

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 902 501**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 405/10** (2006.01)  
**A61P 35/04** (2006.01)  
**C07D 473/34** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 491/048** (2006.01)  
**C07D 495/04** (2006.01)  
**C07D 498/04** (2006.01)  
**C07D 513/04** (2006.01)  
**C07D 519/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.03.2016 PCT/US2016/022717**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2016 WO16195776**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2016 E 16803881 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.10.2021 EP 3303317**

54 Título: **Métodos y composiciones para inhibir la interacción de menina con proteínas MLL**

30 Prioridad:

**04.06.2015 US 201562171108 P**  
**15.03.2016 AR P160100689**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.03.2022**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 902 501 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

Métodos y composiciones para inhibir la interacción de menina con proteínas MLL

5 **Referencia cruzada**

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE. UU. N.º 62/171.108, presentada el 4 de junio de 2015.

10 **Antecedentes de la invención**

La proteína de leucemia de linaje mixto (MLL) es una histona metiltransferasa crítica para la regulación epigenética de la transcripción génica. Muchas leucemias agudas, que incluyen leucemia mieloblástica aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL) y leucemia de linaje mixto (MLL), se caracterizan por la presencia de proteínas de fusión quiméricas de MLL que resultan de translocaciones cromosómicas del gen *MLL* situado en el cromosoma 11, banda q23 (11q23). Las proteínas de fusión de MLL quiméricas retienen aproximadamente 1.400 aminoácidos del extremo N de MLL, pero están fusionadas con una de las aproximadamente 80 proteínas asociadas (por ejemplo, AF4, AF9, ENL, AF10, ELL, AF6, AF1p, GAS7). Las proteínas de fusión de MLL carecen de la actividad de histona metiltransferasa original del extremo C de MLL y ganan la capacidad de regular la transcripción de numerosos oncogenes, que incluyen *HOX* y *MEIS1*, dando como resultado la elevada proliferación celular y la reducida diferenciación celular, que conduce por último lugar a leucemogénesis.

La proteína menina, que está codificada por el gen de la neoplasia endocrina múltiple (MEN), es una proteína nuclear ubicuamente expresada que participa en interacciones con las proteínas de procesamiento y reparación de ADN, proteínas modificadoras de la cromatina y numerosos factores de transcripción (Agarwal, et al.; Horm Metab Res, 2005, 37(6): 369-374). La asociación de menina con el extremo N de las proteínas de fusión de MLL es necesaria para la actividad oncogénica observada de proteínas de fusión de MLL. Se ha mostrado que esta asociación regula constitutivamente por incremento la expresión de oncogenes *HOX* y *MEIS1* y altera la proliferación y diferenciación de células hematopoyéticas que conducen al desarrollo de leucemia. Puesto que se ha mostrado que la menina sirve de cofactor oncogénico general en leucemias relacionadas con MLL, la interacción entre la menina y las proteínas de fusión de MLL y MLL representa una posible diana quimioterapéutica.

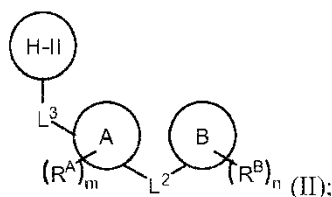
Los pacientes, especialmente los bebés, con leucemias que albergan translocaciones cromosómicas del gen MLL tienen un pésimo pronóstico, con una tasa de supervivencia a los cinco años de menos del 40 % (Slany; Haematologica, 2009, 94(7): 984-993). Se necesita urgentemente una estrategia terapéutica novedosa para tratar estas leucemias. Los inhibidores de molécula pequeña que bloquean la interacción menina-MLL son así valiosas dianas para tratar enfermedades que implican a las proteínas de fusión de MLL.

40 **Sumario de la invención**

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto (II-A) como se define en las reivindicaciones. En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones. En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método como se define en las reivindicaciones. La presente divulgación también engloba lo siguiente. La presente divulgación trata una necesidad en la técnica proporcionando composiciones y métodos de inhibición de la interacción proteína-proteína de menina con MLL1, MLL2 y oncoproteínas de fusión de MLL. Las composiciones y métodos en el presente documento pueden ser útiles para tratar enfermedades dependientes de la actividad de MLL1, MLL2, proteínas de fusión de MLL y/o menina, tal como leucemia, cánceres sólidos y diabetes. En ciertas realizaciones, un compuesto de la divulgación interactúa no covalentemente con menina e inhibe la interacción de menina con MLL. En ciertas realizaciones, un compuesto de la divulgación se une covalentemente con menina e inhibe la interacción de menina con MLL.

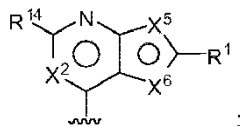
En algunas realizaciones de un compuesto proporcionado en el presente documento, el compuesto se une no covalentemente o covalentemente con una cualquiera o más isoformas de menina, por ejemplo, la isoforma 1 (SEQ ID NO: 1), la isoforma 2 (SEQ ID NO: 2) o la isoforma 3 (SEQ ID NO: 3) de menina. En ciertas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

60 En algunos casos, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula II:



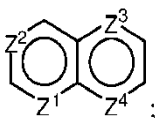
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 H-II es



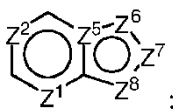
10 X<sup>2</sup> es CR<sup>2</sup> o N;  
 cada uno de X<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> es independientemente CR<sup>3</sup>, N, NR<sup>4</sup>, O o S;  
 L<sup>3</sup> es un carbonilo, O, S, -NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>6</sup>C(=O)-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-, alquileno, alquenileno, heteroalquileno,  
 alquilencarbonilo, alquenilencarbonilo o heteroalquilencarbonilo;  
 L<sup>2</sup> es un enlace, carbonilo, O, S, -NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>6</sup>C(=O)-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-, alquileno, alquenileno,  
 heteroalquileno, alquilencarbonilo, alquenilencarbonilo o heteroalquilencarbonilo;  
 15 A es un enlace, un anillo saturado de 3-7 miembros o un anillo insaturado de 3-7 miembros; m es un número  
 entero desde 0 hasta 3;  
 B se selecciona de B-I, B-II, B-III y B-IV;  
 en donde B se conecta en cualquier átomo del anillo con L<sup>2</sup>;  
 B-I es

20



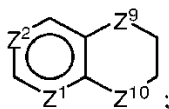
B-II es

25



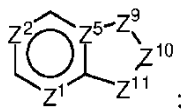
B-III es

30



B-IV es

35



40

cada uno de Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> y Z<sup>4</sup> es independientemente CR<sup>7</sup> o N;  
 Z<sup>5</sup> es C o N;  
 cada uno de Z<sup>6</sup>, Z<sup>7</sup> y Z<sup>8</sup> es independientemente CR<sup>8</sup>, N, NR<sup>9</sup>, O o S;  
 cada uno de Z<sup>9</sup>, Z<sup>10</sup> y Z<sup>11</sup> es independientemente CR<sup>10</sup>, CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>13</sup>, O o S;  
 n es un número entero desde 0 hasta 6;  
 cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se selecciona, en cada aparición,  
 independientemente de H, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, óxido de dialquilfosfina, oxo, carboxilo, amido, acilo,  
 alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, cicloalquilalquilo,  
 cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, cicloalquilamino, cicloalquilalquilamino, heterociclilo, heterociclilalquilo,  
 heterocicliloxi, heterociclilalquiloxi, heterociclilamino, heterociclilalquilamino, arilo, aralquilo, ariloxi, aralquiloxi,

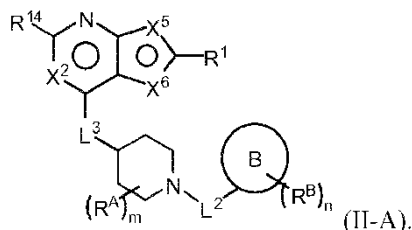
arilamino, aralquilamino, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilamino y heteroarilalquilamino;

cada uno de R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> se selecciona, en cada aparición, independientemente de halógeno, hidroxilo, amino, ciano, óxido de dialquilfosfina, oxo, carboxilo, amido, acilo, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, cicloalquilalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, cicloalquilamino, cicloalquilalquilamino, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterocicliloxi, heterociclilalquiloxi, heterociclilamino, heterociclilalquilamino, arilo, aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, arilamino, aralquilamino, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, heteroarilamino y heteroarilalquilamino,

en donde dos grupos R<sup>A</sup> o dos grupos R<sup>B</sup> unidos al mismo átomo o átomos diferentes pueden formar opcionalmente juntos un puente o anillo; y

R<sup>14</sup> es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, óxido de dialquilfosfina, oxo, carboxilo, amido, acilo, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, cicloalquilalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, cicloalquilamino, cicloalquilalquilamino, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterocicliloxi, heterociclilalquiloxi, heterociclilamino, heterociclilalquilamino, arilo, aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, arilamino, aralquilamino, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, heteroarilamino o heteroarilalquilamino.

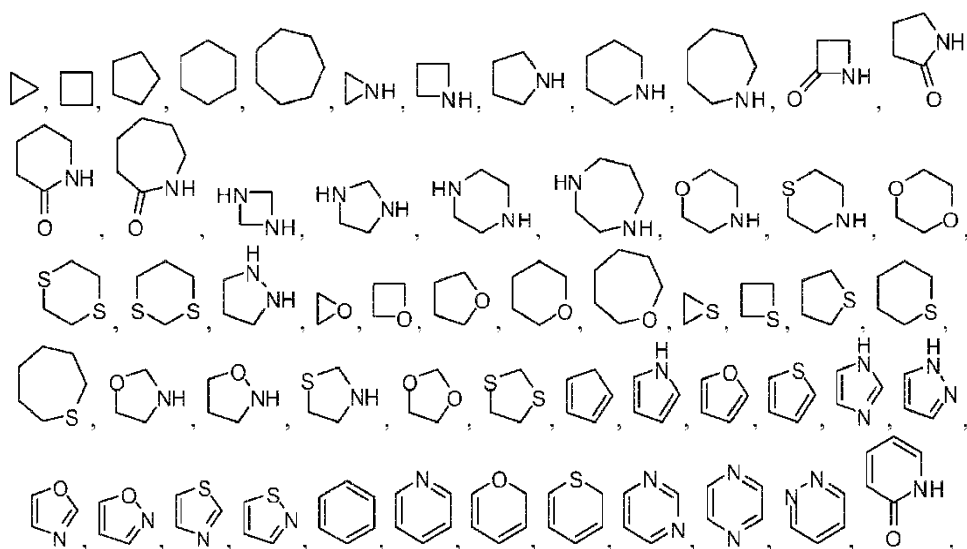
En algunos casos para un compuesto de la fórmula II, el compuesto tiene la estructura de la fórmula II-A:

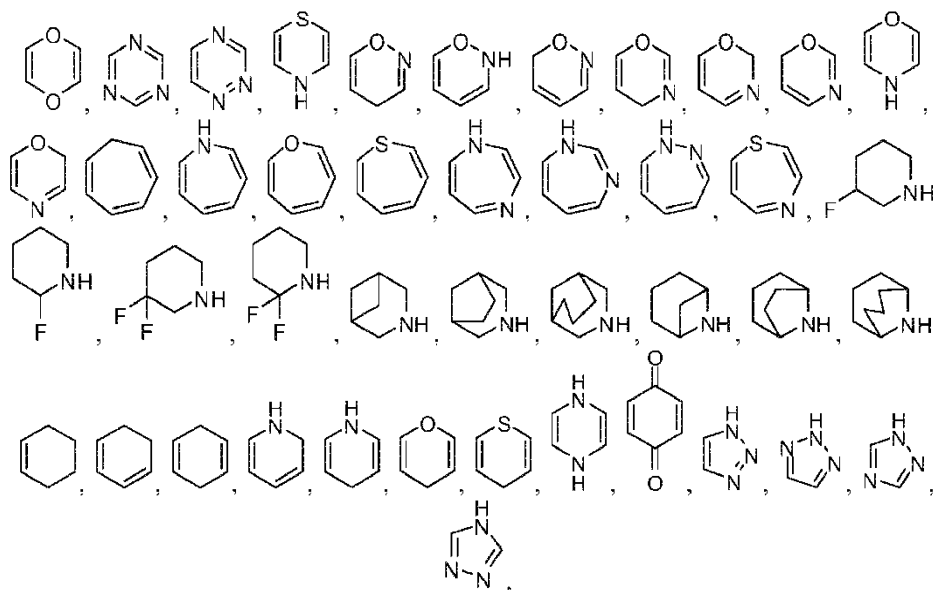


En algunos casos para un compuesto de la fórmula II o la fórmula II-A, R<sup>14</sup> es halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilamino, amino, ciano, amido, alquilo, heteroalquilo o haloalquilo, tal como halógeno, hidroxilo, amino, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amido, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En algunos casos para un compuesto de la fórmula II o la fórmula II-A, L<sup>3</sup> es carbonilo, O, S o -NR<sup>5</sup>.

En algunos casos para un compuesto de la fórmula II o la fórmula II-A, R<sup>14</sup> es amino. En algunos casos para un compuesto de la fórmula II o la fórmula II-A, R<sup>14</sup> es alquilo, tal como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o metilo. En algunos casos para un compuesto de la fórmula II o la fórmula II-A, X<sup>6</sup> es CR<sup>3</sup> y R<sup>3</sup> en X<sup>6</sup> se selecciona de H, halógeno, amino, carboxilo y alquilo. En algunos casos para un compuesto de la fórmula II o la fórmula II-A, X<sup>6</sup> es CR<sup>3</sup> y R<sup>3</sup> en X<sup>6</sup> se selecciona de F, amino, carboxilo y metilo.

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, A, cuando está presente, es cicloalquilo, anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, A, cuando está presente, tiene una de las siguientes estructuras:





5

y



10

en donde el H de cualquier CH o NH se puede sustituir con un enlace con L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup> o R<sup>A</sup>. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, A, cuando está presente, es un cicloalquilo de 5 miembros, cicloalquilo de 6 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros.

15

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, L<sup>2</sup>, cuando está presente, es -CH<sub>2</sub>-, NR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>6</sup>C(=O)- o -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, L<sup>2</sup>, cuando está presente, es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

20

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, X<sup>2</sup>, cuando está presente, es N. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, X<sup>2</sup>, cuando está presente, es CR<sup>2</sup>.

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, X<sup>6</sup>, cuando está presente, es CR<sup>3</sup>.

25

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, R<sup>3</sup> en X<sup>6</sup> se selecciona de H, halógeno, amino, carboxilo y alquilo. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, R<sup>3</sup> en X<sup>6</sup> se selecciona de F, amino, carboxilo y metilo.

30

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, X<sup>5</sup>, cuando está presente, es S.

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, R<sup>1</sup>, cuando está presente, es un haloalquilo. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, R<sup>1</sup>, cuando está presente, es -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>.

35

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, m, cuando está presente, es 0. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, m, cuando está presente, es 1, 2 o 3.

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, p, cuando está presente, es 0. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, p, cuando está presente, es 1, 2 o 3.

40

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, R<sup>A</sup>, cuando está presente, se selecciona, en cada aparición, independientemente de H, halógeno, oxo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, aralquilo, heteroarilalquilo, heterocíclicilalquilo y cicloalquilalquilo.

45

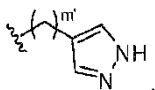
En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, n es 0. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, n es 1 o 2.

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento,  $R^5$ , cuando está presente, es H o alquilo.

5 En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, cada  $R^7$ , cuando está presente, es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_4$  o alcoxi  $C_1-C_4$ .

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, cada  $R^8$ , cuando está presente, es independientemente H, alquilo  $C_1-C_4$  o ciano.

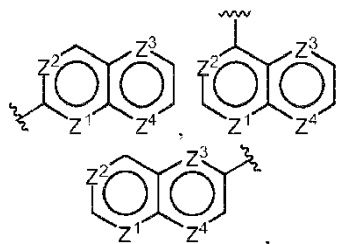
10 En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, cada  $R^9$ , cuando está presente, es independientemente H, alquilo  $C_1-C_4$ , aralquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo o cicloalquilalquilo. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, cada  $R^9$ , cuando está presente, es independientemente H, alquilo  $C_1-C_4$  o



15

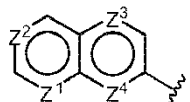
en donde  $m'$  es 1, 2 o 3.

20 En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, B, cuando está presente, es B-I. En algunos casos, B-I se conecta a  $L^2$ , cuando está presente, en un carbono del anillo. En algunos casos, B-I se conecta a  $L^2$ , cuando está presente, en una posición seleccionada de

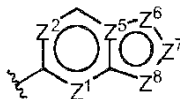


25

y

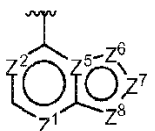


30 En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, B, cuando está presente, es B-II. En algunos casos, B-II se conecta a  $L^2$ , cuando está presente, en un carbono del anillo. En algunos casos, B-II se conecta a  $L^2$ , cuando está presente, en una posición seleccionada de

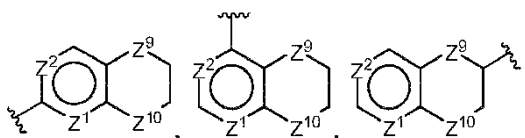


35

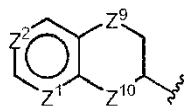
y



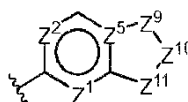
40 En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, B, cuando está presente, es B-III. En algunos casos, B-III se conecta a  $L^2$ , cuando está presente, en un carbono del anillo. En algunos casos, B-III se conecta a  $L^2$ , cuando está presente, en una posición seleccionada de



y

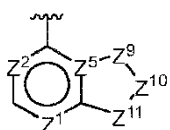


- 5 En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, B, cuando está presente, es B-IV. En algunos casos, B-IV se conecta a L<sup>2</sup>, cuando está presente, en un carbono del anillo. En algunos casos, B-IV se conecta a L<sup>2</sup>, cuando está presente, en una posición seleccionada de



10

y



- 15 En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento que comprende B-II, Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son CR<sup>7</sup>; Z<sup>5</sup> es C; Z<sup>6</sup> es NR<sup>9</sup>; y Z<sup>7</sup> y Z<sup>8</sup> son CR<sup>8</sup>. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento que comprende B-II, Z<sup>1</sup> es CCH<sub>3</sub>; Z<sup>2</sup> y Z<sup>8</sup> son CH; Z<sup>5</sup> es C; Z<sup>6</sup> es NR<sup>9</sup>; y Z<sup>7</sup> es CCN.

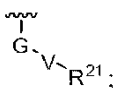
- 20 En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, el compuesto no comprende un grupo funcional que reaccione covalentemente con uno o más restos en la menina.

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, el compuesto es capaz de (a) unirse no covalentemente con la menina y (b) inhibir la interacción de menina y MLL.

- 25 En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup>, cuando están presentes, comprende un grupo funcional que reacciona covalentemente con uno o más restos en la menina. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, el grupo funcional reacciona covalentemente con uno o más restos de cisteína en la menina.
- 30 En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, el grupo funcional reacciona covalentemente con una cisteína en la menina en la posición 329 con respecto a SEQ ID NO: 2 cuando se alinea óptimamente o la posición 334 con respecto a SEQ ID NO: 1 cuando se alinea óptimamente.

