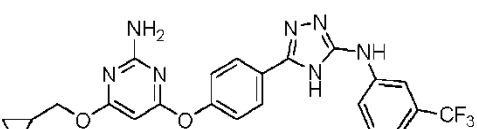
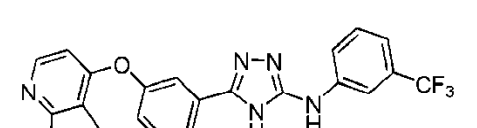
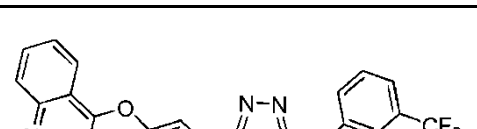
Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
39.		C20H14F3N5O4S 477,42	A1	96,26	98	96	105
40.		C21H12F6N4O2 466,34	A3	98,90	77	90	91
41.		C25H17F3N4O3 478,42	A1	99,70	83	105	111
42.		C24H15F3N4O2 448,40	A3	94,78	72	96	98
43.		C19H14F3N7OS 445,42	A1	97,22	90	96	95
44.		C20H15F3N6OS2 476,50	A1	99,95	88	92	92
45.		C21H13F3N6OS 454,43	A1	98,64	40	56	95
46.		C25H17F3N4O2S 494,49	A1	99,55	34	79	72

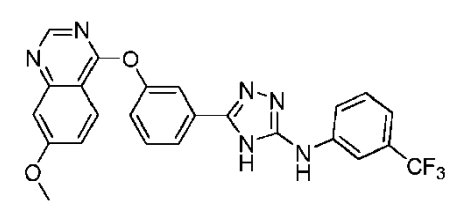
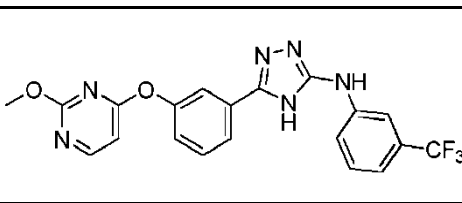
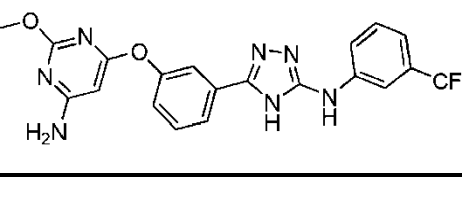
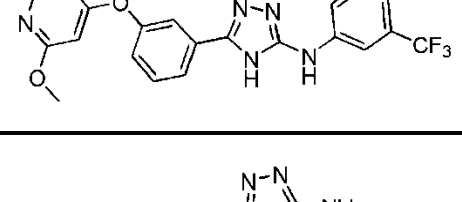
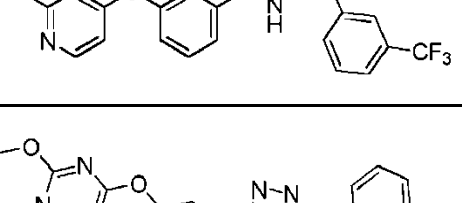
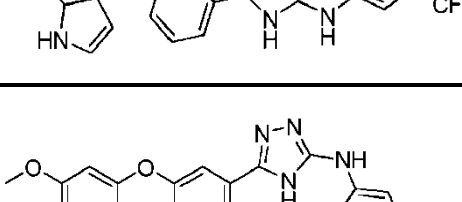
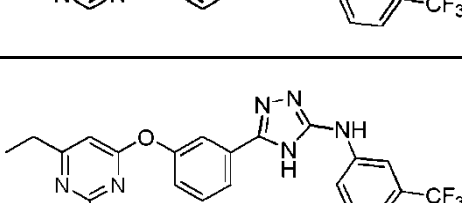

Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
47.		C24H15F3N4OS 464,46	A1	97,69	86	92	89
48.		C20H15F3N6OS2 476,50	A1	98,46	75	92	91
49.		C25H17F3N4O2S 494,49	A1	98,72	69	107	104
50.		C24H15F3N4OS 464,46	A3	98,97			
51.		C20H15F3N6O 412,37	A1	96,16	44	50	88
52.		C21H18F3N7O2 457,41	A1	94,44	77	90	91
53.		C22H20F3N7O3 487,43	A1	96,87	44	87	80
54.		C20H16F3N7O 427,38	A1	99,98	36	46	72

Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
55.		C20H15F3N6O 412,37	A1	98,35	46	61	68
56.		C22H16F3N7OS 483,47	A1	99,98	90	92	97
57.		C21H18F3N7O2 457,41	A1	99,84	80	90	100
58.		C22H20F3N7O3 487,43	A1	99,83	108	108	102
59.		C20H14F3N5O2 413,35	A3	98,39	84	90	91
60.		C21H13F3N6O2 438,36	A1	99,46	99	96	98
61.		C21H19F3N8O2 472,42	C	97,15	75	105	103
62.		C21H19F3N8OS 488,49	C	99,41	102	104	109

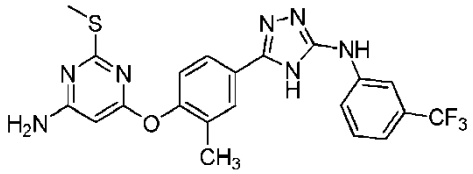
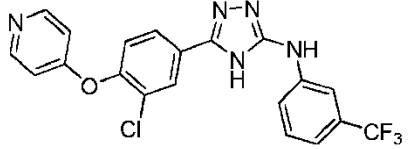
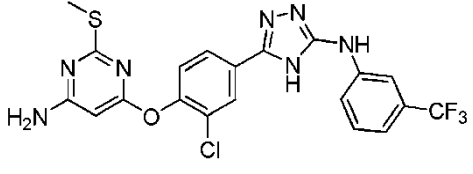
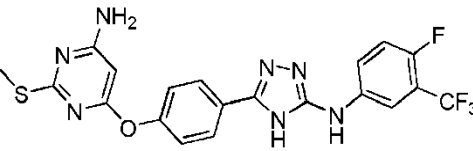
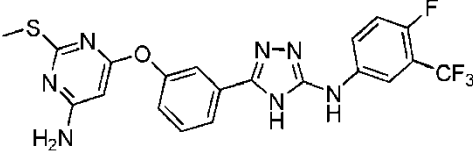
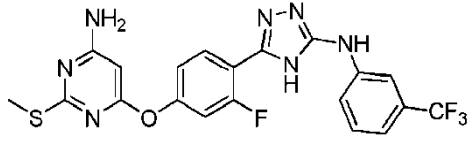
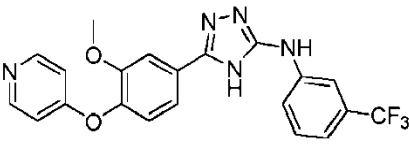
Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
63.		C20H16F3N7O2S 475,45	N.D.	97,98	67	79	76
64.		C20H16F3N7O3S 491,45	N.D.	94,78	78	84	82
65.		C20H19N7OS 405,48	B	95,91	65	73	87
66.		C20H15ClF3N7OS 493,89	B	98,77	33	81	96
67.		C21H21N7OS 419,50	B	90,69	22	25	60
68.		C22H15F3N6O 436,39	A3	96,85	25	64	75
69.		C24H17F3N6O 462,43	A1	97,30	93	102	95
70.		C24H17F3N6O2 478,43	A1	90,14	48	80	79

Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
71.		C20H15F3N6O2 428,37	A1	96,92	64	102	101
72.		C20H16F3N7O2 443,38	A1	97,47	39	96	96
73.		C21H16F3N5O2 427,38	A3	91,74	44	72	78
74.		C21H16F3N5O 411,38	A1	99,51	32	43	71
75.		C22H16F3N7O2 467,40	A1	98,01	93	98	98
76.		C20H15F3N6O2 428,37	A2	99,37	67	75	87
77.		C21H18F3N7O 441,41	A1	98,71	57	68	71
78.		C22H20F3N7O3 487,43	C	98,27	45	110	107

Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
79.		C21H18F3N7O2 457,41	A1	98,21	16	37	85
80.		C23H22F3N7OS 501,53	C	99,10	9	57	91
81.		C21H18F3N7O 441,41	A1	99,61	36	58	106
82.		C20H16F3N7O 427,38	A1	98,21	66	97	111
83.		C19H13F3N6O 398,34	A1	99,92	77	94	91
84.		C23H20F3N7O2 483,45	A1	95,21	107	109	115
85.		C22H15F3N6O 436,39	A3	87,43	62	97	98
86.		C24H17F3N6O 462,43	A1	91,69	74	99	102

Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
87.		C24H17F3N6O2 478,43	A1	99,18	93	94	87
88.		C20H15F3N6O2 428,37	A1	90,36	94	100	102
89.		C20H16F3N7O2 443,38	A1	91,54	83	96	90
90.		C21H16F3N5O2 427,38	A3	87,07	100	119	95
91.		C21H16F3N5O 411,38	A1	91,16	63	94	108
92.		C22H16F3N7O2 467,40	A1	96,78	85	87	88
93.		C20H15F3N6O2 428,37	A1	95,56	64	94	88
94.		C21H18F3N7O 441,41	A1	72,97	70	80	88

Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
95.		C20H16F3N7O 427,38	A1	97,91	58	76	85
96.		C22H20F3N7O3 487,43	A1	98,09	94	96	98
97.		C21H18F3N7O2 457,41	A1	88,32	105	105	111
98.		C23H22F3N7OS 501,53	A1	83,21	91	86	92
99.		C21H18F3N7O 441,41	A1	99,90	66	75	88
100.		C20H16F3N7O 427,38	A1	98,77	78	81	86
101.		C19H13F3N6O 398,34	A1	96,59	91	100	112