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, el compuesto es capaz de (a) unirse covalentemente con la menina y (b) inhibir la interacción de menina y MLL.

- 35 En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, el compuesto comprende un R<sup>B</sup> seleccionado de:



40

en donde:

G se selecciona de un enlace, alquileo, heteroalquileo, carbociclo C<sub>3-12</sub>, heterociclo de 3 a 12 miembros y combinaciones de los mismos, en donde G se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R<sup>32</sup>;

- 45 V está ausente o se selecciona de un carbociclo C<sub>3-12</sub> y heterociclo de 3 a 12-miembros; en donde V se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R<sup>32</sup>;

cada uno de R<sup>21</sup> y R<sup>32</sup> se selecciona, en cada aparición, independientemente de:

- 50 H, halógeno, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)OR<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>20</sup>), -P(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub> y -CN;

- 55 alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>, cada uno de los cuales está independientemente opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)OR<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>20</sup>), -P(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -CN, carbociclo C<sub>3-10</sub> y

heterociclo de 3 a 10 miembros; y carbociclo C<sub>3-10</sub> y heterociclo de 3 a 10 miembros;  
 en donde dos R<sup>32</sup> en el mismo átomo de carbono pueden venir juntos para formar un carbociclo C<sub>3-10</sub> o heterociclo de 3 a 10 miembros;  
 en donde cada carbociclo C<sub>3-10</sub> y heterociclo de 3 a 10 miembros de R<sup>32</sup> está independientemente  
 5 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)OR<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>20</sup>), -P(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquínilo C<sub>2-6</sub>;

10 R<sup>20</sup> en cada aparición se selecciona independientemente de:

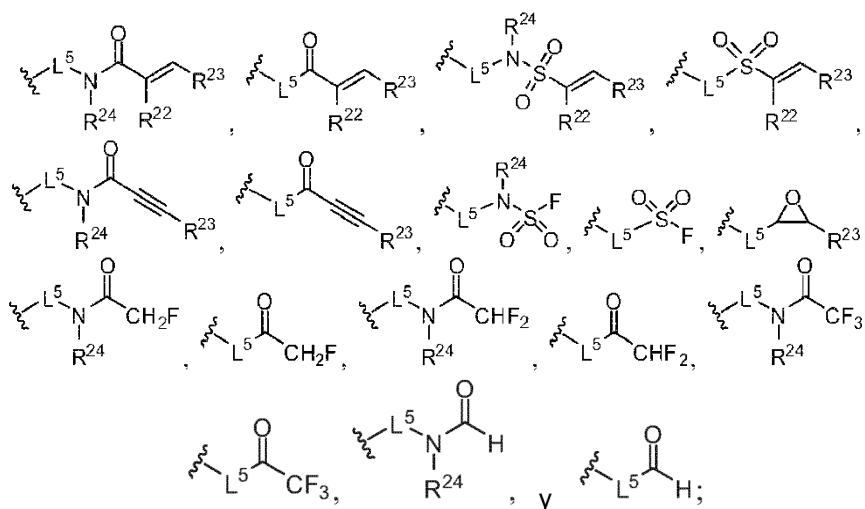
hidrógeno;  
 alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquínilo C<sub>2-6</sub>, cada uno de los cuales está independientemente opcionalmente  
 15 sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR<sup>30</sup>, -SR<sup>30</sup>, -N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>30</sup>)C(O)R<sup>30</sup>, -C(O)R<sup>30</sup>, -C(O)OR<sup>30</sup>, -C(O)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>30</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>30</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>30</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>30</sup>, -NO<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>30</sup>)<sub>2</sub> y -CN; y heterociclo de 3 a 10 miembros y carbociclo C<sub>3-10</sub>; y

20 R<sup>30</sup> en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquínilo C<sub>2-6</sub>.

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, R<sup>21</sup> comprende un grupo funcional que reacciona covalentemente con uno o más restos en la menina. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, el grupo funcional reacciona covalentemente con uno o más restos de  
 25 cisteína en la menina. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, el grupo funcional reacciona covalentemente con una cisteína en la menina en la posición 329 con respecto a SEQ ID NO: 2 cuando se alinea óptimamente en la posición 334 con respecto a SEQ ID NO: 1 cuando se alinea óptimamente.

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, R<sup>21</sup> es un resto que comprende un carbonilo alfa, beta-insaturado; un sulfonilo alfa, beta-insaturado; un epóxido; un aldehído; fluoruro de sulfonilo; un  
 30 halometilcarbonilo; un dihalometilcarbonilo; o un trihalometilcarbonilo.

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, R<sup>21</sup> se selecciona de:



40 en donde:

L<sup>5</sup> se selecciona de un enlace; y alqueno C<sub>1-6</sub>, heteroalqueno C<sub>1-6</sub>, alquénilo C<sub>2-6</sub> y alquínilo C<sub>2-6</sub>, cada uno de los cuales está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>32</sup>;  
 R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> se seleccionan de

45 hidrógeno, halógeno, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)OR<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>20</sup>), -P(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub> y -CN;  
 alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquínilo C<sub>2-6</sub>, cada uno de los cuales está independientemente opcionalmente  
 50 sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)OR<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>20</sup>), -P(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -CN, carbociclo C<sub>3-10</sub> y heterociclo de 3 a 10



miembros; y carbociclo C<sub>3-10</sub> y heterociclo de 3 a 10 miembros,

en donde cada carbociclo C<sub>3-10</sub> y heterociclo de 3 a 10 miembros de R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)OR<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>20</sup>), -P(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>; o R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico;

R<sup>24</sup> se selecciona de:

- 10 hidrógeno, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)OR<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup> y -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>;  
alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>, cada uno de los cuales está independientemente opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)OR<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>20</sup>), -P(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -CN, carbociclo C<sub>3-10</sub> y heterociclo de 3 a 10 miembros; y
- 15 carbociclo C<sub>3-10</sub> y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde cada carbociclo C<sub>3-10</sub> y heterociclo de 3 a 10 miembros de R<sup>24</sup> está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)OR<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>20</sup>), -P(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>.
- 20

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, L<sup>5</sup> es un enlace. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, L<sup>5</sup> es alqueno C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, L<sup>5</sup> se selecciona de metileno, etileno o propileno. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, L<sup>5</sup> está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup> y -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>.

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, R<sup>23</sup> se selecciona de:

- 30 hidrógeno;  
alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>, cada uno de los cuales está independientemente opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)OR<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>20</sup>), -P(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -CN, carbociclo C<sub>3-10</sub> y heterociclo de 3 a 10 miembros; y
- 35 carbociclo C<sub>3-10</sub> y heterociclo de 3 a 10 miembros,  
en donde cada carbociclo C<sub>3-10</sub> y heterociclo de 3 a 10 miembros está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)OR<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>20</sup>), -P(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>.
- 40

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, R<sup>23</sup> se selecciona de:

- 45 hidrógeno;  
alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>20</sup>) y -CN; y heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)OR<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>20</sup>), -P(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>.
- 50

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, R<sup>23</sup> se selecciona de hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>20</sup>) y -CN.

- 55 En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, R<sup>22</sup> se selecciona de:

- hidrógeno y -CN;  
alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>, cada uno de los cuales está independientemente opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)OR<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>20</sup>), -P(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -CN, carbociclo C<sub>3-10</sub> y heterociclo de 3 a 10 miembros; y
- 60 carbociclo C<sub>3-10</sub> y heterociclo de 3 a 10 miembros,  
en donde cada carbociclo C<sub>3-10</sub> y heterociclo de 3 a 10 miembros está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)OR<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>20</sup>), -P(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>.
- 65

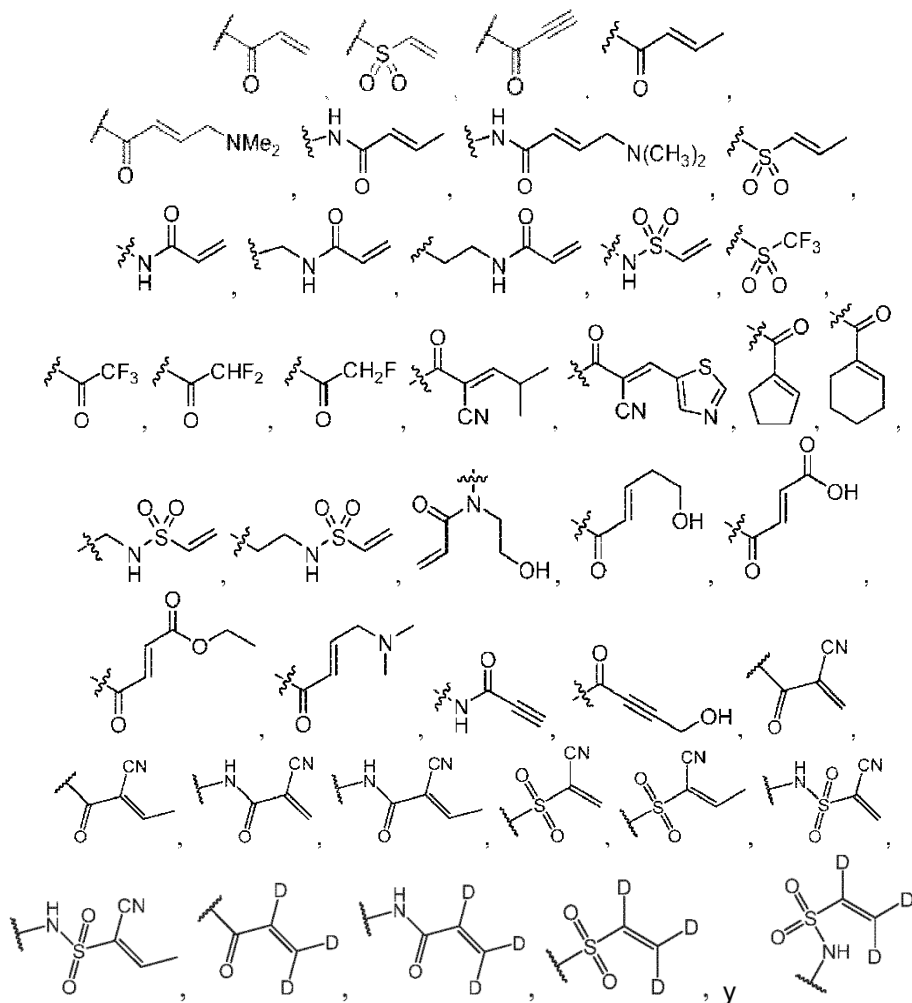
-P(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>.

5 En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, R<sup>22</sup> se selecciona de hidrógeno; -CN; y alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup> y -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>.

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 5, 6 o 7 miembros.

10 En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, R<sup>24</sup> se selecciona de hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, =O y -CN.

15 En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, R<sup>21</sup> se selecciona de:



25 En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, R<sup>21</sup> es un resto con 5 a 50 átomos.

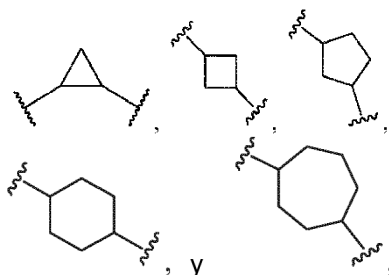
En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, R<sup>21</sup> es un resto con 5 a 40 átomos.

30 En algunos casos, V se selecciona de un anillo saturado de 3-8 miembros, anillo insaturado de 3-8 miembros, anillo bicíclico condensado de 4-10 miembros y anillo espirobicíclico de 5-11 miembros. V se puede sustituir opcionalmente con uno o más grupos R<sup>32</sup>, tales como con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>32</sup>. En algunos casos, V es un anillo saturado de 3-7 miembros, tal como un cicloalquilo de 3-7 miembros o heterociclo aromático o no aromático de 3-7 miembros. En algunos casos, V es un anillo insaturado de 3-7 miembros, tal como un arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o cicloalqueno de 3-7 miembros.

35 En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, V se selecciona de un anillo saturado de 3-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>32</sup>. En algunos casos para un

compuesto proporcionado en el presente documento, V es un carbociclo saturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, uno cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R<sup>32</sup>. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, V se selecciona de:

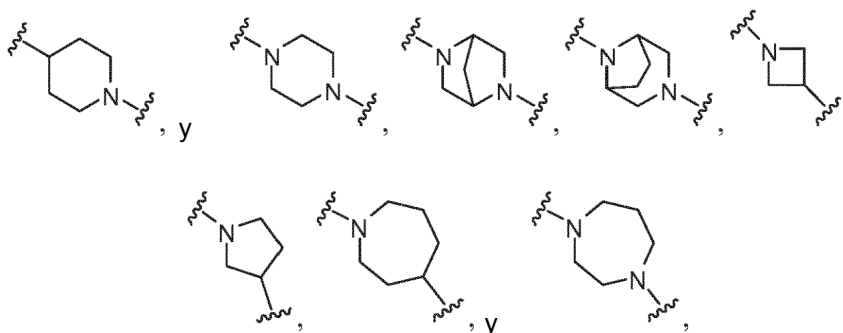
5



uno cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R<sup>32</sup>.

10 En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, V es un heterociclo saturado de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, uno cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R<sup>32</sup>. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, V se selecciona de azetidina, oxetano, piperidina, oxano, piperazina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tiolano, imidazolidina, morfolina, tiomorfolina, azepano y homopiperazina, uno cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R<sup>32</sup>. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, V se selecciona de:

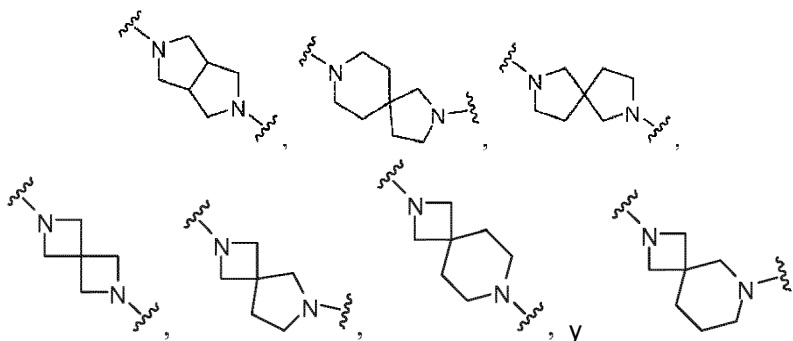
15



20 uno cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R<sup>32</sup>.

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, V es un heterociclo bicíclico, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>32</sup>. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, V se selecciona de

25



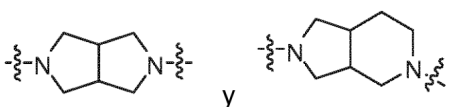
uno cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R<sup>32</sup>.

30

En ciertos casos, V es un anillo bicíclico condensado de 4-10 miembros, tal como un anillo bicíclico condensado de 8-10 miembros. En ciertos casos, el anillo bicíclico condensado incluye uno o más heteroátomos, tales como uno o más átomos seleccionados de N, O y S. En ciertos casos, el anillo bicíclico condensado incluye dos heteroátomos, tales como dos átomos de nitrógeno. Cada uno de los anillos del anillo bicíclico condensado puede estar saturado o insaturado. En casos particulares, ambos anillos del anillo bicíclico condensado están saturados. Los ejemplos no

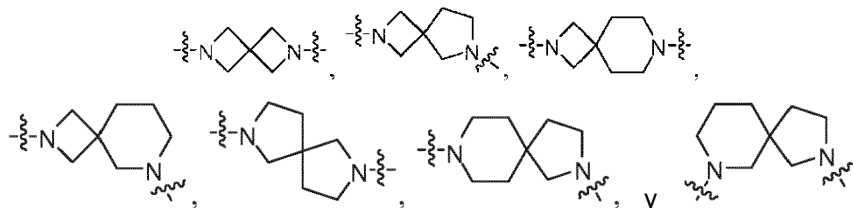
35

limitantes de V que comprenden un anillo bicíclico condensado incluyen



- 5 En algunos casos, V es un anillo espirobicíclico de 5-11 miembros, tal como un anillo espirobicíclico de 7-11 miembros. En ciertos casos, el anillo bicíclico condensado incluye uno o más heteroátomos, tales como uno o más átomos seleccionados de N, O y S. En casos particulares, el anillo bicíclico condensado incluye dos heteroátomos, tales como dos átomos de nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de V que comprenden un anillo espirobicíclico incluyen

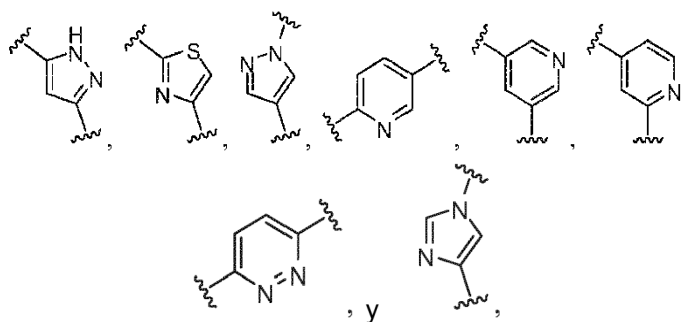
10



15

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, V se selecciona de un anillo insaturado, aromático o heteroaromático, uno cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R<sup>32</sup>. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, V se selecciona de fenilo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, naftaleno, antraceno, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, acridina, quinazolina, cinolina, ftalazina, furano, dihidrofurano, tiofeno, dihidrotiofeno, imidazol, imidazolina, oxazol, oxazolina, pirrol, dihidropirrol, tiazol, dihidrotiazol, pirazol, dihidropirazol, isoxazol, dihidroisoxazol, isotiazol, dihidroisotiazol, benzofurano, isobenzofurano, indol, isoindol, benzotiofeno, bencimidazol, purina, indazol, benzoxazol, bencisoxazol y benzotiazol, uno cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R<sup>32</sup>. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, V es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>32</sup>. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, V es un anillo heteroaromático opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>32</sup>. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, V se selecciona de piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, antraceno, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, acridina, quinazolina, cinolina, ftalazina, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, pirrol, tiazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, benzofurano, isobenzofurano, indol, isoindol, benzotiofeno, bencimidazol, purina, indazol, benzoxazol, bencisoxazol y benzotiazol, uno cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R<sup>32</sup>. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, V se selecciona de

30



35

en donde uno cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R<sup>32</sup>.

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, V está ausente.

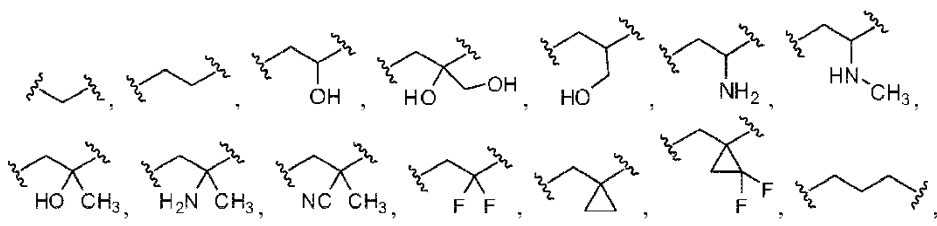
40

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, G es un enlace.

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, G es alquileo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>32</sup>.

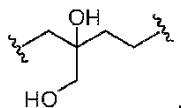
45

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, G se selecciona de metileno, etileno, propileno y butileno, uno cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R<sup>32</sup>. En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, G se selecciona de:



y

5



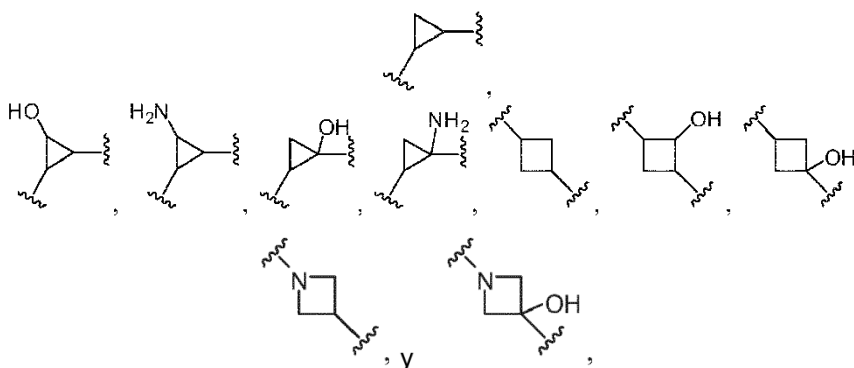
en donde uno cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R<sup>32</sup>.

10 En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, G es un heteroalquileo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>32</sup>.

15 En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, G es un carbociclo C<sub>3-10</sub> o heterociclo de 3 a 10 miembros, uno cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R<sup>32</sup>.

En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, G es un carbociclo C<sub>3-10</sub> saturado o heterociclo de 3 a 10 miembros saturado, uno cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R<sup>32</sup>.

20 En algunos casos para un compuesto proporcionado en el presente documento, G se selecciona de:



25

en donde uno cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R<sup>32</sup>.

30 En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de la Tabla 4b. En algunos casos, el compuesto no es uno cualquiera de los compuestos seleccionados de IV-27 enumerados en la Tabla 4d, IV-28 enumerados en la Tabla 4d, IV-29 enumerados en la Tabla 4d, IV-30 enumerados en la Tabla 4d, IV-31 enumerados en la Tabla 4d, IV-32 enumerados en la Tabla 4d, VI-43 enumerados en la Tabla 4f y VI-44 enumerados en la Tabla 4f.

35 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para administración por vía oral. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para inyección.

40 En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona un método de inhibición de la interacción de menina y uno o más de MLL1, MLL2, una proteína de fusión de MLL y una duplicación en tándem parcial de MLL, que comprende poner en contacto menina con una cantidad eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento.

45 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método de inhibición de la interacción menina-MLL, que comprende poner en contacto menina con una cantidad eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento, en donde la inhibición de la interacción se demuestra por una reducción en la expresión de un gen diana de la proteína de fusión de MLL, tal como *HOXA9*, *DLX2* o *MEIS1*.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método de estabilización de menina, que comprende poner en contacto menina con un compuesto desvelado en el presente documento. En algunos casos, la etapa de poner

en contacto comprende poner en contacto menina con una cantidad de compuesto suficiente para estabilizar la menina. En algunos casos, la etapa de poner en contacto tiene lugar en una célula.

5 En algunos casos para un método desvelado en el presente documento, la etapa de poner en contacto comprende poner en contacto una célula que expresa menina. En algunos casos para un método desvelado en el presente documento, el método comprende administrar un segundo agente terapéutico a la célula. En algunos casos para un método desvelado en el presente documento, la etapa de poner en contacto tiene lugar *in vivo*. En algunos casos para un método desvelado en el presente documento, la etapa de poner en contacto tiene lugar *in vitro*.

10 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o afección asociada a proteínas de fusión de MLL, que comprende administrar a un sujeto en necesidad de la misma una cantidad eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento.

15 En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de un compuesto desvelado en el presente documento.

20 En algunos casos para un método desvelado en el presente documento, la enfermedad o afección comprende una leucemia, tumores malignos hematológicos, cáncer de tumor sólido, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de hígado, tumor cerebral o diabetes. En algunos casos, la leucemia comprende AML, ALL, leucemia de linaje mixto o leucemias con duplicaciones parciales en tándem de MLL.

25 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un trastorno mediado por transposición cromosómica en el cromosoma 11q23 en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método: administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento.

30 En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un trastorno mediado por una interacción entre menina y otra proteína, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento.

En algunos casos para un método desvelado en el presente documento, el sujeto es un ser humano.

35 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un kit que comprende una composición farmacéutica desvelada en el presente documento e instrucciones para usar la composición para tratar un sujeto que padece una enfermedad o afección mediada por una interacción entre menina y otra proteína.

40 Un mejor entendimiento de las características y ventajas de la presente invención se obtendrán como referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención.

### Breve descripción de los dibujos

45 La FIG. 1 es una secuencia de aminoácidos de menina humana, isoforma 1 (SEQ ID NO: 1).  
La FIG. 2 es una secuencia de aminoácidos de menina humana, isoforma 2 (SEQ ID NO: 2).  
La FIG. 3 es una secuencia de aminoácidos de menina humana, isoforma 3 (SEQ ID NO: 3).

### Descripción detallada de la invención

#### Definiciones

50 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente es entendido por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención.

55 "Proteína de fusión de MLL" se refiere a una proteína con un fragmento aminoterminal de MLL condensado con una proteína asociada. Los ejemplos no limitantes de una proteína asociada incluyen 11q23, 11q23.3, 11q24, 1p13.1, 1p32 (EPS15), 21q22, 9p13.3, 9p22 (MLLT3/AF9), ABI1, ABI2, ACACA, ACTN4, AF1p, AFF1/AF4, AFF3/LAF4, AFF4/AF5, AKAP13, AP2A2, ARHGEF12, ARHGEF17, BCL9L, BTBD18, BUD13, C2CD3, CASC5, CASP8AP2, CBL, CBP, CEP164, CEP170B, CREBBP, DCP1A, DCPS, EEFSEC/SELB, ELL, EPS15, FLNA, FNBP1, FOXO3, GAS7, GMPS, KIAA1524, LAMC3, LOC100131626, MAML2, ME2, MLLT1/ENL, MLLT10/AF10, MLLT11/AF1Q, MLLT3/AF9, MLLT4/AF6, MLLT6/AF17, MYH11, MYOIF, NA, NEBL, NRIP3, PDS5A, PICALM, PRPF19, PTD, RUNDC3B, SEPT11, SEPT2, SEPT5, SEPT6, SEPT9, SMAP1, TET1, TNRC18, TOP3A, VAV1 y Xq26.3 (CT45A2). Las proteínas de fusión de MLL se pueden crear mediante la unión de un gen que codifica una proteína de MLL y un gen que codifica una proteína asociada que crea un gen de fusión. La traducción de este gen de fusión puede dar como resultado un único polipéptido o múltiples polipéptidos con propiedades funcionales derivadas de cada una de las proteínas originales.

65

- "Amino" se refiere al resto  $-NH_2$ .
- 5 "Carbonilo" se refiere a un resto de la fórmula  $-C(=O)-$ .
- "Carboxi" o "carboxilo" se refiere al resto  $-CO_2H$ .
- "Ciano" se refiere al resto  $-CN$ .
- 10 "Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al resto  $-OH$ .
- "Imino" se refiere al resto  $=NH$ . A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo imino está opcionalmente sustituido.
- 15 "Nitro" se refiere al resto  $-NO_2$ .
- "Oxo" se refiere al resto  $=O$ .
- 20 "Tioxo" se refiere al resto  $=S$ .
- "Acilo" se refiere al grupo  $-C(=O)R_a$ , donde  $R_a$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido mediante un carbono del anillo), heteroalquilo y heterociclilalquilo. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo acilo está opcionalmente sustituido.
- 25 "Alquilo" se refiere a un resto de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que está saturado o insaturado (es decir, contiene uno o más dobles y/o triples enlaces), que tiene de uno a doce átomos de carbono (alquilo  $C_1-C_{12}$ ), preferentemente uno a ocho átomos de carbono (alquilo  $C_1-C_8$ ) o uno a seis átomos de carbono (alquilo  $C_1-C_6$ ) y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. Alquilo incluye alquénilos (uno o más dobles enlaces carbono-carbono) y alquinilos (uno o más triples enlaces carbono-carbono). A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido.
- 30
- 35 "Alcoxi" se refiere a un resto de la fórmula  $-OR_a$  donde  $R_a$  es un grupo alquilo como se define en el presente documento que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alcoxi está opcionalmente sustituido.
- 40 "Alquilamino" se refiere a un resto de la fórmula  $-NHR_a$  o  $-NR_aR_b$  donde  $R_a$  y  $R_b$  son cada uno independientemente un grupo alquilo como se define en el presente documento que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilamino está opcionalmente sustituido.
- 45 "Alquilaminoalquilo" se refiere a un resto alquilo que comprende al menos un sustituyente alquilamino. El sustituyente alquilamino puede estar en un carbono terciario, secundario o primario. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilaminoalquilo está opcionalmente sustituido.
- 50 "Amida" o "amido" se refiere a un resto con la fórmula  $-C(=O)NR_aR_b$  o  $-NR_aC(=O)R_b$ , donde  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido mediante un carbono del anillo), heteroalquilo y heterociclilalquilo, cada uno de los restos pueden ellos mismos estar opcionalmente sustituidos. En algunas realizaciones, es un grupo amido o amida  $C_1-C_4$ , que incluye el carbonilo de amida en el número total de carbonos en el grupo.  $R_aR_b$  de  $-NR_aR_b$  de la amida se pueden tomar opcionalmente conjuntamente con el nitrógeno al que está unido para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo amido está opcionalmente sustituido.
- 55 "Aminoalquilo" se refiere a un resto alquilo que comprende al menos un sustituyente amino. El sustituyente amino puede estar en un carbono terciario, secundario o primario. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo aminoalquilo está opcionalmente sustituido.
- 60 "Aminocarbonilo" se refiere a un resto amida de la fórmula  $-C(=O)NR_aR_b$ , donde  $R_a$  y  $R_b$  son cada uno independientemente H o alquilo. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido.
- 65 "Arilo" se refiere a un resto del sistema de anillos de hidrocarburo que comprende 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los fines de la presente invención, el resto arilo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o puenteados. Los

restos arilo incluyen, pero no se limitan a, aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, *as*-indaceno, *s*-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiaden, pireno y trifenileno. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") pretende incluir grupos arilo que están opcionalmente sustituidos.

"Aralquilo" se refiere a un resto de la fórmula  $-R_b-R_c$  donde  $R_b$  es una cadena de alquileo como se define en el presente documento y  $R_c$  es uno o más restos arilo como se define en el presente documento, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo aralquilo está opcionalmente sustituido.

"Aralquilamino" se refiere a un resto aralquil- $NR_a-$ , donde  $R_a$  es H o alquilo. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un aralquilamino está opcionalmente sustituido.

"Aralquiloxi" se refiere a un resto aralquil-O-. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un aralquiloxi está opcionalmente sustituido.

"Arlamino" se refiere a un resto  $-NR_a$ -arilo, donde  $R_a$  es H o alquilo. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un arlamino está opcionalmente sustituido.

"Arioxi" se refiere a un resto -O-arilo. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un arioxi está opcionalmente sustituido.

"Bicicloalquilo" se refiere a un resto con dos restos cicloalquilo, que tienen uno o más átomos en común. Si los restos cicloalquilo tienen exactamente un átomo en común, se dice que son "espiro". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, espiro[2.2]pentano, espiro[5.5]undecano, espiro[4.5]decano, espiro[3.6]decano y similares. Si los restos cicloalquilo tienen exactamente dos átomos adyacentes en común, se dice que están "condensados". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, biciclo[3.1.0]hexilo, perhidronaftilo y similares. Si los restos cicloalquilo tienen más de dos átomos en común, se dice que están "puenteados". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, triciclo[3.3.1.1]decilo ("adamantilo"), biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.2.1]heptilo ("norbornilo"), biciclo[2.2.2]octilo y similares. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un bicicloalquilo está opcionalmente sustituido.

"Carboxialquilo" se refiere a un resto de la fórmula  $-R_b-R_c$  donde  $R_b$  es una cadena de alquileo como se define en el presente documento y  $R_c$  es un grupo carboxi como se define en el presente documento. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, el grupo carboxialquilo está opcionalmente sustituido.

"Cianoalquilo" se refiere a un resto de la fórmula  $-R_b-R_c$  donde  $R_b$  es una cadena de alquileo como se define en el presente documento y  $R_c$  es un grupo ciano como se define en el presente documento. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo cianoalquilo está opcionalmente sustituido.

"Cicloalquilo" o "anillo carbocíclico" se refiere a un resto de hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático, que puede incluir sistemas de anillos condensados, espiro o puenteados, que tienen de tres a quince átomos de carbono, preferentemente que tienen de tres a diez átomos de carbono, y que están saturados o insaturados y unidos al resto de la molécula por un enlace sencillo. Los restos cicloalquilo monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los restos cicloalquilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo y similares. Un "cicloalqueno" es un cicloalquilo que comprende uno o más dobles enlaces carbono-carbono dentro del anillo, tal como ciclopentenilo y ciclohexenilo. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido.

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

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un resto de la fórmula  $-R_bR_d$  donde  $R_b$  es una cadena de alquileo como se define en el presente documento y  $R_d$  es un resto cicloalquilo como se define en el presente documento. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilalquilo está opcionalmente



sustituido.

"Cicloalquilalquilamino" se refiere a un resto cicloalquilalquil-NR<sub>a</sub>-, donde R<sub>a</sub> es H o alquilo y donde el resto cicloalquilalquilo está unido por un átomo de carbono al nitrógeno, en donde el nitrógeno sirve de conector para unir el resto al resto de la molécula. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un cicloalquilalquilamino está opcionalmente sustituido.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un resto -O-cicloalquilalquilo, donde el resto cicloalquilalquilo está unido por un átomo de carbono al oxígeno, en donde el oxígeno sirve de conector para unir el resto al resto de la molécula. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un cicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido.

"Cicloalquilamino" se refiere a un resto -NR<sub>a</sub>-cicloalquilo, donde R<sub>a</sub> es H o alquilo. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un cicloalquilamino está opcionalmente sustituido.

"Cicloalquilo" se refiere a un resto -O-cicloalquilo. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un cicloalquilo está opcionalmente sustituido.

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno, como se define en el presente documento, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CHF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo y similares. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo haloalquilo está opcionalmente sustituido.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" o "heteroátomo del anillo" pretende incluir cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y fósforo (P).

"Heteroalquilo", por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se establezca de otro modo, un resto de cadena lineal o ramificado; monocíclico o policíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o puenteados; o cualquier combinación de los mismos, que comprende al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo, tal como O, N, P, Si y S, en donde uno o más heteroátomos pueden estar oxidados. El (Los) heteroátomo(s) pueden estar situados dentro del resto alquilo, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>-; en un punto de conectividad con el resto de la molécula, por ejemplo, -SO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-; o una combinación de los mismos, por ejemplo, -NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heteroalquilo está opcionalmente sustituido.

"Heteroarilo" se refiere a un resto de sistema de anillos de 5 a 14 miembros que comprende de uno a trece átomos de carbono; uno a seis heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre; y uno o múltiples anillos en donde al menos un anillo es aromático. Para los fines de la presente invención, el grupo heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o puenteados y uno o más heteroátomos pueden estar oxidados. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, bencindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-*a*]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1*H*-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un resto de la fórmula -R<sub>b</sub>R<sub>f</sub>, donde R<sub>b</sub> es una cadena de alquileo como se define en el presente documento y R<sub>f</sub> es un grupo heteroarilo como se define en el presente documento. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido.

"Heteroarilalquilamino" se refiere a un resto heteroarilalquil-NR<sub>a</sub>-, donde R<sub>a</sub> es H o alquilo. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un heteroarilalquilamino está opcionalmente sustituido.

"Heteroarilalquiloxi" se refiere a un resto heteroarilalquil-O-. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un heteroarilalquiloxi está opcionalmente sustituido.

5 "Heteroarilamino" se refiere a un resto -NR<sub>a</sub>-heteroarilo, donde R<sub>a</sub> es H o alquilo. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un heteroarilamino está opcionalmente sustituido.

"Heteroariloxi" se refiere a un resto -O-heteroarilo. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un heteroariloxi está opcionalmente sustituido.

10 "Heterobicicloalquilo" se refiere a una estructura de bicicloalquilo en la que al menos un átomo del anillo de carbono se sustituye por un heteroátomo, tal como oxígeno, nitrógeno y azufre. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un heterobicicloalquilo está opcionalmente sustituido.

15 "Heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a un anillo no aromático de 3 a 18 miembros que consiste en dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, el grupo heterociclilo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o puenteados; los heteroátomos pueden estar opcionalmente oxidados; y el heterociclilo puede estar insaturado o saturado. Los ejemplos de dichos restos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahydrofurilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido.

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

35 "Heterociclilalquilo" o "heterocicloalquilo" se refiere a un resto de la fórmula -R<sub>b</sub>R<sub>e</sub> donde R<sub>b</sub> es una cadena de alquilo como se define en el presente documento y R<sub>e</sub> es un resto heterociclilo como se define en el presente documento y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo se une opcionalmente al resto alquilo en el átomo de nitrógeno. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilalquilo está opcionalmente sustituido.

40 "Heterociclilalquilamino" se refiere a un resto heterociclilalquil-NR<sub>a</sub>-, donde R<sub>a</sub> es H o alquilo y donde el resto heterociclilalquilo está unido por un átomo de carbono al nitrógeno, en donde el nitrógeno sirve de conector para unir el resto al resto de la molécula. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un heterociclilalquilamino está opcionalmente sustituido.

50 "Heterociclilalquiloxi" se refiere a un resto -O-heterocicloalquilo, donde el resto heterociclilalquilo se une por un átomo de carbono al oxígeno, en donde el oxígeno sirve de conector para unir el resto al resto de la molécula. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un heterociclilalquiloxi está opcionalmente sustituido.

55 "Heterociclilamino" se refiere a un resto -NR<sub>a</sub>-heterociclilo, donde R<sub>a</sub> es H o alquilo y donde el resto heterociclilo se une por un átomo de carbono al nitrógeno, en donde el nitrógeno sirve de conector para unir el resto al resto de la molécula. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un heterociclilamino está opcionalmente sustituido.

60 "Heterocicliloxi" se refiere a un resto -O-heterociclilo, donde el resto heterociclilo se une por un átomo de carbono al oxígeno, en donde el oxígeno sirve de conector para unir el resto al resto de la molécula. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un heterocicliloxi está opcionalmente sustituido.

"Hidroxilalquilo" o "hidroxilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que comprende al menos un sustituyente hidroxilo. El sustituyente -OH puede estar en un carbono primario, secundario o terciario. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo hidroxilalquilo está opcionalmente sustituido.