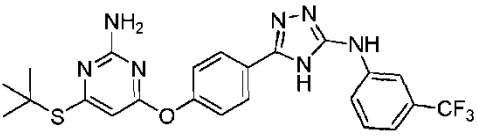
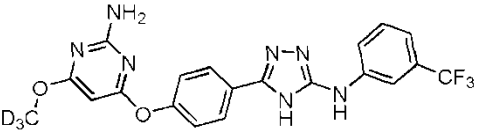
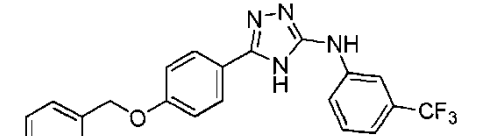
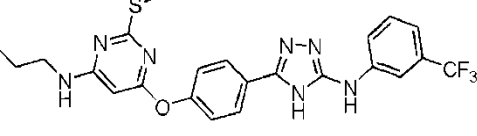
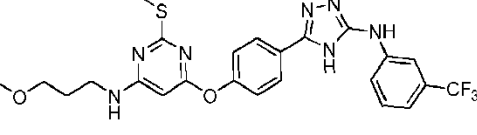
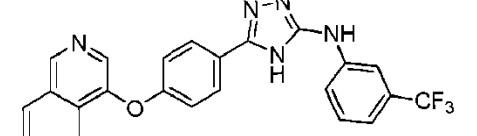
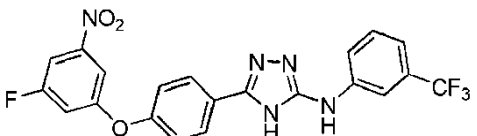
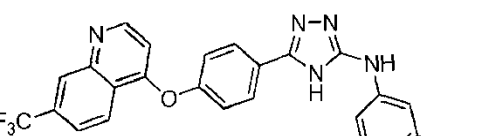
Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
102.		C21H18F3N7OS 473,47	A1	99,40	71	115	111
103.		C20H13ClF3N5O 431,80	A1	96,29	69	104	107
104.		C20H15ClF3N7OS 493,89	A1	96,81	14	97	90
105.		C20H15F4N7OS 477,44	A1	98,56	24	84	101
106.		C20H15F4N7OS 477,44	A1	96,92	88	102	97
107.		C20H15F4N7OS 477,44	A1	98,38	62	89	91
108.		C21H16F3N5O2 427,38	A1	99,04	40	92	102

Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
109.		C21H18F3N7O2S 489,47	A1	95,05	10	80	97
110.		C22H20F3N7OS 487,50	A1	97,23	87	103	103
111.		C20H13ClF3N5O 431,80	A1	98,23	103	90	97
112.		C20H15ClF3N7OS 493,89	A1	95,02	83	80	88
113.		C24H24F3N7O3S 547,55	C	99,94	113	105	110
114.		C23H21F3N8O2S 530,53	C	99,58	111	102	105
115.		C21H18F3N7O2S 489,47	C	99,73	95	99	119
116.		C21H16F3N7O3S 503,86	C	96,72	124	106	112

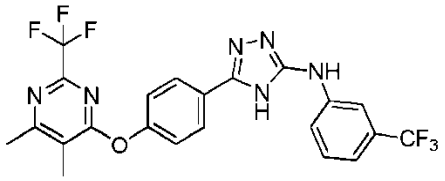
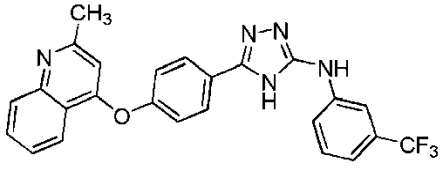
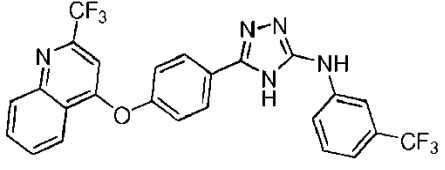
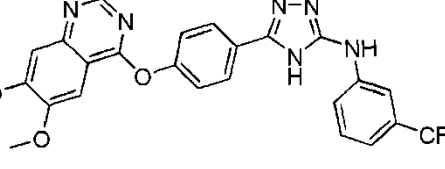
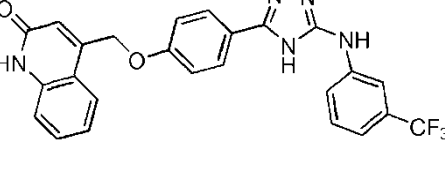
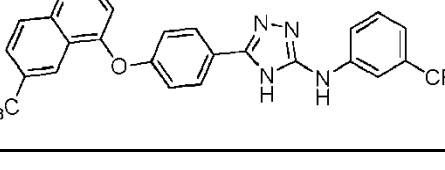
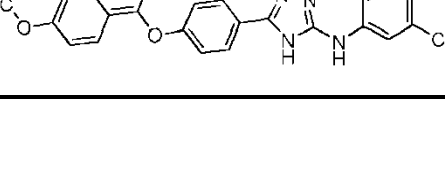
Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
117.		C22H19F3N8O2S 516,50	C	97,34	109	104	105
118.		C21H18F3N7OS 473,47	N.D.	98,43	96	98	101
119.		C20H16F3N7S2 475,51	N.D.	98,71	8	21	87
120.		C21H15F6N7OS 527,45	B	93,64	78	78	90
121.		C20H18FN7OS 423,47	B	98,14	46	65	124
122.		C21H21N7OS 419,50	B	98,90	27	79	102
123.		C21H21N7OS 419,50	B	99,38	21	22	49
124.		C22H21N7OS 431,51	B	93,66	20	74	94