65 "N-heteroarilo" se refiere a un resto heteroarilo como se define en el presente documento que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión el resto heteroarilo al resto de la molécula es mediante un átomo de nitrógeno

en el anillo heteroarilo. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo *N*-heteroarilo está opcionalmente sustituido.

5 "N-heterociclilo" se refiere a un resto heterociclilo como se define en el presente documento que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del resto heterociclilo al resto de la molécula es mediante un átomo de nitrógeno en el anillo heterociclilo. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido.

10 "Tioalquilo" se refiere a un resto de la fórmula  $-SR_a$  donde  $R_a$  es un resto alquilo como se define en el presente documento que contiene uno a doce átomos de carbono. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo tioalquilo está opcionalmente sustituido.

15 "Alquilenos" o "cadena de alquilenos" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une dos grupos en una molécula, que pueden estar saturados o insaturados (es decir, contiene uno o más dobles y/o triples enlaces), y tienen de uno a doce átomos de carbono, preferentemente uno a ocho átomos de carbono (alquilenos  $C_1-C_8$ ) o uno a seis átomos de carbono (alquilenos  $C_1-C_6$ ), por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, etenileno, propenileno, *n*-butenileno, propinileno, *n*-butinileno y similares. La cadena de alquilenos se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo o doble enlace. Los puntos de unión de la cadena de alquilenos con el resto de la molécula pueden ser mediante un carbono, por ejemplo, metileno, o cualesquiera dos carbonos dentro de la cadena, por ejemplo,  $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ . A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, una cadena de alquilenos está opcionalmente sustituida.

20 "Alquilencarbonilo" se refiere a un resto de la fórmula  $-C(=O)R_a-$ , donde  $R_a$  es una cadena de alquilenos como se define en el presente documento. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un alquilencarbonilo está opcionalmente sustituido.

25 "Alquenileno" es un alquilenos insaturado, como se define en el presente documento, que comprende uno o más dobles enlaces carbono-carbono. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un alquenileno está opcionalmente sustituido.

30 "Alquenilencarbonilo" se refiere a un alquilencarbonilo insaturado, como se define en el presente documento, que comprende uno o más dobles enlaces carbono-carbono. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un alquenilencarbonilo está opcionalmente sustituido.

35 "Arieno" se refiere a un grupo arilo divalente que une una parte de la molécula con otra parte de la molécula. A menos que se establezca específicamente de otro modo, un arieno está opcionalmente sustituido.

40 "Heteroalquilenos" se refiere a un grupo alquilenos que comprende al menos un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S). En algunas realizaciones, el heteroátomo está dentro de la cadena de alquilenos (es decir, el heteroalquilenos comprende al menos un enlace carbono-heteroátomo-carbono). En otras realizaciones, el heteroátomo está en un extremo del alquilenos y une el alquilenos con el resto de la molécula (por ejemplo, M1-H-A-M2, donde M1 y M2 son porciones de una molécula, H es un heteroátomo y A es un alquilenos). Un heteroalquilenos puede tener tanto heteroátomos internos como terminales, por ejemplo,  $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2O-$ . A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un heteroalquilenos está opcionalmente sustituido.

45 "Heteroalquilencarbonilo" se refiere a un resto de la fórmula  $-C(=O)R_a-$ , donde  $R_a$  es una cadena de heteroalquilenos como se define en el presente documento. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un heteroalquilencarbonilo está opcionalmente sustituido.

50 "Heteroarileno" se refiere a un grupo heteroarilo divalente que une una parte de la molécula con otra parte de la molécula. A menos que se establezca específicamente de otro modo, un heteroarileno está opcionalmente sustituido.

55 "Heteroarilencarbonilo" se refiere a un resto de la fórmula  $-C(=O)R_a-$ , en donde  $R_a$  es un heteroarileno como se define en el presente documento. A menos que se establezca específicamente de otro modo, un heteroarilencarbonilo está opcionalmente sustituido.

60 "Heterocicloalquilenos" se refiere a un grupo heterociclilo divalente que une una parte de la molécula con otra parte de la molécula. A menos que se establezca específicamente de otro modo, un heterocicloalquilenos está opcionalmente sustituido.

65 "Heterocicloalquilencarbonilo" se refiere a un resto de la fórmula  $-C(=O)R_a-$ , en donde  $R_a$  es un heterocicloalquilenos como se define en el presente documento. A menos que se establezca específicamente de otro modo, un heterocicloalquilencarbonilo está opcionalmente sustituido.

El término "sustituido" usado en el presente documento significa cualquiera de los grupos anteriores (por ejemplo, amino, carboxi, hidroxilo, imino, acilo, alquilo, alcoxi, alquilamino, alquilaminoalquilo, amida, aminoalquilo,

aminocarbonilo, arilo, aralquilo, aralquilamino, aralquiloxi, arilamino, ariloxi, bicicloalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilamino, cicloalquilalquiloxi, cicloalquilamino, cicloalquiloxi, halógeno, haloalquilo, heteroátomo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquilamino, heteroarilalquiloxi, heteroarilamino, heteroariloxi, heterobicicloalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heterocicilalquilamino, heterocicilalquiloxi, heterocicilamino, heterociciloxi, hidroxialquilo, N-heteroarilo, N-heterociclilo, tioalquilo, alquilenol, alquilencarbonilo, alquenileno, alquenilencarbonilo, arileno, heteroalquilenol, heteroalquilencarbonilo, heteroarileno, heteroarilencarbonilo, heterocicilalquilenol y/o heterocicilalquilencarbonilo), en donde al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un enlace con un átomo no de hidrógeno, tal como, pero no se limita a: un átomo de halógeno, tal como F, Cl, Br y I; un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi y grupos éster; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos tioalquilo, grupos tiourea, grupos sulfona tales como grupos alquil sulfona, grupos sulfonilo tales como grupos sulfonamida y grupos sulfonilalquilo, tales como grupos sulfonilmetano y sulfóxido tales como grupos sulfóxido de alquilo; un átomo de nitrógeno en grupos tales como amino, amina, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas, urea y enamidas; un átomo de silicio en grupos tales como grupos triarilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo y grupos triarilsililo; un átomo de fósforo en grupos tales como grupos óxido de dialquifosfina, grupos óxido de fosfina, grupos fosfina, grupos fosfato, grupos fosfonato, grupos fosfinato; y otros heteroátomos en diversos otros grupos. "Sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por un enlace de orden superior (por ejemplo, un doble o triple enlace) con un átomo de carbono o un heteroátomo, tal como oxígeno en grupos oxo, carbonilo, carboxilo y éster; y nitrógeno en grupos tales como iminas, oximas, hidrazonas y nitrilos. "Sustituido" incluye cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por  $-NR_gR_h$ ,  $-NR_gC(=O)R_h$ ,  $-NR_gC(=O)NR_gR_h$ ,  $-NR_gC(=O)OR_h$ ,  $-NR_gSO_2R_h$ ,  $-OC(=O)NR_gR_h$ ,  $-OR_g$ ,  $-SR_g$ ,  $-SOR_g$ ,  $-SO_2R_g$ ,  $-OSO_2R_g$ ,  $-SO_2OR_g$ ,  $=NSO_2R_g$ ,  $-SO_2NR_gR_h$ ,  $-C(=O)R_g$ ,  $-C(=O)OR_g$ ,  $-C(=O)NR_gR_h$ ,  $-CH_2SO_2R_g$  o  $-CH_2SO_2NR_gR_h$ , donde  $R_g$  y  $R_h$  son independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, N-heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, N-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. "Sustituido" significa además cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por un enlace con un grupo amino, carbonilo, carboxi, ciano, hidroxilo, imino, nitro, oxo, tioxo, acilo, alquilo, alcoxi, alquilamino, alquilaminoalquilo, amida, aminoalquilo, aminocarbonilo, arilo, aralquilo, aralquilamino, aralquiloxi, arilamino, ariloxi, bicicloalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilamino, cicloalquilalquiloxi, cicloalquilamino, cicloalquiloxi, halógeno, haloalquilo, heteroátomo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquilamino, heteroarilalquiloxi, heteroarilamino, heteroariloxi, heterobicicloalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heterocicilalquilamino, heterocicilalquiloxi, heterocicilamino, heterociciloxi, hidroxialquilo, N-heteroarilo, N-heterociclilo, tioalquilo, alquilenol, alquilencarbonilo, alquenileno, alquenilencarbonilo, arileno, heteroalquilenol, heteroalquilencarbonilo, heteroarileno, heteroarilencarbonilo, heterocicilalquilenol, heterocicilalquilencarbonilo, trimetilsilanilo, óxido de dialquifosfina,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (donde t es 1 o 2),  $-S(O)_tOR^a$  (donde t es 1 o 2),  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (donde t es 1 o 2),  $-PO(R^a)_2$  o  $-PO(OR^a)_2$ , donde cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, grupo alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo. Además, cada uno de los sustituyentes anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes anteriores.

El término "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a esa cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que es suficiente para afectar la aplicación prevista, que incluye, pero no se limita a, tratamiento de enfermedad, como se define a continuación. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la aplicación de tratamiento prevista (*in vivo*), o el sujeto y la patología que está tratándose, por ejemplo, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la patología, el modo de administración y similares, que pueden ser fácilmente determinados por un experto habitual en la técnica. El término también se aplica a una dosis que inducirá una respuesta particular en células diana, por ejemplo, reducción de la adherencia de plaquetas y/o migración celular. La dosis específica variará dependiendo de los compuestos particulares elegidos, la pauta posológica a seguir, si se administra en combinación con otros compuestos, el momento exacto de la administración, el tejido al que se administra y el sistema físico de administración en el que se lleva.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" se refiere a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados con respecto a una enfermedad, trastorno o afección médica que incluye, pero no se limita a, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se indica la erradicación o mejora del trastorno subyacente que está tratándose. Por tanto, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o la mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados al trastorno subyacente de forma que se observe una mejora en el sujeto, a pesar de que el sujeto pueda estar todavía afectado por el trastorno subyacente. En ciertos casos, para el beneficio profiláctico, las composiciones se administran a un sujeto en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un sujeto que refiere uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque no se haya hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

Un "efecto terapéutico", como se usa el término en el presente documento, engloba un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico como se ha descrito anteriormente. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o afección, retrasar o eliminar la aparición de los síntomas de una enfermedad o afección, ralentizar, detener o invertir la progresión de una enfermedad o afección, o cualquier combinación de los mismos.

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

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables como sales de adición de base farmacéuticamente aceptables.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente ni de otro modo deseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o ácidos orgánicos, tales como, pero no se limitan a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múxico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente ni de otro modo deseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que existen de forma natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromo, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Las bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

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

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

Como se usa en el presente documento, "agente" o "agente biológicamente activo" se refiere a un compuesto biológico, farmacéutico o químico. Los ejemplos no limitantes incluyen una molécula orgánica o inorgánica simple o compleja, un péptido, una proteína, un oligonucleótido, un anticuerpo, un derivado de anticuerpo, fragmento de anticuerpo, un derivado de vitamina, un hidrato de carbono, una toxina y un compuesto quimioterapéutico. Se pueden sintetizar diversos compuestos, por ejemplo, moléculas pequeñas y oligómeros (por ejemplo, oligopéptidos y oligonucleótidos), y compuestos orgánicos sintéticos basados en diversas estructuras de núcleo. Además, las diversas fuentes naturales pueden proporcionar compuestos para el cribado, tales como extractos vegetales o animales, y similares.

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

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

El término "proliferación celular" se refiere a un fenómeno por el que el número de células cambia como resultado de la división. Este término también engloba el crecimiento celular ya que cambia la morfología celular (por ejemplo, aumenta de tamaño) de acuerdo con una señal proliferativa.

"Sujeto" se refiere a un animal, tal como un mamífero, por ejemplo un humano. Los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles en tanto terapéuticos humanos como en aplicaciones veterinarias. En algunos casos, el sujeto es un mamífero, y en algunas realizaciones, el sujeto es humano.

"Mamífero" incluye seres humanos y tanto animales domésticos, tales como animales de laboratorio y animales de compañía (por ejemplo, gatos, perros, cerros, ganado vacuno, ovejas, cabras, caballos, conejos), como animales no domésticos, tales como fauna y similares.

"Profármaco" pretende indicar un compuesto que se puede convertir en condiciones fisiológicas o por solvólisis en un compuesto biológicamente activo descrito en el presente documento. Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, un profármaco es inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo, por hidrólisis. El compuesto de profármaco ofrece frecuentemente ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (véanse, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Ámsterdam); Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," (1987) A.C.S. Symposium Series, Vol. 14; y Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press). El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo covalentemente unido, que libera el compuesto activo *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, como se describe en el presente documento, se preparan normalmente modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto activo de tal forma que las modificaciones se escindan, ya sea en manipulación sistemática o *in vivo*, en el compuesto activo parental. Los profármacos incluyen compuestos en donde un grupo hidroxilo, amino o mercapto se une a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de un grupo funcional hidroxilo, o derivados de acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional amina en el compuesto activo y similares.

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

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

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento están marcados isotópicamente. Los compuestos isotópicamente marcados (por ejemplo, un isotópologo) pueden tener uno o más átomos sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente. Los ejemplos no limitantes de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos desvelados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , respectivamente. Ciertos compuestos isotópicamente marcados, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en los estudios de distribución en tejido de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y medios rápidos de detección. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o modo de acción, o la afinidad de unión a un sitio de acción farmacológicamente importante. La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, elevada semivida *in vivo* o reducidos requisitos de administración y, por tanto, se prefieren en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en los estudios de tomografía de emisión de positrones (TEP) para examinar la ocupación de receptores del

sustrato. Los compuestos isotópicamente marcados se pueden preparar, en general, por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en las Preparaciones y Ejemplos como se exponen a continuación usando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado.

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

"Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluyen, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, edulcorante, diluyente, conservante, tinte, colorante, potenciador del aroma, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente, o emulsionante que ha sido autorizado por la Administración Estadounidense de Medicamentos y Alimentos como que es aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros y otras formas estereoisoméricas que se definen, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-, o como (*D*)- o (*L*)-, para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos aquellos isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto constituido de los mismos átomos unidos por los mismos enlaces, pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluyen "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas no son imágenes especulares superponibles entre sí. Los isómeros (+) y (-), (*R*)- y (*S*)-, o (*D*)- y (*L*)-, ópticamente activos se pueden preparar usando síntons quirales o reactivos quirales, o se resuelven usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan tanto isómeros geométricos E como Z.

Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de los compuestos y también se pretende incluir todas las formas tautómeras.

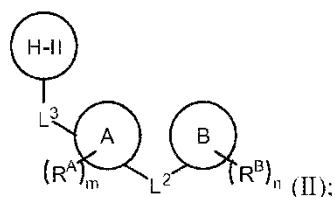
### Compuestos

La presente divulgación proporciona compuestos para modular la interacción de menina con proteínas tales como MLL1, MLL2 y oncoproteínas de fusión de MLL. En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos y métodos de inhibición de la interacción de menina con sus moléculas de señalización aguas arriba o aguas abajo que incluyen, pero no se limitan a, MLL1, MLL2 y oncoproteínas de fusión de MLL. Los compuestos de la divulgación se pueden usar en métodos para el tratamiento de una amplia variedad de cánceres y otras enfermedades asociada a uno o más de MLL1, MLL2, proteínas de fusión de MLL y menina. En ciertas realizaciones, un compuesto de la divulgación se une covalentemente a menina e inhibe la interacción de menina con MLL. En ciertas realizaciones, un compuesto de la divulgación interactúa no covalentemente con la menina e inhibe la interacción de menina con MLL.

Los compuestos de la divulgación se pueden usar en métodos de tratamiento de una amplia variedad de enfermedades asociadas con MLL1, MLL2, proteínas de fusión de MLL y menina. En ciertas realizaciones, un compuesto de la divulgación interactúa no covalentemente con la menina e inhibe la interacción de menina con MLL. En ciertas realizaciones, un compuesto de la divulgación se une covalentemente con la menina e inhibe la interacción de menina con MLL.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos que son capaces de unirse selectivamente con la proteína menina y/o modular la interacción de la menina con una proteína de MLL (por ejemplo, MLL1, MLL2, proteína de fusión de MLL). En algunas realizaciones, los compuestos modulan la proteína menina uniéndose a o interactuando con uno o más aminoácidos y/o uno o más iones metálicos. Algunos compuestos pueden ocupar el sitio F9 y/o P13 en la menina. La unión de estos compuestos puede alterar la señalización aguas abajo de menina o MLL (ejemplos no limitantes incluyen MLL1, MLL2 y proteínas de fusión de MLL).

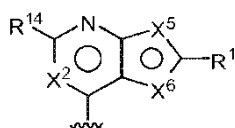
En algunos casos, en el presente documento se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 **Anillo H-II**

En un compuesto de la fórmula II, H-II tiene la estructura:



10 En algunos casos, X<sup>2</sup> es CR<sup>2</sup> o N. En algunos casos, cada uno de X<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> es independientemente CR<sup>3</sup>, N, NR<sup>4</sup>, O o S. En algunos casos, cada uno de X<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> es independientemente N, NR<sup>4</sup>, O o S. En algunos casos, al menos uno de X<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> es independientemente N, NR<sup>4</sup>, O o S. En algunos casos, H-II se selecciona de una estructura enumerada en la Tabla 1b. En algunos casos, H-II no es una o más estructuras enumeradas en la Tabla 1b.

15 En un compuesto de la fórmula II, H-II puede contener uno o más heteroátomos. En algunos casos, H-II contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo. En algunos casos, H-II contiene al menos 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo. En algunos casos, H-II contiene hasta 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo. En algunos casos, H-II contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de N de anillo. En algunos casos, H-II contiene al menos 1, 2, 3 o 4 átomos de N de anillo. En algunos casos, H-II contiene hasta 1, 2, 3 o 4 átomos de N de anillo. En algunos casos, H-II contiene 0 o 1 átomos de O de anillo. En algunos casos, H-II contiene al menos 1 átomo de O de anillo. En algunos casos, H-II contiene hasta 1 átomo de O de anillo. En algunos casos, H-II contiene 0 o 1 átomos de S de anillo. En algunos casos, H-II contiene al menos 1 átomo de S de anillo. En algunos casos, H-II contiene hasta 1 átomo de S de anillo. En algunos casos, H-II contiene 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de anillo. En algunos casos, H-II contiene al menos 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de anillo.

Tabla 1b: Ejemplos no limitantes de estructuras de H-II

Número de H-II	Estructura de H-II	Número de H-II	Estructura de H-II
H-II		H-II-2	
H-II-3		H-II-4	
H-II-5		H-II-6	
H-II-7		H-II-8	
H-II-9		H-II-10	



(continuación)

Número de H-II	Estructura de H-II	Número de H-II	Estructura de H-II
H-II-11		H-II-12	
H-II-13		H-II-14	
H-II-15		H-II-16	
H-II-17		H-II-18	
H-II-19		H-II-20	
H-II-21		H-II-22	
H-II-23		H-II-24	
H-II-25		H-II-26	
H-II-27		H-II-28	
H-II-29		H-II-30	
H-II-31		H-II-32	

Anillo A

- 5 En algunos casos, A puede ser un enlace, un anillo saturado de 3-7 miembros, o un anillo insaturado de 3-7 miembros. En algunos casos, A es aromático, no aromático, saturado o insaturado. En algunos casos, A es un arilo, arileno, cicloalquilo, heterociclilo, N-heterociclilo, heterociclilalquileno, heteroarilo, heteroarileno o N-heteroarilo. En algunos casos, A es un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. En algunos casos, A es al menos un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. En algunos casos, A es hasta un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. En algunos casos, A es un enlace.