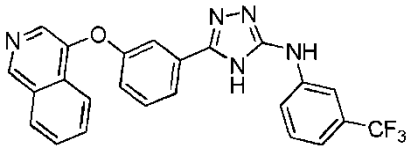
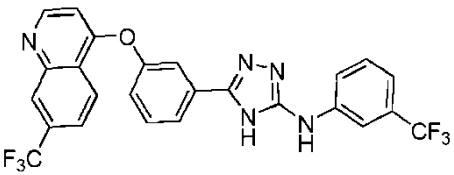
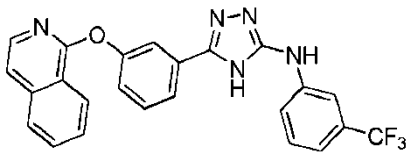
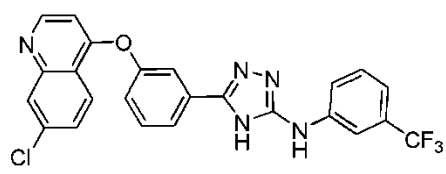
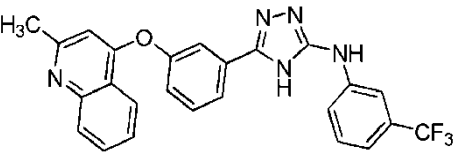
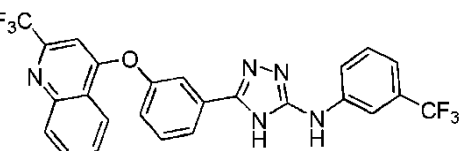
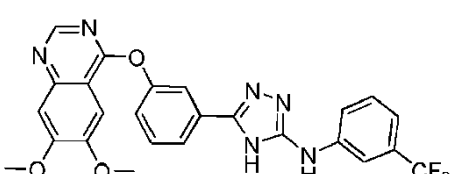
Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
125.		C ₂₁ H ₂₁ N ₇ O 419,50	B	95,94	29	72	105
126.		C ₂₁ H ₂₁ N ₇ O 419,50	B	92,44	1	8	12
127.		C ₂₀ H ₁₆ N ₈ O 416,46	B	94,59	53	84	90
128.		C ₂₀ H ₁₆ N ₈ O 416,46	B	92,45	79	86	95
129.		C ₂₀ H ₂₂ N ₈ O ₂ 438,51	B	92,68	71	84	91
130.		C ₂₁ H ₁₈ N ₈ O 430,49	B	95,70	29	91	93
131.		C ₂₃ H ₂₂ N ₈ O 458,54	B	98,96	44	81	82
132.		C ₂₀ H ₂₃ N ₉ O 437,52	B	96,36	48	89	89

Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
133.		C19H16ClN7OS 425,89	B	98,27	13	29	82
134.		C22H23N7O2S 449,53	B	96,06	17	85	84
135.		C23H23N7OS 445,54	B	79,48	13	13	16
136.		C26H21N7OS 479,56	B	96,10	40	62	112
137.		C20H15F4N7OS 477,44	B	99,70	11	20	91
138.		C21H19N7O3S 449,49	B	96,82	45	105	106
139.		C27H29N9OS 527,64	B	93,44	89	89	84
140.		C19H16ClN7OS 425,89	B	99,31	54	94	108

Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
141.		C23H22F3N7OS 501,53	A1	93,81	20	91	100
142.		C20H13D3F3N7O2 446,40	N.D.	96,51	84	120	127
143.		C21H16F3N5O 411,38	Mitsunobu	93,87	123	115	106
144.		C23H22F3N7OS 501,53	A1	97,01	62	97	99
145.		C24H24F3N7O2S 531,55	A1	98,74	45	100	114
146.		C24H16F3N5O 447,41	A3	91,30	50	97	102
147.		C21H13F4N5O3 459,35	N.D.	99,29	66	101	102
148.		C25H15F6N5O 515,41	A1	95,77	107	106	111

Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
149.		C24H16F3N5O 447,41	A1	97,87	54	93	99
150.		C24H15ClF3N5O 481,86	A1	93,88	111	110	116
151.		C23H22F3N7OS 501,53	A1	99,51	104	107	106
152.		C24H17F3N8OS 522,50	C	99,03	106	105	108
153.		C20H17N7O3S 435,46	B	93,41	98	92	101
154.		C20H19N7OS 405,48	B	94,63	18	40	55
155.		C19H23N7OS 397,50	B	77,11	27	81	96
156.		C21H15F4N5O 429,37	Reducción de K1-99 (Ni Raney)	98,46	60	109	112

Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
157.		O C22H16F6N6O 494,39	A1	99,90	92	100	111
158.		C25H18F3N5O 461,44	A1	99,68	63	87	100
159.		C25H15F6N5O 515,41	A1	99,72	66	93	105
160.		C25H19F3N6O3 508,45	A1	89,18	67	98	103
161.		C25H18F3N5O2 477,44	A1	70,91	49	56	93
162.		C25H18F3N5O 461,44	A1	97,14	92	103	104
163.		C25H15F6N5O2 531,41	A1	99,14	110	113	106

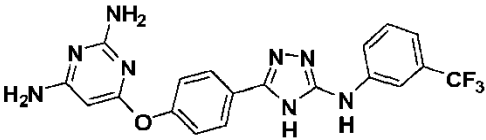
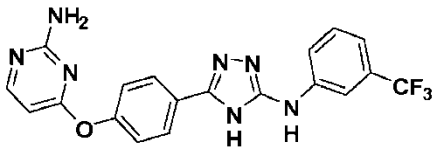
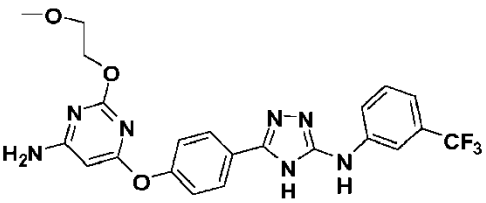
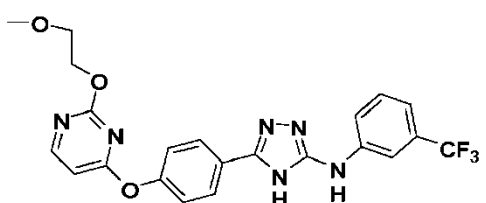
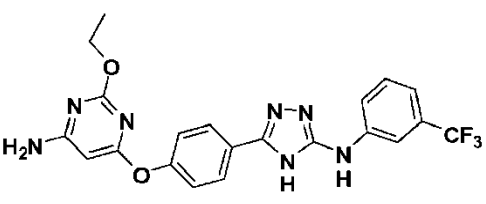
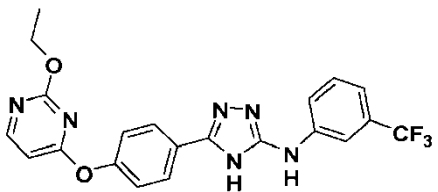
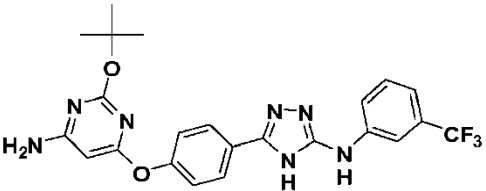
Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
164.		C24H16F3N5O 447,41	A3	93,64	66	93	92
165.		C25H15F6N5O 515,41	A1	93,65	99	94	98
166.		C24H16F3N5O 447,41	A1	98,49	82	87	92
167.		C24H15ClF3N5O 481,86	A1	89,33	85	93	91
168.		C25H18F3N5O 461,44	A1	99,56	64	105	105
169.		C25H15F6N5O 515,41	A1	98,88	74	94	98
170.		C25H19F3N6O3 508,45	A1	96,10	100	101	98

Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
171.		C25H18F3N5O2 477,44	A1	83,65	104	103	98
172.		C25H18F3N5O 461,44	A1	98,21	62	108	118
173.		C25H15F6N5O2 531,41	A1	95,54	103	96	96
174.		C20H14F3N5O 397,35	A1	99,71	93	99	99
175.		C25H18F3N5O2 477,44	A1	91,69	107	109	113
176.		C20H16F3N7OS 459,45	A1	97,29	91	88	83
177.		C21H16F3N5O 411,38	A1	99,67	75	88	85
178.		C21H16F3N5O 411,38	A1	99,99	24	34	63

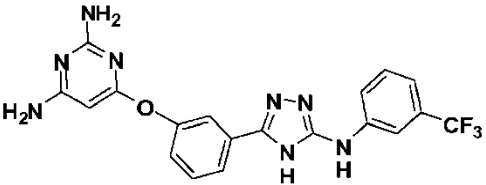
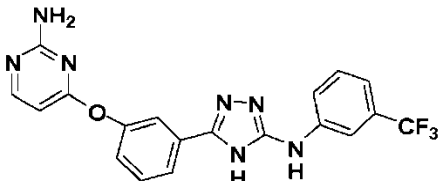
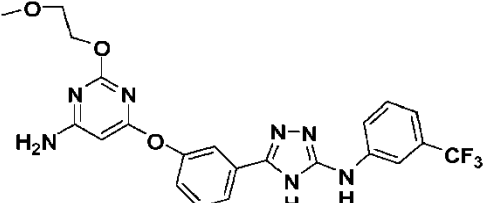
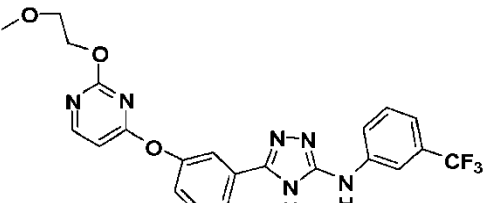
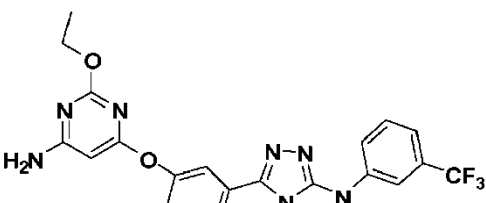
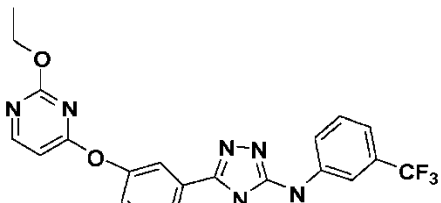
Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
179.		C21H18F3N7OS 473,47	A1	95,27	70	110	99
180.		C19H16ClN7OS 425,89	A1	97,32	63	79	85
181.		C15H11F3N4O 320,27	Síntesis de núcleo	93,97	104	97	100
182.		C14H11ClN4O 286,72	Síntesis de núcleo	97,45	84	101	108
183.		C16H13F3N4O 334,30	Síntesis de núcleo	99,74	136	125	109
184.		C25H18F3N5O2 477,44	A1	96,53	61	82	79
185.		C25H18F3N5O2 477,44	A1	97,95	97	106	102
186.		C24H15F4N5O 465,40	A1	99,67	76	112	112