- 10 En algunos casos, A puede contener uno o más heteroátomos. En algunos casos, A contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo. En algunos casos, A contiene al menos 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo. En algunos casos, A contiene hasta 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo. En algunos casos, A contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de N









de anillo. En algunos casos, A contiene al menos 1, 2, 3 o 4 átomos de N de anillo. En algunos casos, A contiene hasta 1, 2, 3 o 4 átomos de N de anillo. En algunos casos, A contiene 0, 1, 2, o 3 átomos de O de anillo. En algunos casos, A contiene al menos 1, 2, o 3 átomos de O de anillo. En algunos casos, A contiene hasta 1, 2, o 3 átomos de O de anillo. En algunos casos, A contiene 0, 1 o 2 átomos de S de anillo. En algunos casos, A contiene al menos 1 o 2 átomos de S de anillo. En algunos casos, A contiene hasta 1 o 2 átomos de S de anillo. En algunos casos, A contiene 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono de anillo. En algunos casos, A contiene al menos 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono de anillo. En algunos casos, A contiene hasta 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono de anillo.

En algunos casos, A se puede conectar en cualquier átomo del anillo con L<sup>2</sup> o L<sup>3</sup> (por ejemplo, reemplazando un hidrógeno unido a un átomo del anillo con un enlace con L<sup>2</sup> o L<sup>3</sup>). En algunos casos, A se conecta en el mismo átomo del anillo con dos del grupo que consiste en L<sup>2</sup> o L<sup>3</sup>. En algunos casos, A se conecta en átomos diferentes del anillo con dos del grupo que consiste en L<sup>2</sup> o L<sup>3</sup>. En algunos casos, A se conecta en un anillo heteroátomo con L<sup>2</sup> y/o L<sup>3</sup>. En algunos casos, el heteroátomo del anillo es un N. En algunos casos, A se conecta en un carbono del anillo con L<sup>2</sup> y/o L<sup>3</sup>. En algunos casos, A se conecta en un heteroátomo del anillo con uno de L<sup>2</sup> y/o L<sup>3</sup> y en un carbono del anillo con otro de L<sup>2</sup> y/o L<sup>3</sup>. En algunos casos, A se conecta en el átomo del anillo en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 con L<sup>2</sup>. En algunos casos, A se conecta en el átomo del anillo en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 con L<sup>3</sup>.









































En algunos casos, A se puede sustituir opcionalmente con uno o más grupos R<sup>A</sup> (por ejemplo, reemplazando un hidrógeno unido a un átomo del anillo con un enlace con R<sup>A</sup>). A se puede sustituir opcionalmente con 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 grupos R<sup>A</sup>. A se puede sustituir opcionalmente con al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 grupos R<sup>A</sup>. A se puede sustituir opcionalmente con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 grupos R<sup>A</sup>. En algunos casos, A no está sustituido. En algunos casos, A está opcionalmente sustituido con m grupos R<sup>A</sup>. En algunos casos, m es un número entero desde 0 hasta 12. En algunos casos, m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12. En algunos casos, m es al menos 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12. En algunos casos, m es hasta 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12. En algunos casos, A está opcionalmente sustituido con p grupos R<sup>A</sup>. En algunos casos, p es un número entero desde 0 hasta 9. En algunos casos, p es un número entero desde 1 hasta 9. En algunos casos, p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9. En algunos casos, p es al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9. En algunos casos, p es hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9. En algunos casos, R<sup>A</sup> se selecciona, en cada aparición, independientemente de halógeno, hidroxilo, amino, ciano, óxido de dialquilfosfina, oxo, carboxilo, amido, acilo, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, cicloalquilalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, cicloalquilamino, cicloalquilalquilamino, heterociclilo, heterocicilalquilo, heterocicililoxi, heterocicilalquiloxi, heterocicililamino, heterocicilalquilamino, arilo, aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, arilamino, aralquilamino, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, heteroarilamino y heteroarilalquilamino. Un grupo R<sup>A</sup> se puede conectar con cualquier átomo del anillo de A. En algunos casos, un grupo R<sup>A</sup> se conecta con un carbono del anillo de A. En algunos casos, un grupo R<sup>A</sup> se conecta con un heteroátomo del anillo de A. En algunos casos, un grupo R<sup>A</sup> se conecta con el átomo del anillo en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 de A. En algunos casos, dos grupos R<sup>A</sup> se pueden conectar con el mismo átomo del anillo de A. En algunos casos, solo un grupo R<sup>A</sup> se puede conectar con cada átomo del anillo de A. En algunos casos, dos R<sup>A</sup> unidos al mismo átomo o a átomos diferentes pueden formar opcionalmente juntos un puente o anillo. En algunos casos, dos R<sup>A</sup> unidos al mismo átomo o a átomos diferentes pueden ser junto opcionalmente un alquileno, alquilencarbonilo, alquenileno, alquenilencarbonilo, arileno, heteroalquileno, heteroalquilencarbonilo, heteroarileno, heteroarilencarbonilo, heterocicilalquileno o heterocicilalquilencarbonilo.

En algunos casos, A se selecciona de una estructura de anillo A enumerada en la Tabla 2. En algunos casos, A se selecciona de A-1 a A-101 y cualquier combinación de los mismos. En algunos casos, A se selecciona de A-1 a A-18, A-40 a A-42, A-44, A-50 a A-57, A-78 a A-87, A-90, A-92, A-95 a A-101, y cualquier combinación de los mismos. En algunos casos, A no es una o más estructuras de anillo A enumeradas en la Tabla 2. En algunos casos, A no es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 estructuras de anillo A seleccionadas del grupo que consiste en las estructuras de anillo A A-7, A-8, A-9, A-10, A-16, A-17 y A-18. En algunos casos, una estructura de anillo A en la Tabla 2 puede contener uno o más grupos R<sup>A</sup> y se puede sustituir opcionalmente con uno o más grupos R<sup>A</sup> adicionales.









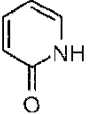




















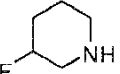

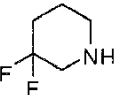


Tabla 2: Ejemplos no limitantes de estructuras de anillo A

Número de anillo A	Estructura de anillo A	Número de anillo A	Estructura de anillo A
A-1		A-2	
A-3		A-4	
A-5		A-6	
A-7		A-8	













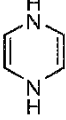
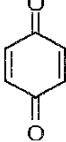





(continuación)

Número de anillo A	Estructura de anillo A	Número de anillo A	Estructura de anillo A
A-9		A-10	
A-11		A-12	
A-13		A-14	
A-15		A-16	
A-17		A-18	
A-19		A-20	
A-21		A-22	
A-23		A-24	
A-25		A-26	
A-27		A-28	
A-29		A-30	
A-31		A-32	
A-33		A-34	
A-35		A-36	
A-37		A-38	
A-39		A-40	
A-41		A-42	
A-43		A-44	
A-45		A-46	
A-47		A-48	

(continuación)

Número de anillo A	Estructura de anillo A	Número de anillo A	Estructura de anillo A
A-49		A-50	
A-51		A-52	
A-53		A-54	
A-55		A-56	
A-57		A-58	
A-59		A-60	
A-61		A-62	
A-63		A-64	
A-65		A-66	
A-67		A-68	
A-69		A-70	
A-71		A-72	
A-73		A-74	
A-75		A-76	
A-77		A-78	
A-79		A-80	
A-81		A-82	

(continuación)

Número de anillo A	Estructura de anillo A	Número de anillo A	Estructura de anillo A
A-83		A-84	
A-85		A-86	
A-87		A-88	
A-89		A-90	
A-91		A-92	
A-93		A-94	
A-95		A-96	
A-97		A-98	
A-99		A-100	
A-101			

L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup> y L<sup>5</sup>

En algunos casos, L<sup>2</sup> es un enlace, carbonilo, O, S, -NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>6</sup>C(=O)-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-, alquileno, alquenileno, heteroalquileno, alquilencarbonilo, alquenilencarbonilo o heteroalquilencarbonilo. En algunos casos, L<sup>3</sup> es un carbonilo, O, S, -NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>6</sup>C(=O)-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-, alquileno, alquenileno, heteroalquileno, alquilencarbonilo, alquenilencarbonilo o heteroalquilencarbonilo. En algunos casos, un alquileno es un alquileno C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub> o C<sub>12</sub>. En algunos casos, un alquileno es hasta un alquileno C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub>, o C<sub>12</sub>. En algunos casos, un alquileno es al menos un alquileno C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub> o C<sub>12</sub>. En algunos casos, un alquileno contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 carbonos de cadena. En algunos casos, un alquileno contiene hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 carbonos de cadena. En algunos casos, un alquileno contiene al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 carbonos de cadena. En algunos casos, un alquileno contiene 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 dobles y/o triples enlaces. En algunos casos, un alquileno contiene hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 dobles y/o triples enlaces. En algunos casos, un alquileno contiene al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 dobles y/o triples enlaces. En algunos casos, una cadena de alquileno se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo o doble enlace y al grupo radical mediante un enlace sencillo o doble enlace. En algunos casos, una cadena de alquileno se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo y al grupo radical mediante un enlace sencillo. En algunos casos, los puntos de unión de la cadena de alquileno al resto de la molécula y al grupo radical son mediante un carbono o cualesquiera dos carbonos dentro de la cadena. En algunos casos, los puntos de unión de la cadena de alquileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser mediante un carbono dentro de la cadena. En algunos casos, los puntos de unión de la cadena de alquileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser mediante cualesquiera dos carbonos dentro de la cadena. En algunos casos, un alquenileno contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 dobles enlaces. En algunos casos, un alquenileno contiene hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 dobles enlaces. En algunos casos, un alquenileno contiene al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 dobles enlaces. En algunos casos, un heteroalquileno contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 heteroátomos de cadena. En algunos casos, un heteroalquileno contiene hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 heteroátomos de cadena. En algunos casos, un heteroalquileno contiene al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 heteroátomos de cadena. En algunos casos, el heteroátomo o los heteroátomos están dentro de la cadena de alquileno. En algunos casos, el heteroátomo o los heteroátomos son uno o dos extremos del alquileno y unen el alquileno al resto de la molécula y/o al grupo radical.

En algunos casos,  $L^2$ ,  $L^3$  y  $L^5$ , cuando están presentes, se seleccionan cada uno independientemente de enlace, -O-, -S-, -N(R<sup>51</sup>)-, -N(R<sup>51</sup>)CH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)N(R<sup>51</sup>)-, -C(O)N(R<sup>51</sup>)C(O)-, -C(O)N(R<sup>51</sup>)C(O)N(R<sup>51</sup>)-, -N(R<sup>51</sup>)C(O)-, -N(R<sup>51</sup>)C(O)N(R<sup>51</sup>)-, -N(R<sup>51</sup>)C(O)O-, -OC(O)N(R<sup>51</sup>)-, -C(NR<sup>51</sup>)-, -N(R<sup>51</sup>)C(NR<sup>51</sup>)-, -C(NR<sup>51</sup>)N(R<sup>51</sup>)-, -N(R<sup>51</sup>)C(NR<sup>51</sup>)N(R<sup>51</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -OS(O)-, -S(O)O-, -S(O)-, -OS(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>O-, -N(R<sup>51</sup>)S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>51</sup>)-, -N(R<sup>51</sup>)S(O)-, -S(O)N(R<sup>51</sup>)-, -N(R<sup>51</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>51</sup>)-, -N(R<sup>51</sup>)S(O)N(R<sup>51</sup>)-; alquileo, alquenilo, alquinilo, heteroalquileo, heteroalquenilo y heteroalquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>50</sup>, en donde dos R<sup>50</sup> unidos al mismo átomo o átomos diferentes de uno cualquiera de  $L^2$ ,  $L^3$  y  $L^5$  pueden formar opcionalmente juntos un puente o anillo;

R<sup>50</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de:

halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>52</sup>, -SR<sup>52</sup>, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -S(=O)R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)R<sup>52</sup>, -C(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)R<sup>52</sup>, -OC(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)OR<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>52</sup>C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -P(O)(OR<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>52</sup>); alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub> y alquino C<sub>2-10</sub>, cada uno de los cuales está independientemente opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>52</sup>, -SR<sup>52</sup>, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -S(=O)R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)R<sup>52</sup>, -C(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)R<sup>52</sup>, -OC(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)OR<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>52</sup>C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -P(O)(OR<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>52</sup>), carbociclo C<sub>3-12</sub> y heterociclo de 3 a 12 miembros; y carbociclo C<sub>3-12</sub> y heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde cada carbociclo C<sub>3-12</sub> y heterociclo de 3 a 12 miembros en R<sup>50</sup> está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>52</sup>, -SR<sup>52</sup>, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -S(=O)R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)R<sup>52</sup>, -C(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)R<sup>52</sup>, -OC(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)OR<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>52</sup>C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -P(O)(OR<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>52</sup>), alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>;

R<sup>51</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de:

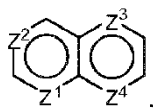
hidrógeno, -C(O)R<sup>52</sup>, -C(O)OR<sup>52</sup> y -C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>; alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>, cada uno de los cuales está independientemente opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>52</sup>, -SR<sup>52</sup>, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -S(=O)R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)R<sup>52</sup>, -C(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)R<sup>52</sup>, -OC(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)OR<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>52</sup>C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -P(O)(OR<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>52</sup>), carbociclo C<sub>3-12</sub> y heterociclo de 3 a 12 miembros; y carbociclo C<sub>3-12</sub> y heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde cada carbociclo C<sub>3-12</sub> y heterociclo de 3 a 12 miembros en R<sup>51</sup> está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>52</sup>, -SR<sup>52</sup>, -N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -S(=O)R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>52</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)R<sup>52</sup>, -C(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)R<sup>52</sup>, -OC(O)OR<sup>52</sup>, -OC(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)R<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)OR<sup>52</sup>, -NR<sup>52</sup>C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>52</sup>C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -C(O)N(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, -P(O)(OR<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>52</sup>)<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>52</sup>), alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>;

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

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

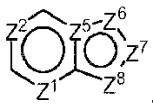
### Anillo B

En algunos casos, B es monocíclico o bicíclico (por ejemplo, dos anillos condensados). En algunos casos, B es un sistema de anillos bicíclico que comprende un anillo de 6 miembros. En algunos casos, B es un sistema de anillos bicíclico que comprende un anillo de 6 miembros condensado con un anillo de 5 miembros. En algunos casos, B es un sistema de anillos bicíclico que comprende un anillo de 6 miembros condensado con un anillo de 6 miembros. En algunos casos, uno o dos anillos de B son aromáticos, no aromáticos, saturados o insaturados. En algunos casos, uno o dos anillos de B son un arilo, arileno, cicloalquilo, heterociclilo, N-heterociclilo, heteroarilo, heteroarileno o N-heteroarilo. En algunos casos, B se selecciona de B-I, B-II, B-III, B-IV, y cualquier combinación de los mismos, donde B-I es

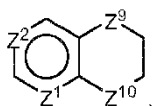


B-II es

5

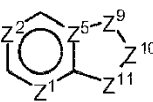


B-III es



10

y B-IV es



15

En algunos casos, cada uno de  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  y  $Z^4$  es independientemente  $CR^7$ , N o  $NR^9$ . En algunos casos,  $Z^5$  es C o N. En algunos casos, cada uno de  $Z^6$ ,  $Z^7$  y  $Z^8$  es independientemente  $CR^8$ , N,  $NR^9$ , O o S. En algunos casos, cada uno de  $Z^9$ ,  $Z^{10}$  y  $Z^{11}$  es independientemente  $CR^{10}$ ,  $CR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{13}$ , O o S.

20

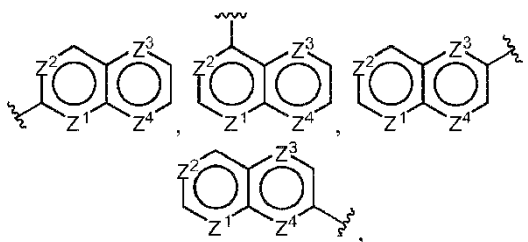
En algunos casos, B o uno cualquiera de B-I, B-II, B-III y B-IV puede contener uno o más heteroátomos. En algunos casos, B o uno cualquiera de B-I, B-II, B-III y B-IV contiene 0, 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos de anillo. En algunos casos, B o uno cualquiera de B-I, B-II, B-III y B-IV contiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos de anillo. En algunos casos, B o uno cualquiera de B-I, B-II, B-III y B-IV contiene hasta 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos de anillo. En algunos casos, B o uno cualquiera de B-I, B-II, B-III y B-IV contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de N de anillo. En algunos casos, B o uno cualquiera de B-I, B-II, B-III y B-IV contiene al menos 1, 2, 3 o 4 átomos de N de anillo. En algunos casos, B o uno cualquiera de B-I, B-II, B-III y B-IV contiene hasta 1, 2, 3 o 4 átomos de N de anillo. En algunos casos, B o uno cualquiera de B-I, B-II, B-III y B-IV contiene 0, 1 o 2 átomos de O de anillo. En algunos casos, B o uno cualquiera de B-I, B-II, B-III y B-IV contiene al menos 1 o 2 átomos de O de anillo. En algunos casos, B o uno cualquiera de B-I, B-II, B-III y B-IV contiene hasta 1 o 2 átomos de O de anillo. En algunos casos, B o uno cualquiera de B-I, B-II, B-III y B-IV contiene 0, 1 o 2 átomos de S de anillo. En algunos casos, B o uno cualquiera de B-I, B-II, B-III y B-IV contiene al menos 1 o 2 átomos de S de anillo. En algunos casos, B o uno cualquiera de B-I, B-II, B-III y B-IV contiene hasta 1 o 2 átomos de S de anillo. En algunos casos, B o uno cualquiera de B-I, B-II, B-III y B-IV contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono de anillo. En algunos casos, B o uno cualquiera de B-I, B-II, B-III y B-IV contiene al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono de anillo. En algunos casos, B o uno cualquiera de B-I, B-II, B-III y B-IV contiene hasta 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono de anillo.