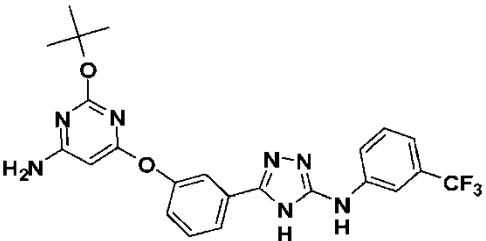
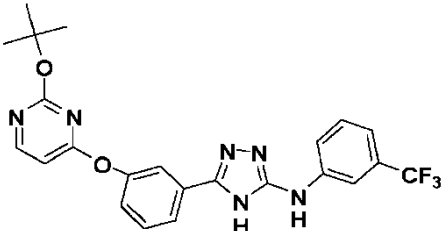
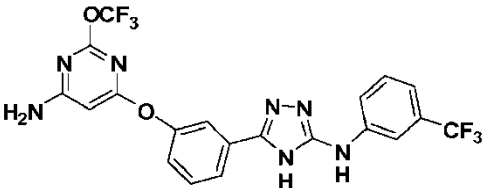
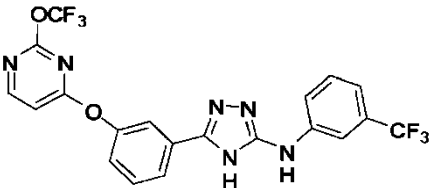
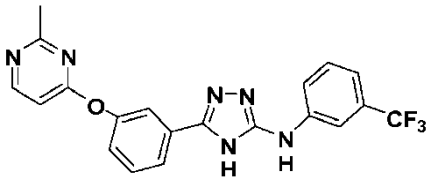
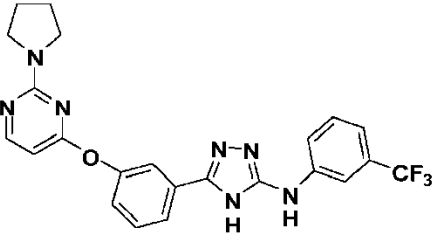
Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
187.		C31H22F3N5O2 553,53	A1	99,79	87	95	94
188.		C26H20F3N5O2 491,46	A1	96,96	86	90	91
189.		C25H15F3N6O 472,42	A1	99,54	107	124	115
190.		C26H21F3N6O 490,48	A1	97,65	56	122	125
191.		C25H18F3N5O2 477,44	A1	98,80	74	97	106
192.		C24H15F4N5O 465,40	A1	98,96	83	121	134
193.		C31H22F3N5O2 553,53	A1	96,51	100	117	114

Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
194.		C26H20F3N5O2 491,46	A1	98,87	77	83	83
195.		C25H15F3N6O 472,42	A1	99,57	108	112	116
196.		C26H21F3N6O 490,48	A1	98,74	62	96	102
197.		C26H20F3N5O2 491,46	A1	95,06	78	92	97
198.		C24H18ClN5O2 443,89	A1	97,88	115	101	100
199.		C21H17F3N6OS 458,46	A1	98,86	5	4	12
200.		C26H19F3N4O2 476,45	A1	98,05	102	114	107

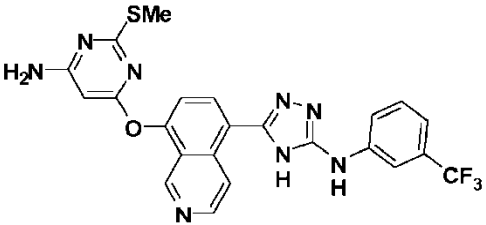
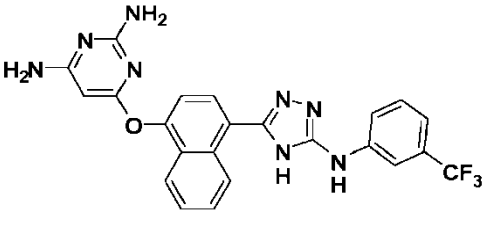
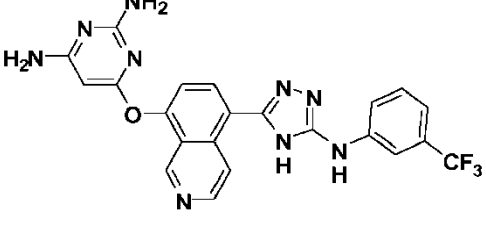
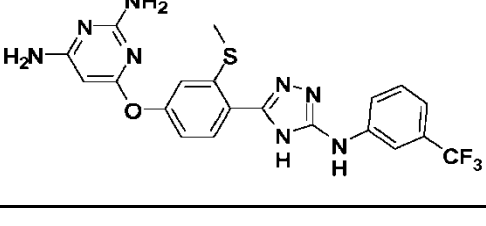
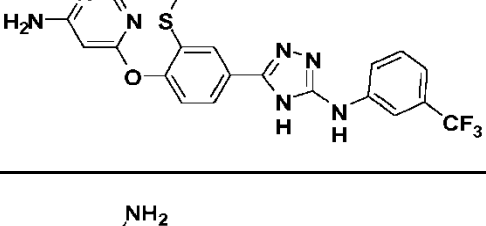
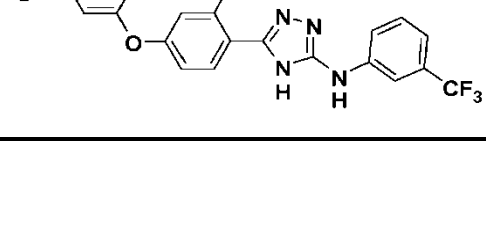
Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
201.		C19H15F3N8O 428,37					
202.		C19H14F3N7O 413,36					
203.		C22H20F3N7O3 487,43					
204.		C22H19F3N6O3 472,42					
205.		C21H18F3N7O2 457,41					
206.		C21H17F3N6O2 442,39					
207.		C23H22F3N7O2 485,46					