35

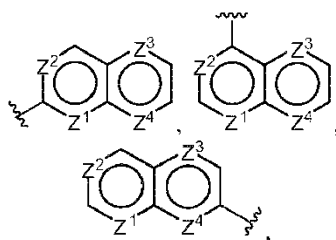
En algunos casos, B o uno cualquiera de B-I, B-II, B-III y B-IV se puede conectar en cualquier átomo del anillo con  $L^2$  (por ejemplo, reemplazando un hidrógeno unido a un átomo del anillo con un enlace con  $L^2$ ). En algunos casos, B o uno cualquiera de B-I, B-II, B-III y B-IV se conecta en un heteroátomo del anillo con  $L^2$ . En algunos casos, el heteroátomo del anillo es un N. En algunos casos, B o uno cualquiera de B-I, B-II, B-III y B-IV se conecta en un carbono del anillo con  $L^2$ . En algunos casos, B o uno cualquiera de B-I, B-II, B-III y B-IV se conecta en un átomo del anillo de un anillo aromático con  $L^2$ . En algunos casos, B o uno cualquiera de B-I, B-II, B-III y B-IV se conecta en un átomo del anillo de un anillo no aromático con  $L^2$ . En algunos casos, B o uno cualquiera de B-I, B-II, B-III y B-IV se conecta en un átomo del anillo de un anillo de 6 miembros con  $L^2$ . En algunos casos, B o uno cualquiera de B-I, B-II, B-III y B-IV se conecta en un átomo del anillo de un anillo de 5 miembros con  $L^2$ . En algunos casos, B o uno cualquiera de B-I, B-II, B-III y B-IV se conecta en un átomo del anillo de un anillo de benceno. En algunos casos, B o uno cualquiera de B-I, B-II, B-III y B-IV se conecta en un átomo del anillo de un anillo no de benceno. En algunos casos, B o uno cualquiera de B-I, B-II, B-III y B-IV se conecta en el átomo del anillo en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 con  $L^2$ .

50

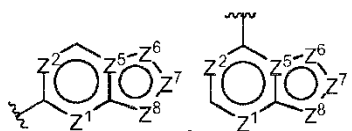
En algunos casos, B-I o una cualquiera de B-I-2 a B-I-20 se conecta con  $L^2$  en una posición seleccionada del grupo que consiste en



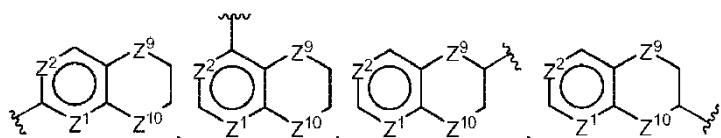
- 5 y cualquier combinación de los mismos. En algunos casos, B-I o uno cualquiera de B-I-2 a B-I-24 se conecta con L<sup>2</sup> o L<sup>4</sup> en una posición seleccionada del grupo que consiste en



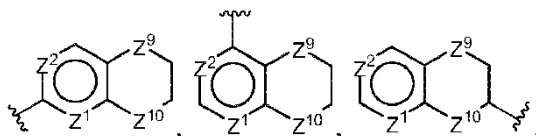
- 10 y cualquier combinación de los mismos. En algunos casos, B-II o uno cualquiera de B-II-2 a B-II-52 se conecta con L<sup>2</sup> en una posición seleccionada del grupo que consiste en



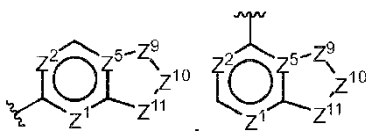
- 15 y cualquier combinación de los mismos. En algunos casos, B-III o uno cualquiera de B-III-2 a B-III-12 se conecta con L<sup>2</sup> en una posición seleccionada del grupo que consiste en



- 20 y cualquier combinación de los mismos. En algunos casos, B-III o uno cualquiera de B-III-2 a B-III-13 se conecta con L<sup>2</sup> en una posición seleccionada del grupo que consiste en



- 25 y cualquier combinación de los mismos. En algunos casos, B-IV o uno cualquiera de B-IV-2 a B-IV-27 se conecta con L<sup>2</sup> en una posición seleccionada del grupo que consiste en



- 30 y cualquier combinación de los mismos.

- 35 En algunos casos, B se puede sustituir opcionalmente con uno o más grupos R<sup>B</sup> (por ejemplo, reemplazando un hidrógeno unido a un átomo del anillo con un enlace con R<sup>B</sup>). B se puede sustituir opcionalmente con 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos R<sup>B</sup>. B se puede sustituir opcionalmente con al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos R<sup>B</sup>. B se puede sustituir opcionalmente con hasta 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos R<sup>B</sup>. En algunos casos, B no está sustituido. En algunos casos, B está opcionalmente sustituido con n grupos R<sup>B</sup>. En algunos casos, n es un número entero desde 0 hasta 6. En algunos casos, n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunos casos, n es al menos 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunos casos, n es hasta 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunos casos, R<sup>B</sup> se selecciona, en cada aparición, independientemente de halógeno,



5 hidroxilo, amino, ciano, óxido de dialquifosfina, oxo, carboxilo, amido, acilo, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, cicloalquilalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, cicloalquilamino, cicloalquilalquilamino, heterocícilo, heterocícilalquilo, heterocíciloxi, heterocícilalquiloxi, heterocícilamino, heterocícilalquilamino, arilo, aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, arilamino, aralquilamino, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, heteroarilamino y heteroarilalquilamino. Un grupo R<sup>B</sup> se puede conectar en cualquier átomo del anillo de B. En algunos casos, un grupo R<sup>B</sup> se conecta en un carbono del anillo de B. En algunos casos, un grupo R<sup>B</sup> se conecta en un heteroátomo del anillo de B. En algunos casos, un grupo R<sup>B</sup> se conecta al átomo del anillo en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de B. En algunos casos, dos grupos R<sup>B</sup> se pueden conectar con el mismo átomo del anillo de B. En algunos casos, solo un grupo R<sup>B</sup> se puede conectar con cada

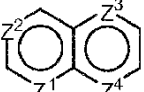
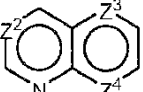
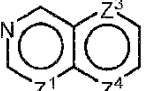
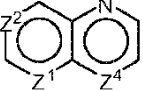
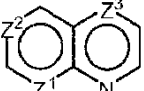
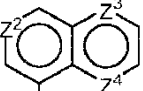
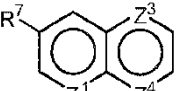
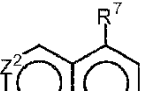
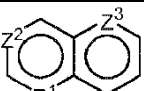
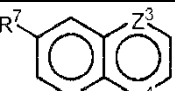
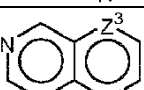
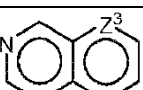
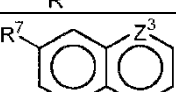
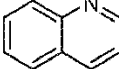
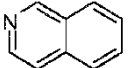
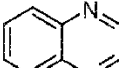
10 átomo del anillo de B. En algunos casos, dos R<sup>B</sup> unidos al mismo átomo o átomos diferentes pueden formar opcionalmente juntos un puente o anillo. En algunos casos, dos R<sup>B</sup> unidos al mismo átomo o átomos diferentes pueden ser juntos opcionalmente un alquieno, alquilencarbonilo, alquenileno, alquenilencarbonilo, arileno, heteroalquileno, heteroalquilencarbonilo, heteroarileno, heteroarilencarbonilo, heterocícilalquileno o heterocícilalquilencarbonilo.

15 En algunos casos, B se selecciona de una estructura de anillo B enumerada en la Tabla 3. En algunos casos, B se selecciona de B-I, B-I-2 a B-I-24, B-II, B-II-2 a B-II-52, B-III, B-III-2 a B-III-13, B-IV, B-IV-2 a B-IV-27, y cualquier combinación de los mismos. En algunos casos, B no es una o más estructuras de anillo B enumeradas en la Tabla 3. En algunos casos, B no es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 estructuras de anillo B seleccionadas de B-II-20, B-II-27, B-II-28, B-II-29, B-II-30, B-II-38, B-II-52 y B-III-13.

20 En algunos casos, una estructura de anillo B en la Tabla 3 puede contener uno o más grupos R<sup>B</sup> y se puede sustituir opcionalmente con uno o más grupos R<sup>B</sup> adicionales.

25

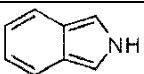
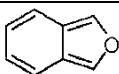
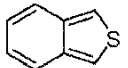
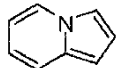
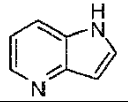
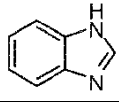
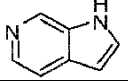
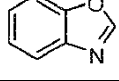
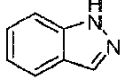
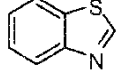
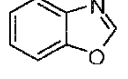
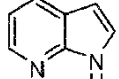
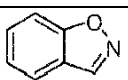
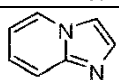
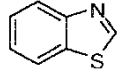
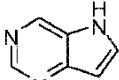
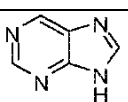
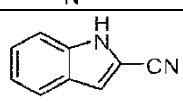
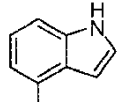
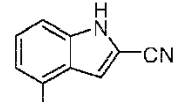
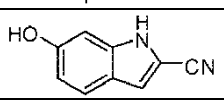
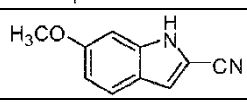
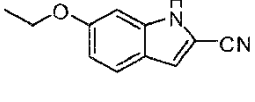
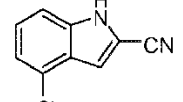
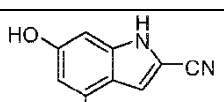
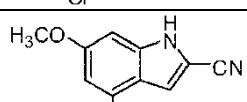
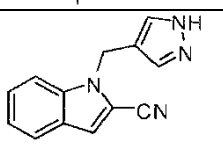
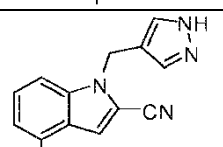
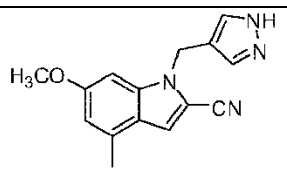
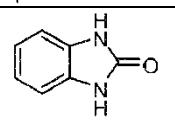
Tabla 3: Ejemplos no limitantes de las estructuras de anillo B

Número de anillo B	Estructura de anillo B	Número de anillo B	Estructura de anillo B
B-I		B-I-2	
B-I-3		B-I-4	
B-I-5		B-I-6	
B-I-7		B-I-8	
B-I-9		B-I-10	
B-I-11		B-I-12	
B-I-13		B-I-14	
B-I-15		B-I-16	

(continuación)

Número de anillo B	Estructura de anillo B	Número de anillo B	Estructura de anillo B
B-I-17		B-I-18	
B-I-19		B-I-20	
B-I-21		B-I-22	
B-I-23		B-I-24	
B-II		B-II-2	
B-II-3		B-II-4	
B-II-5		B-II-6	
B-II-7		B-II-8	
B-II-9		B-II-10	
B-II-11		B-II-12	
B-II-13		B-II-14	
B-II-15		B-II-16	
B-II-17		B-II-18	
B-II-19		B-II-20	
B-II-21		B-II-22	

(continuación)

Número de anillo B	Estructura de anillo B	Número de anillo B	Estructura de anillo B
B-II-23		B-II-24	
B-II-25		B-II-26	
B-II-27		B-II-28	
B-II-29		B-II-30	
B-II-31		B-II-32	
B-II-33		B-II-34	
B-II-35		B-II-36	
B-II-37		B-II-38	
B-II-39		B-II-40	
B-II-41		B-II-42	
B-II-43		B-II-44	
B-II-45		B-II-46	
B-II-47		B-II-48	
B-II-49		B-II-50	
B-II-51		B-II-52	

(continuación)

Número de anillo B	Estructura de anillo B	Número de anillo B	Estructura de anillo B
B-III		B-III-2	
B-III-3		B-III-4	
B-III-5		B-III-6	
B-III-7		B-III-8	
B-III-9		B-III-10	
B-III-11		B-III-12	
B-III-13			
B-IV		B-IV-2	
B-IV-3		B-IV-4	
B-IV-5		B-IV-6	
B-IV-7		B-IV-8	
B-IV-9		B-IV-10	
B-IV-11		B-IV-12	
B-IV-13		B-IV-14	

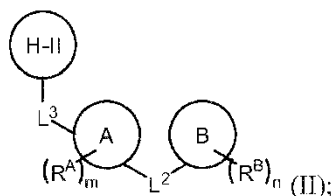
(continuación)

Número de anillo B	Estructura de anillo B	Número de anillo B	Estructura de anillo B
B-IV-15		B-IV-16	
B-IV-17		B-IV-18	
B-IV-19		B-IV-20	
B-IV-21		B-IV-22	
B-IV-23		B-IV-24	
B-IV-25		B-IV-26	
B-IV-27			

Compuestos de la fórmula II

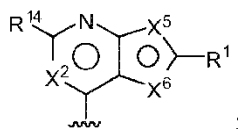
En algunos casos, un compuesto tiene la estructura de la fórmula II:

5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

10 H-II es



15

X<sup>2</sup> es CR<sup>2</sup> o N;

cada uno de X<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> es independientemente CR<sup>3</sup>, N, NR<sup>4</sup>, O o S;

L<sup>3</sup> es un carbonilo, O, S, -NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>6</sup>C(=O)-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-, alquileo, alquenileno, heteroalquileo, alquilencarbonilo, alquenilencarbonilo o heteroalquilencarbonilo;

L<sup>2</sup> es un enlace, carbonilo, O, S, -NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>6</sup>C(=O)-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-, alquileo, alquenileno, heteroalquileno, alquilencarbonilo, alquenilencarbonilo o heteroalquilencarbonilo;

20

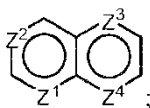
A es un enlace, un anillo saturado de 3-7 miembros, o un anillo insaturado de 3-7 miembros;

m es un número entero desde 0 hasta 12;

B se selecciona de B-I, B-II, B-III y B-IV;

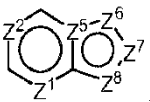
en donde B se conecta en cualquier átomo del anillo con L<sup>2</sup>;

B-I es



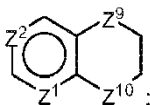
B-II es

5



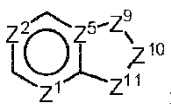
B-III es

10



B-IV es

15



cada uno de Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> y Z<sup>4</sup> es independientemente CR<sup>7</sup>, N o NR<sup>9</sup>;  
Z<sup>5</sup> es C o N;

cada uno de Z<sup>6</sup>, Z<sup>7</sup> y Z<sup>8</sup> es independientemente CR<sup>8</sup>, N, NR<sup>9</sup>, O o S;

cada uno de Z<sup>9</sup>, Z<sup>10</sup> y Z<sup>11</sup> es independientemente CR<sup>10</sup>, CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>13</sup>, O o S;

n es un número entero desde 0 hasta 6;

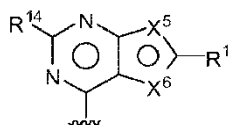
cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se selecciona, en cada aparición, independientemente de H, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, óxido de dialquilfosfina, oxo, carboxilo, amido, acilo, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, cicloalquilalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, cicloalquilamino, cicloalquilalquilamino, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterocicliloxi, heterociclilalquiloxi, heterociclilamino, heterociclilalquilamino, arilo, aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, arilamino, aralquilamino, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, heteroarilamino o heteroarilalquilamino;

cada uno de R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> se selecciona, en cada aparición, independientemente de halógeno, hidroxilo, amino, ciano, óxido de dialquilfosfina, oxo, carboxilo, amido, acilo, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, cicloalquilalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, cicloalquilamino, cicloalquilalquilamino, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterocicliloxi, heterociclilalquiloxi, heterociclilamino, heterociclilalquilamino, arilo, aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, arilamino, aralquilamino, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, heteroarilamino o heteroarilalquilamino,

en donde dos grupos R<sup>A</sup> o dos grupos R<sup>B</sup> unidos al mismo átomo o átomos diferentes pueden formar opcionalmente juntos un puente o anillo; y

R<sup>14</sup> es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, óxido de dialquilfosfina, oxo, carboxilo, amido, acilo, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, cicloalquilalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, cicloalquilamino, cicloalquilalquilamino, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterocicliloxi, heterociclilalquiloxi, heterociclilamino, heterociclilalquilamino, arilo, aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, arilamino, aralquilamino, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, heteroarilamino o heteroarilalquilamino.

En algunos casos, el compuesto de la fórmula II tiene un H-II seleccionados de uno de H-II-2 a H-II-32 en la Tabla b. En particular, H-II se puede seleccionar de H-II-2 y H-II-3. En algunos casos, H-II de un compuesto de la fórmula II se representa por la fórmula H-II-2:

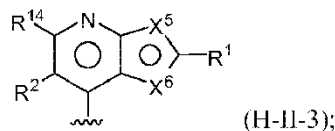


(H-II-2);

en donde R<sup>1</sup> se selecciona de H, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, óxido de dialquilfosfina, oxo, carboxilo, amido, acilo, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo y haloalquilo, tal como de alquilo y haloalquilo; R<sup>14</sup> se selecciona de halógeno, hidroxilo, amino, ciano, óxido de dialquilfosfina, oxo, carboxilo, amido, acilo, alquilo, cicloalquilo,

heteroalquilo, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi y alquilamino, tal como de halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilamino, amino, ciano, amido, alquilo, heteroalquilo y haloalquilo; y cada uno de  $X^5$  y  $X^6$  se selecciona independientemente de  $CR^3$ , N,  $NR^4$ , O y S. En ciertos casos, hasta uno de  $X^5$  y  $X^6$  es O o S.

5 En algunos casos, H-II de un compuesto de la fórmula II se representa por la fórmula H-II-3:



10 en donde  $R^1$  se selecciona de H, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, óxido de dialquilfosfina, oxo, carboxilo, amido, acilo, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo y haloalquilo, tal como de alquilo y haloalquilo;  $R^{14}$  se selecciona de halógeno, hidroxilo, amino, ciano, óxido de dialquilfosfina, oxo, carboxilo, amido, acilo, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi y alquilamino, tal como de halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilamino, amino, ciano, amido, alquilo, heteroalquilo y haloalquilo;  $R^2$  se selecciona de H, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, óxido de dialquilfosfina, oxo, carboxilo, amido, acilo, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi y alquilamino, tal como de H, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo y heteroalquilo; y cada uno de  $X^5$  y  $X^6$  se selecciona independientemente de  $CR^3$ , N,  $NR^4$ , O y S. En ciertos casos, hasta uno de  $X^5$  y  $X^6$  es O o S.

20 En algunos casos, cuando H-II de la fórmula II se selecciona de uno de H-II-2 a H-II-32, tal como de H-II-2 y H-II-3,  $R^1$  de un compuesto de la fórmula II se puede seleccionar de H, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, óxido de dialquilfosfina, oxo, carboxilo, amido, acilo, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo y haloalquilo, tal como de alquilo y haloalquilo. En algunos casos, cuando H-II de la fórmula II se selecciona de uno de H-II-2 a H-II-32, tal como de H-II-2 y H-II-3,  $R^2$  de un compuesto de la fórmula II se puede seleccionar, en cada aparición, de H, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, óxido de dialquilfosfina, oxo, carboxilo, amido, acilo, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi y alquilamino, tal como de H, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo y heteroalquilo. En algunos casos, cuando H-II de la fórmula II se selecciona de uno de H-II-2 a H-II-32, tal como de H-II-2 y H-II-3,  $R^{14}$  de un compuesto de la fórmula II se puede seleccionar de halógeno, hidroxilo, amino, ciano, óxido de dialquilfosfina, oxo, carboxilo, amido, acilo, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi y alquilamino, tal como de halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilamino, amino, ciano, amido, alquilo, heteroalquilo y haloalquilo.