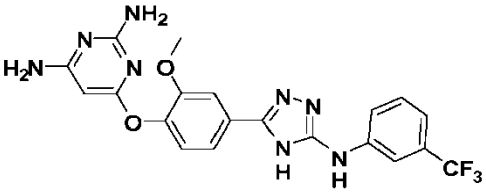
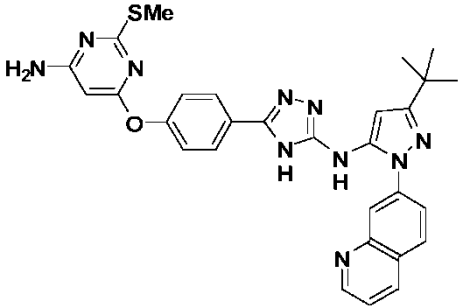
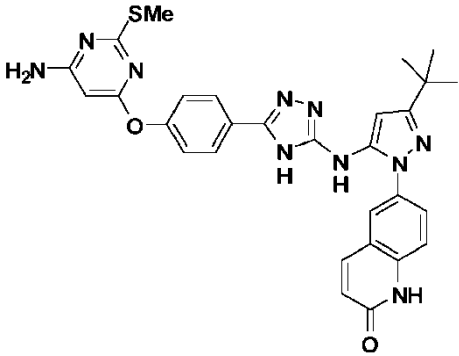
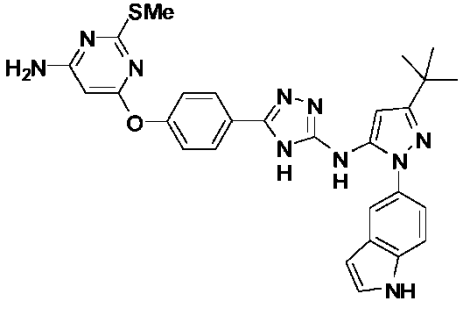
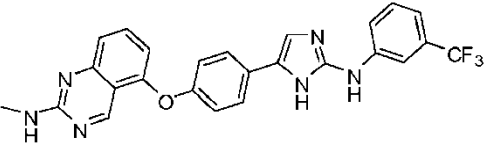
Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
208.		C23H21F3N6O2 470,45					
209.		C20H13F6N7O2 497,35					
210.		C20H12F6N6O2 482,34					
211.		C20H15F3N6O 412,37					
212.		C23H20F3N7O 467,45					
213.		C21H18F3N7O 441,41					
214.		C21H17F3N6O 426,39					

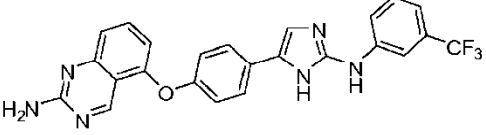
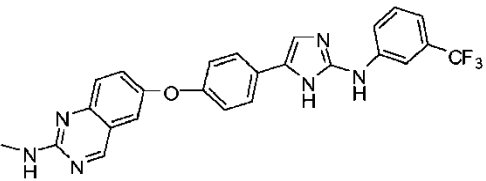
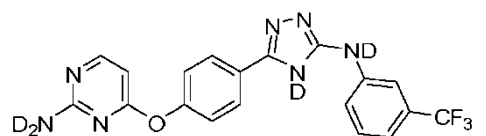
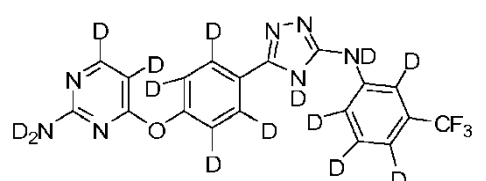
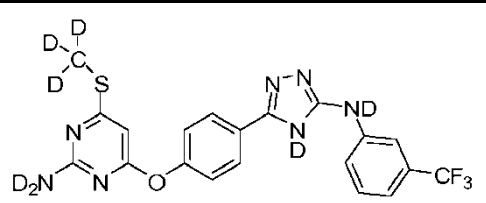
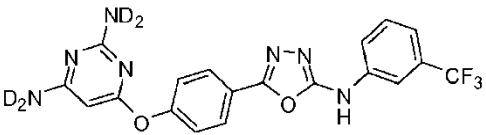
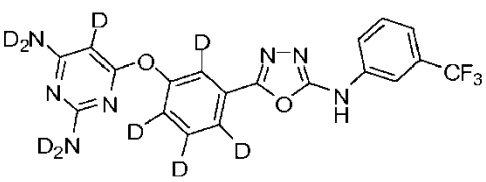
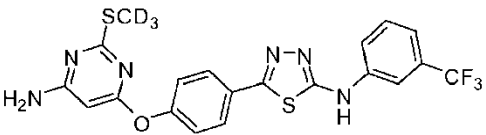
Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
215.		C19H15F3N8O 428,37					
216.		C19H14F3N7O 413,36					
217.		C22H20F3N7O3 487,43					
218.		C22H19F3N6O3 472,42					
219.		C21H18F3N7O2 457,41					
220.		C21H17F3N6O2 442,39					