30 En algunos casos, cuando H-II de la fórmula II se selecciona de uno de H-II-2 a H-II-32, tal como de H-II-2 y H-II-3,  $L^3$  se puede seleccionar de un carbonilo, O, S,  $-NR^5$ ,  $-NR^6CH_2$ ,  $-NR^6C(=O)$ ,  $-NR^6SO_2$ , alquilenos  $C_1-C_4$ , alquenileno  $C_2-C_4$ , heteroalquilenos  $C_1-C_4$ , alquilenos  $C_1-C_4$ -carbonilo, alquenileno  $C_2-C_4$ -carbonilo y heteroalquilenos  $C_1-C_4$ -carbonilo. En particular,  $L^3$  se puede seleccionar de un carbonilo, O,  $-NR^5$ ,  $-NR^6CH_2$ ,  $-NR^6C(=O)$ ,  $-NR^6SO_2$ , alquilenos  $C_1-C_4$ , alquenileno  $C_2-C_4$  y heteroalquilenos  $C_1-C_4$ , tal como  $-NR^5$  en donde  $R^5$  se selecciona de hidrógeno y alquilo.

40 En algunos casos, cuando H-II de la fórmula II se selecciona de uno de H-II-2 a H-II-32, tal como de H-II-2 y H-II-3, el anillo A se puede seleccionar de un anillo de 3-6 miembros, tal como de un anillo de 5-6 miembros, tal como de un cicloalquilo de 5 miembros, cicloalquilo de 6 miembros, anillo heterocíclico de 5 miembros, anillo heterocíclico de 6 miembros, anillo de 6 miembros, heteroanillo de 5 miembros y heteroanillo de 6 miembros. En algunos casos, A es un anillo de cicloalquilo o heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros. En ciertos casos, A se selecciona de A-1 a A-101. En algunos casos, A se selecciona de A-1 a A-18, A-40 a A-42, A-44, A-44, A-50 a A-57, A-78 a A-87, A-90, A-92 y A-95 a A-101. En algunos casos, A se selecciona de A-1 a A-18, A-41, A-44, A-57, y A-78 a A-87. En algunos casos, A se selecciona de A-1 a A-4, A-6 a A-9, A-11 a A-13, A-15 a A-17, A-41, A-44, A-57 y A-78 a A-87. En algunos casos, A contiene 0, 1 o 2 átomos de N de anillo. En algunos casos, A contiene 0, 1 o 2 átomos de N de anillo y ningún otro heteroátomo de anillo. En algunos casos, A se conecta en el mismo átomo del anillo con  $L^3$  y  $L^2$ . En algunos casos, A se conecta en átomos diferentes de anillo con  $L^3$  y  $L^2$ . En algunos casos, A se conecta en un heteroátomo del anillo con  $L^3$  y/o  $L^2$ . En algunos casos, A se conecta en un carbono del anillo con  $L^3$  y/o  $L^2$ . En algunos casos,  $R^A$ , en cada aparición, se puede seleccionar de halógeno, hidroxilo, amino, ciano, óxido de dialquilfosfina, oxo, carboxilo, amido, acilo, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, heterociclicialquilo y heteroarilalquilo. En algunos casos, dos  $R^A$  unidos al mismo átomo o átomos diferentes pueden formar opcionalmente un puente o anillo. En algunos casos, m es 0 a 3.

55 En algunos casos, cuando H-II de la fórmula II se selecciona de uno de H-II-2 a H-II-32, tal como de H-II-2 y H-II-3,  $L^2$  se puede seleccionar de un enlace, carbonilo, O, S,  $-NR^5$ ,  $-NR^6CH_2$ ,  $-NR^6C(=O)$ ,  $-NR^6SO_2$ , alquilenos  $C_1-C_4$ , alquenileno  $C_2-C_4$ , heteroalquilenos  $C_1-C_4$ , alquilenos  $C_1-C_4$ -carbonilo, alquenileno  $C_2-C_4$ -carbonilo y heteroalquilenos  $C_1-C_4$ -carbonilo, tal como alquilenos  $C_1-C_4$ . En particular,  $L^2$  se puede seleccionar de un carbonilo, O,  $-NR^5$ ,  $-NR^6CH_2$ ,  $-NR^6C(=O)$ ,  $-NR^6SO_2$ , alquilenos  $C_1-C_4$  y heteroalquilenos  $C_1-C_4$ .

60 En algunos casos, cuando H-II de la fórmula II se selecciona de uno de H-II-2 a H-II-32, tal como de H-II-2 y H-II-3, el anillo B se puede seleccionar de B-I, B-I-2 a B-I-24, B-II, B-II-2 a B-II-52, B-III, B-III-2 a B-III-13, B-IV, y B-IV-2 a B-IV-

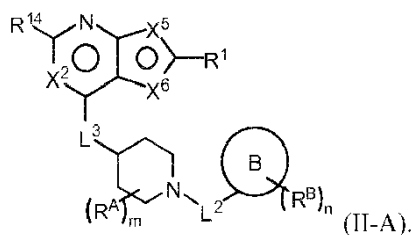
27, tal como de indol, bencimidazol, benzoxazol e imidazopiridina. En ciertas realizaciones, B contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo, tales como los átomos de O y N de anillo. En ciertas realizaciones, B contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de N de anillo. En ciertas realizaciones, B contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de N de anillo y ningún otro heteroátomo de anillo. En ciertas realizaciones, B se conecta en un heteroátomo del anillo con L<sup>2</sup>, tal como un átomo de N de anillo. En ciertas realizaciones, B se conecta en un carbono del anillo con L<sup>2</sup>, tal como un carbono del anillo en un anillo aromático. En ciertas realizaciones, R<sup>B</sup>, en cada aparición, se puede seleccionar de halógeno, hidroxilo, amino, ciano, óxido de dialquifosfina, oxo, carboxilo, amido, acilo, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, heterocicliclalquilo y heteroarilalquilo. En ciertas realizaciones, dos R<sup>B</sup> unidos al mismo átomo o átomos diferentes pueden formar opcionalmente un puente o anillo. En ciertas realizaciones, n es 0 a 4. En ciertas realizaciones, n es 0 a 2.

En algunos casos, cuando H-II de la fórmula II se selecciona de uno de H-II-2 a H-II-32, tal como de H-II-2 y H-II-3, cada uno de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se selecciona, en cada aparición, independientemente de H, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, óxido de dialquifosfina, oxo, carboxilo, amido, acilo, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, cicloalquilalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, cicloalquilamino, cicloalquilalquilamino, heterocicliclalquilo, heterociclicloxi, heterocicliclalquiloxi, heterocicliclamino, heterocicliclalquilamino, aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, arilamino, aralquilamino, heteroarilalquilo, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, heteroarilamino y heteroarilalquilamino, tal como de H, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, óxido de dialquifosfina, oxo, carboxilo, amido, acilo, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, cicloalquilalquilamino, heterocicliclalquilo, heterocicliclalquiloxi, heterocicliclalquilamino, aralquilo, aralquiloxi, aralquilamino, heteroarilalquilo, heteroarilalquiloxi y heteroarilalquilamino.

En algunos casos, cuando H-II de la fórmula II se selecciona de uno de H-II-2 a H-II-32, tal como de H-II-2 y H-II-3, cada uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>13</sup> se selecciona, en cada aparición, independientemente de H, acilo, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, heterocicliclo, heterocicliclalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, tal como de H, acilo, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, heterocicliclalquilo-, aralquilo y heteroarilalquilo.

En algunos casos, H-II de la fórmula II se selecciona de H-II-2 y H-II-3; R<sup>1</sup> se selecciona de alquilo y haloalquilo; R<sup>2</sup>, cuando está presente, se selecciona, en cada aparición, de H, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo y heteroalquilo; R<sup>14</sup> se selecciona de halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilamino, amino, ciano, amido, alquilo, heteroalquilo y haloalquilo; L<sup>3</sup> se selecciona de O, -NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>6</sup>C(=O)- y -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-, tal como de O y -NR<sup>5</sup>-; A se selecciona de un anillo de 5 o 6 miembros, tal como de un cicloalquilo y anillo heterocíclico; L<sup>2</sup> se selecciona de -NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>6</sup>C(=O)-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-, alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y heteroalquileno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y B se selecciona de B-I, B-I-2 a B-I-24, B-II, B-II-2 a B-II-52, B-III, B-III-2 a B-III-13, B-IV, y B-IV-2 a B-IV-27, tal como de indol, bencimidazol, benzoxazol e imidazopiridina.

En ciertos casos, un compuesto de la fórmula II tiene la estructura de la fórmula II-A:



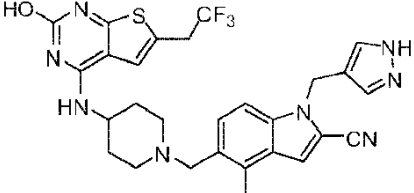
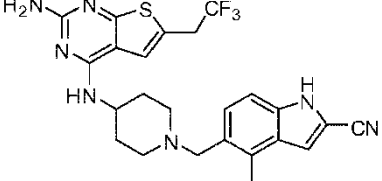
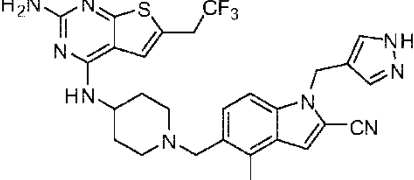
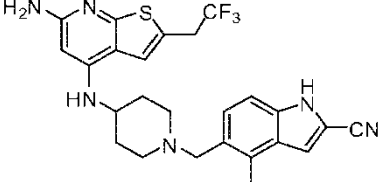
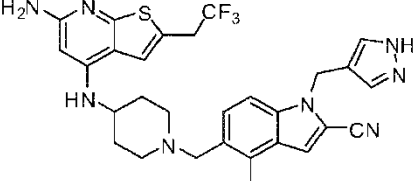
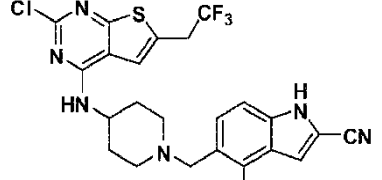
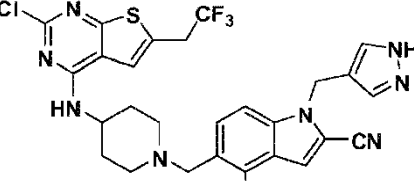
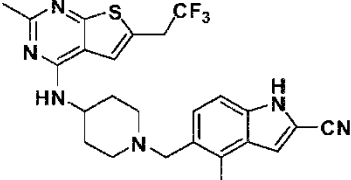
Un compuesto de la fórmula II se puede seleccionar de uno cualquiera de los compuestos II-1 a II-18 enumerados en la Tabla 4b. En ciertos casos, un compuesto de la fórmula II es distinto de las estructuras enumeradas en la Tabla 4b.

Tabla 4b: Compuestos a modo de ejemplo de la fórmula II

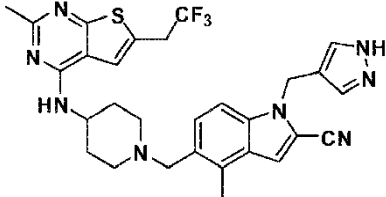
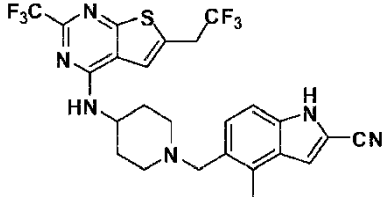
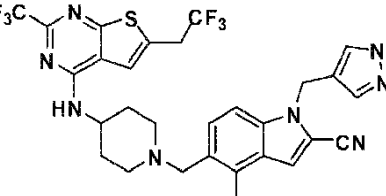
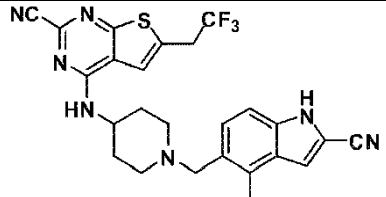
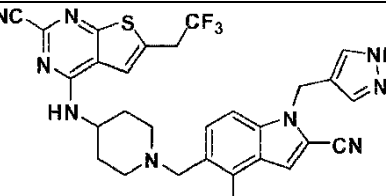
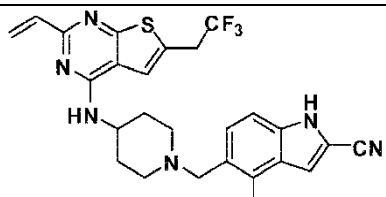
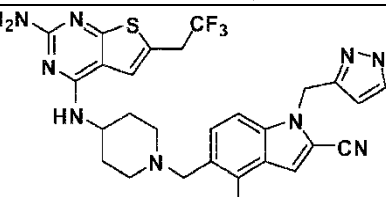
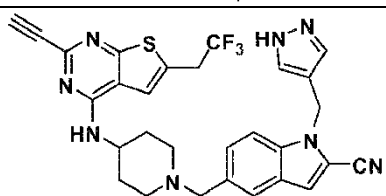
Número de compuesto	Estructura	MW (calc.)	m/z (hallado)
II-1			



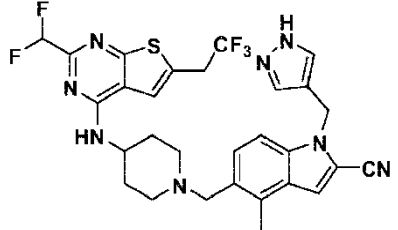
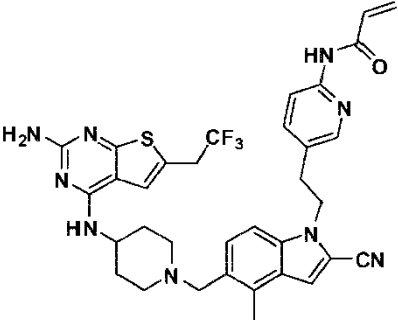
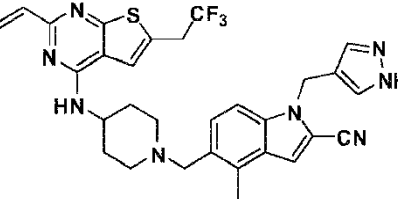
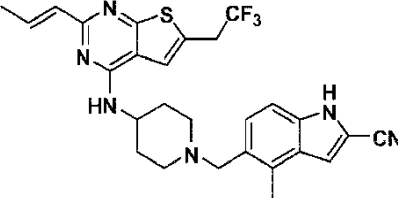
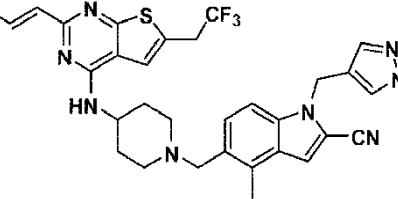
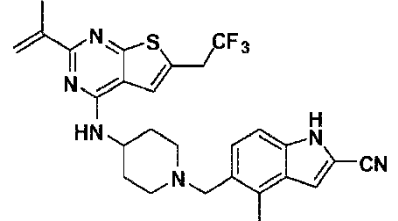
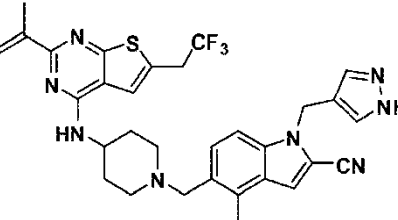
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	MW (calc.)	m/z (hallado)
II-2			
II-3		499,55	500,2 [M+H] +
II-4		579,64	580,25 [M+H] +
II-5			
II-6			
II-7		518,98	519,2 [M+H] +
II-8			
II-9			

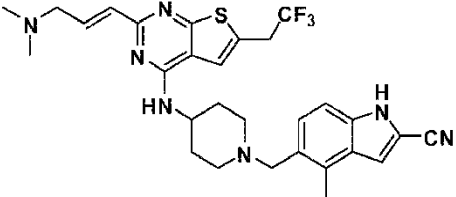
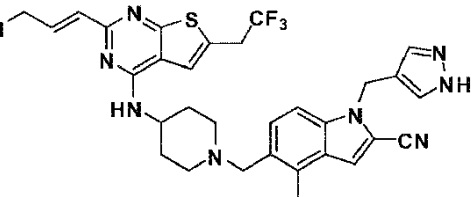
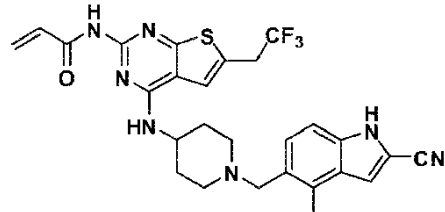
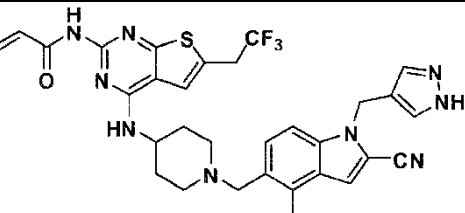
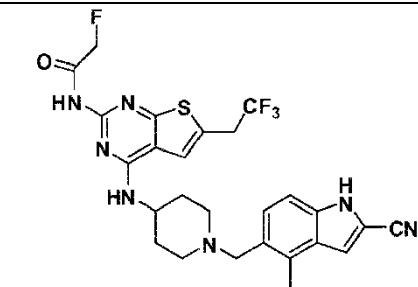
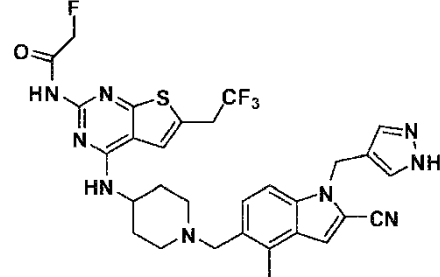
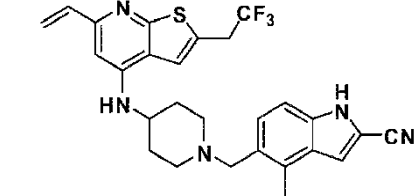
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	MW (calc.)	m/z (hallado)
II-10		578,65	579,4 [M+H] <sup>+</sup>
II-11		552,52	
II-12			
II-13			
II-14		589,64	590,3 [M+H] <sup>+</sup>
II-15		510,58	511,25 [M+H] <sup>+</sup>
II-16		579,64	580,3 [M+H] <sup>+</sup>
II-17		588,65	589,4 [M+H] <sup>+</sup>

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	MW (calc.)	m/z (hallado)
II-18		614,64	615,4 [M+H] <sup>+</sup>
II-19		673,26	337,6 [M+2] <sup>++</sup>
II-20			
II-21			
II-22			
II-23			
II-24			

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	MW (calc.)	m/z (hallado)
II-25			
II-26			
II-27			
II-28			
II-29			
II-30			
II-31			

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	MW (calc.)	m/z (hallado)
II-32			
II-33			