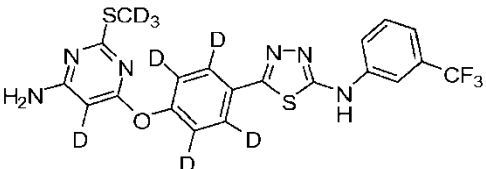
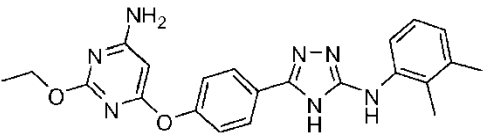
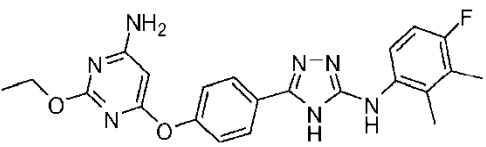
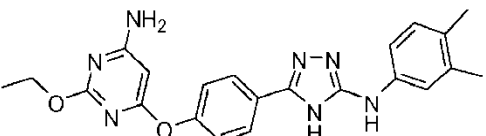
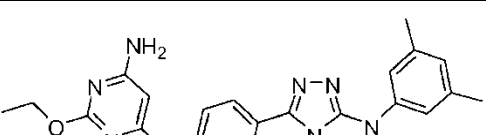
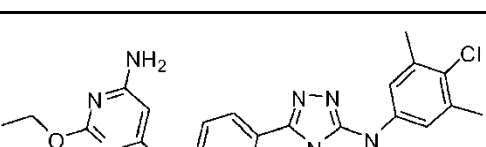
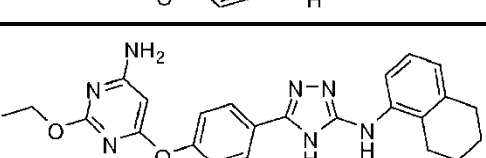
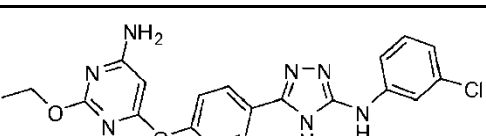
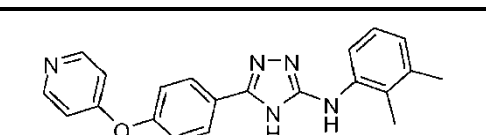
Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
221.		C23H22F3N7O2 485,46					
222.		C23H21F3N6O2 470,45					
223.		C20H13F6N7O2 497,35					
224.		C20H12F6N6O2 482,34					
225.		C20H15F3N6O 412,37					
226.		C23H20F3N7O 467,45					

Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
227.		C21H18F3N7O 441,41					
228.		C21H17F3N6O 426,39					
229.		C24H18F3N7O 477,44					
230.		C23H16F3N7O 463,41					
231.		C24H18F3N7O 477,44					
232.		C23H16F3N7O 463,41					
233.		C24H18F3N7OS 509,51					

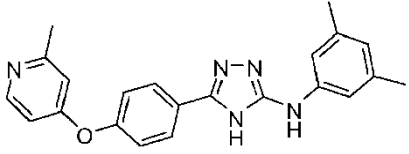
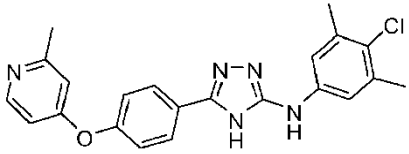
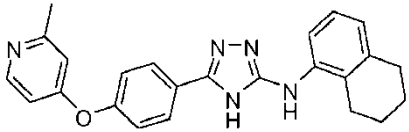
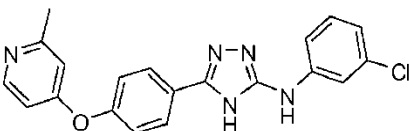
Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
234.		C23H17F3N8OS 510,49					
235.		C23H17F3N8O 478,43					
236.		C22H16F3N9O 479,42					
237.		C20H17F3N8OS 474,46					
238.		C20H17F3N8OS 474,46					
239.		C20H17F3N8O2 458,40					

Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
240.		C20H17F3N8O2 458,40					
241.		C29H28N10OS 564,66					
242.		C29H28N10O2S 580,66					
243.		C28H28N10OS 552,65					
244.		C25H19F3N6O 476,45					

Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
245.		C24H17F3N6O 462,43					
246.		C25H19F3N6O 476,45					
247.		C19H10D4F3N7O 417,38					
248.		C19D14F3N7O 427,44					
249.		C20H9D7F3N7OS 466,49					
250.		C19H10D4F3N7O2 433,38					
251.		C19H5D9F3N7O2 438,41					
252.		C20H12D3F3N6OS2 479,52					

Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
253.		C20H7D8F3N6OS2 484,55					
254.		C22H23N7O2 417,46	B	99,2	0,015		
255.		C22H22FN7O2 435,45	B	100	0,174		
256.		C22H23N7O2 417,46	B	100	>10		
257.		C22H23N7O2 417,46	B	99,7	0,633		
258.		C22H22ClN7O2 451,91	B	100	>10		
259.		C24H25N7O2 443,50	B	98,5	0,078		
260.		C20H18ClN7O2 423,86	B	93,8	0,779		
261.		C21H19N5O 357,41	B	97,8	0,013		

Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
262.		C21H18FN5O 375,40	B	96,6	0,017		
263.		C21H19N5O 357,41	B	94,1	3,60		
264.		C21H19N5O 357,41	B	99,3	0,504		
265.		C21H18ClN5O 391,85	B	99,1	>10		
266.		C23H21N5O 383,45	B	98,1	0,032		
267.		C19H14ClN5O 363,80	B	98,5	2,30		
268.		C22H21N5O 371,44	B	100	0,011		
269.		C22H20FN5O 389,43	B	98,0	0,610		
270.		C22H21N5O 371,44	B	100	2,384		

Entrada	Estructura	Fórmula P. Mol.	Método de síntesis	% de Pureza (HPLC)	% de Viabilidad A549		
					5 μ M	1 μ M	0,2 μ M
271.		C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O 371,44	B	100	0,097		
272.		C ₂₂ H ₂₀ ClN ₅ O 405,88	B	98,1	2,465		
273.		C ₁₅ H ₁₄ Cl ₂ FN ₃ O ₇ 2684,91	B	96,1	0,023		
274.		C ₂₀ H ₁₆ ClN ₅ O 377,83	B	94,9	0,503		