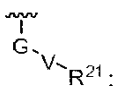
Tabla 4g: Valores de CI50 para los inhibidores de menina de la fórmula II

	++++ (CI50 ≤ 100 nM)	+++ (100 < CI50 ≤ 1000 nM)	++ (1000 < CI50 ≤ 10.000 nM)	+ (CI50 > 10.000 nM)
CI50 de MLL con menina 4-43 (nM)	II-3, II-4, II-10	II-11, II-15, II-16, II-19	II-14	II-7, II-17, II-18

Compuestos de la fórmula II

5

En algunos casos, el compuesto comprende un R<sup>B</sup> seleccionado de:



10 en donde:

G se selecciona de un enlace, alquileo, heteroalquileo, carbociclo C<sub>3-12</sub>, heterociclo de 3 a 12 miembros y combinaciones de los mismos, en donde G está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>32</sup>;

15 V está ausente o se selecciona de un carbociclo C<sub>3-12</sub> y heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde V está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>32</sup>;

cada uno de R<sup>21</sup> y R<sup>32</sup> se selecciona, en cada aparición, independientemente de:

20 H, halógeno, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)OR<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>20</sup>), -P(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub> y -CN;

25 alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>, cada uno de los cuales está independientemente opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)OR<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>20</sup>), -P(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -CN, carbociclo C<sub>3-10</sub> y heterociclo de 3 a 10 miembros; y carbociclo C<sub>3-10</sub> y heterociclo de 3 a 10 miembros;

en donde dos R<sup>32</sup> en el mismo átomo de carbono pueden venir juntos para formar un carbociclo C<sub>3-10</sub> o heterociclo de 3 a 10 miembros;

30 en donde cada carbociclo C<sub>3-10</sub> y heterociclo de 3 a 10 miembros de R<sup>32</sup> está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)R<sup>20</sup>, -C(O)OR<sup>20</sup>, -C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NO<sub>2</sub>, =O, =S, =N(R<sup>20</sup>), -P(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> alquino y C<sub>2-6</sub>;

R<sup>20</sup> en cada aparición se selecciona independientemente de:

35

hidrógeno;

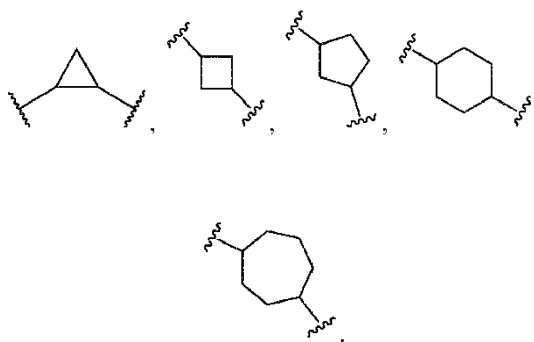
alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>, cada uno de los cuales está independientemente opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR<sup>30</sup>, -SR<sup>30</sup>, -N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>30</sup>)C(O)R<sup>30</sup>, -C(O)R<sup>30</sup>, -C(O)OR<sup>30</sup>, -C(O)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>30</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>30</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>30</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>30</sup>, -

$\text{NO}_2$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{30})_2$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{30})_2$ ,  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{30})_2$  y  $-\text{CN}$ ; y heterociclo de 3 a 10 miembros y carbociclo  $\text{C}_{3-10}$ ; y

5  $\text{R}^{30}$  en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alqueno  $\text{C}_{2-6}$  y alquino  $\text{C}_{2-6}$ .  
En algunos casos,  $\text{R}^{21}$  es un resto con 5 a 50 átomos, tal como un resto con 5 a 40 átomos.

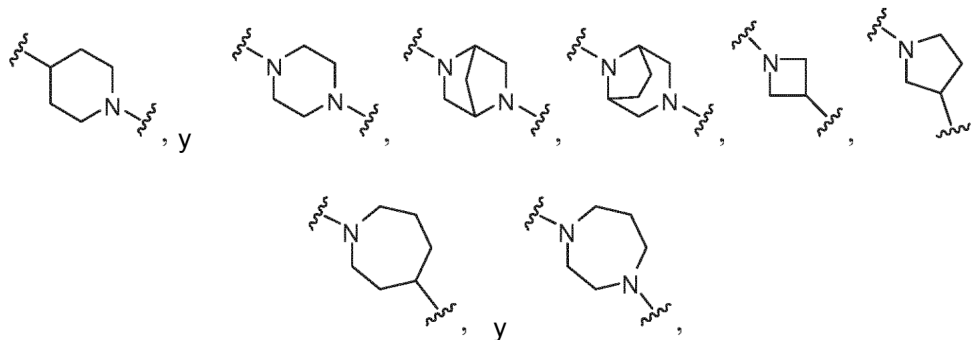
10 En algunos casos, V se selecciona de un anillo saturado de 3-8 miembros, anillo insaturado de 3-8 miembros, anillo bicíclico condensado de 4-10 miembros y anillo espirobicíclico de 5-11 miembros. V se puede sustituir opcionalmente con uno o más grupos  $\text{R}^{32}$ , tales como con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $\text{R}^{32}$ . En algunos casos, V es un anillo saturado de 3-7 miembros, tal como un cicloalquilo de 3-7 miembros o heterociclo aromático o no aromático de 3-7 miembros. En algunos casos, V es un anillo insaturado de 3-7 miembros, tal como un arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o cicloalqueno de 3-7 miembros.

15 En algunos casos, V se selecciona de un anillo saturado de 3-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $\text{R}^{32}$ . En algunos casos, V es un carbociclo saturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, uno cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $\text{R}^{32}$ . En algunos casos, V se selecciona de:



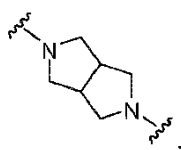
25 uno cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $\text{R}^{32}$ .

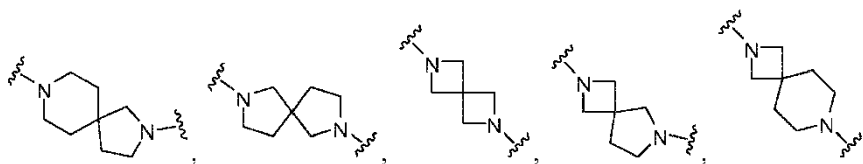
30 En algunos casos, V es un heterociclo saturado de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, uno cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $\text{R}^{32}$ . En algunos casos, V se selecciona de azetidina, oxetano, piperidina, oxano, piperazina, pirrolidina, tetrahydrofurano, tiolano, imidazolidina, morfolina, tiomorfolina, azepano y homopiperazina, uno cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $\text{R}^{32}$ . En algunos casos, V se selecciona de:



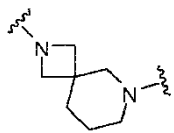
35 uno cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $\text{R}^{32}$ .

En algunos casos, V es un heterociclo bicíclico, opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $\text{R}^{32}$ . En algunos casos, V se selecciona de





y

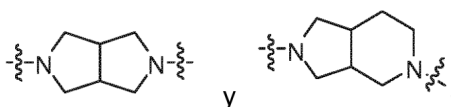


5

uno cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>32</sup>.

En algunos casos, V es un anillo bicíclico condensado de 4-10 miembros, tal como un anillo bicíclico condensado de 8-10 miembros. En algunos casos, el anillo bicíclico condensado incluye uno o más heteroátomos, tales como uno o más átomos seleccionados de N, O y S. En algunos casos, el anillo bicíclico condensado incluye dos heteroátomos, tales como dos átomos de nitrógeno. Cada uno de los anillos del anillo bicíclico condensado puede estar saturado o insaturado. En algunos casos, ambos anillos del anillo bicíclico condensado están saturados. Los ejemplos no limitantes de V que comprende un anillo bicíclico condensado incluyen

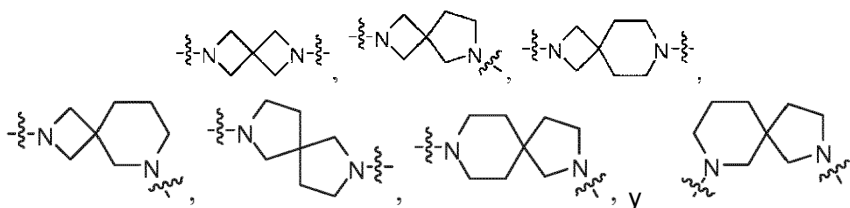
15



y

En algunos casos, V es un anillo espirobicíclico de 5-11 miembros, tal como un anillo espirobicíclico de 7-11 miembros. En algunos casos, el anillo bicíclico condensado incluye uno o más heteroátomos, tales como uno o más átomos seleccionados de N, O y S. En algunos casos, el anillo bicíclico condensado incluye dos heteroátomos, tales como dos átomos de nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de V que comprende un anillo espirobicíclico incluyen

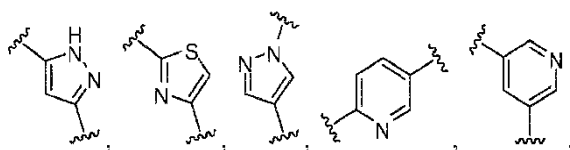
20

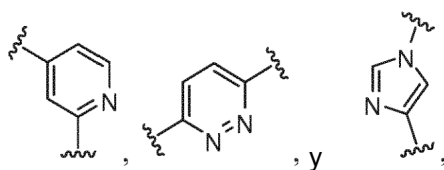


25

En algunos casos, V se selecciona de un anillo insaturado, aromático o heteroaromático, uno cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>32</sup>. En algunos casos, V se selecciona de fenilo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, naftaleno, antraceno, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, acridina, quinazolina, cinolina, ftalazina, furano, dihidrofurano, tiofeno, dihidrotiofeno, imidazol, imidazolina, oxazol, oxazolina, pirrol, dihidropirrol, tiazol, dihidrotiazol, pirazol, dihidropirazol, isoxazol, dihidroisoxazol, isotiazol, dihidroisotiazol, benzofurano, isobenzofurano, indol, isoindol, benzotiofeno, bencimidazol, purina, indazol, benzoxazol, bencisoxazol y benzotiazol, uno cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>32</sup>. En algunos casos, V es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>32</sup>. En algunos casos, V es un anillo heteroaromático opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>32</sup>. En algunos casos, V se selecciona de piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, naftaleno, antraceno, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, acridina, quinazolina, cinolina, ftalazina, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, pirrol, tiazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, benzofurano, isobenzofurano, indol, isoindol, benzotiofeno, bencimidazol, purina, indazol, benzoxazol, bencisoxazol y benzotiazol, uno cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>32</sup>. En algunos casos, V se selecciona de

40





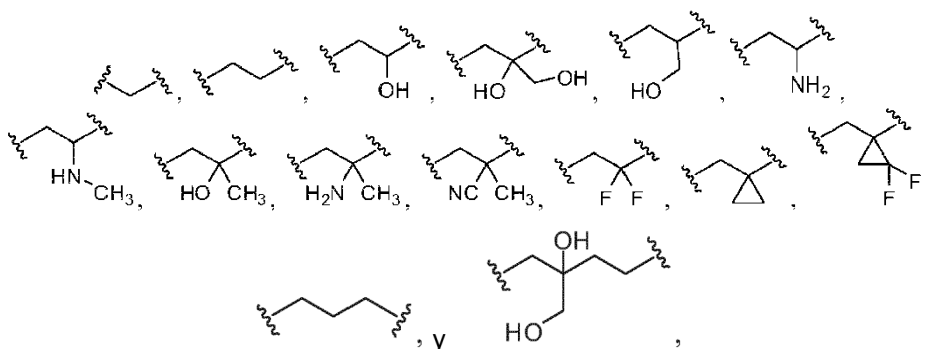
en donde uno cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>32</sup>.

5 En algunos casos, V está ausente.

En algunos casos, G es un enlace.

En algunos casos, G es alquileo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>32</sup>.

10 En algunos casos, G se selecciona de metileno, etileno, propileno y butileno, uno cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>32</sup>. En algunos casos, G se selecciona de:



15

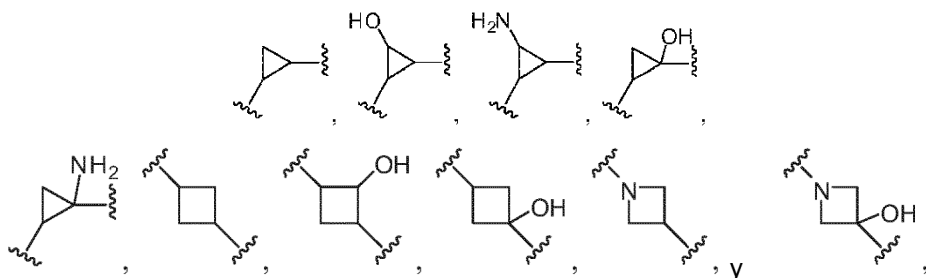
en donde uno cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>32</sup>.

20 En algunos casos, G es un heteroalquileo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>32</sup>.

En algunos casos, G es un carbociclo C<sub>3-10</sub> o heterociclo de 3 a 10 miembros, uno cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>32</sup>.

25 En algunos casos, G es un carbociclo C<sub>3-10</sub> saturado o heterociclo de 3 a 10 miembros saturado, uno cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>32</sup>.

En algunos casos, G se selecciona de:



30

en donde uno cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>32</sup>.

35 En algunos casos, el compuesto se selecciona de la Tabla 4b. En algunos casos, el compuesto no es uno cualquiera de los compuestos seleccionados de IV-27 enumerados en la Tabla 4d, IV-28 enumerados en la Tabla 4d, IV-29 enumerados en la Tabla 4d, IV-30 enumerados en la Tabla 4d, IV-31 enumerados en la Tabla 4d, IV-32 enumerados en la Tabla 4d, VI-43 enumerados en la Tabla 4f y VI-44 enumerados en la Tabla 4f.

40 En ciertos aspectos, los compuestos de la divulgación se unen covalentemente con la menina e inhiben la interacción de menina con MLL. Dicho enlace puede conducir a un aumento en la afinidad del compuesto por la menina, que es una propiedad ventajosa en muchas aplicaciones, que incluyen usos terapéuticos y de diagnóstico.



En ciertas realizaciones, los compuestos de la divulgación comprenden grupos electrófilos capaces de reaccionar con un grupo nucleófilo presente en una proteína menina. Los grupos electrófilos adecuados se describen en toda la solicitud, mientras que los grupos nucleófilos adecuados incluyen, por ejemplo, restos de cisteína presentes en el dominio de unión de una proteína menina. Sin desear quedar ligado a teoría, un resto de cisteína en el dominio de unión a menina puede reaccionar con el grupo electrófilo de un compuesto de la divulgación, que conduce a la formación de un producto conjugado. En ciertas realizaciones, los compuestos de la divulgación son capaces de unirse covalentemente con el resto de cisteína en la posición 329 de una isoforma 2 de menina (SEQ ID NO: 2) o cisteína 334 en la isoforma 1 de menina (SEQ ID NO: 1). En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona un conjugado de un compuesto de la divulgación con una proteína menina. Por ejemplo, la divulgación proporciona un conjugado de un compuesto de la invención con menina, unido al resto de cisteína 329 de la isoforma 2 de menina (SEQ ID NO: 2) o cisteína 334 en la isoforma 1 de menina (SEQ ID NO: 1).

En algunos casos, uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup>, cuando está presente, comprende un grupo funcional que reacciona covalentemente con uno o más restos en la menina. En algunas realizaciones de un compuesto proporcionado en el presente documento, el grupo funcional reacciona covalentemente con uno o más restos de cisteína en la menina. En algunas realizaciones de un compuesto proporcionado en el presente documento, el grupo funcional reacciona covalentemente con una cisteína en la menina en la posición 329 con respecto a SEQ ID NO: 2 cuando se alinea óptimamente o la posición 334 con respecto a SEQ ID NO: 1 cuando se alinea óptimamente. En ciertas realizaciones, el grupo funcional reacciona covalentemente con uno o más restos en la menina seleccionados de la cisteína 329, la cisteína 241 y/o la cisteína 230 en la menina con respecto a SEQ ID NO: 2 cuando se alinea óptimamente. En ciertas realizaciones, el grupo funcional reacciona covalentemente con la cisteína 329 con respecto a SEQ ID NO: 2 cuando se alinea óptimamente.

En ciertos casos, uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup>, cuando está presente, comprende un resto que reacciona covalentemente con uno o más restos en la menina. En algunos casos, uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup>, cuando está presente, comprende un resto que reacciona covalentemente con una cualquiera o más isoformas de menina, por ejemplo, la isoforma 1 (SEQ ID NO: 1), la isoforma 2 (SEQ ID NO: 2) o la isoforma 3 (SEQ ID NO: 3) de menina. En algunos casos, uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup>, cuando está presente, comprende un resto que reacciona covalentemente con menina, en donde la proteína menina comparte 60 % o más, 70 % o más, 75 % o más, 80 % o más, 85 % o más, 90 % o más, 95 % o más, o 99 % o más identidad de secuencia con la isoforma 1 (SEQ ID NO: 1), la isoforma 2 (SEQ ID NO: 2) o la isoforma 3 (SEQ ID NO: 3).

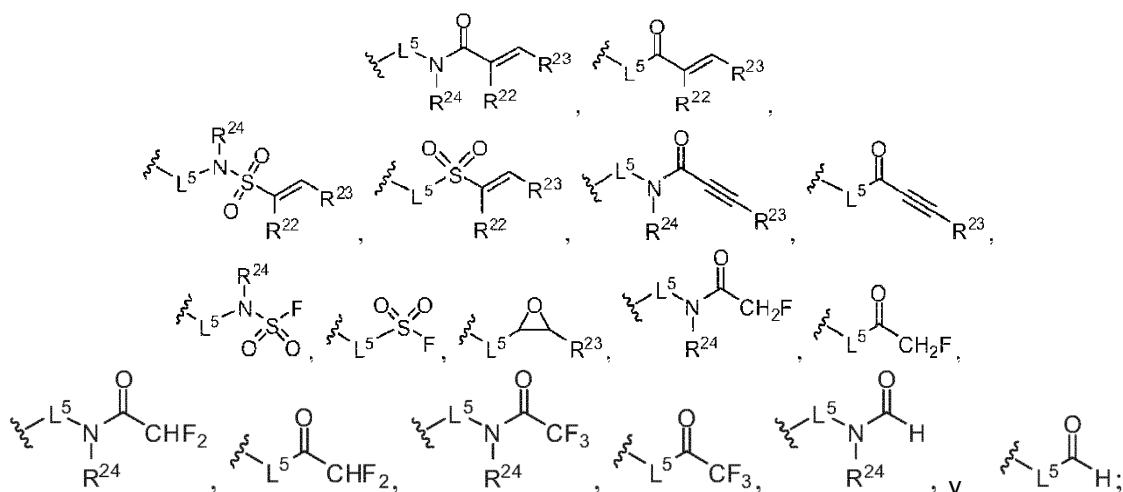
En algunos casos, uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup>, cuando está presente, comprende un grupo electrófilo que es susceptible al ataque nucleófilo de un resto en la menina. En la presente divulgación se incluyen todos los restos electrófilos que son conocidos por un experto en la técnica para unirse a restos nucleófilos, por ejemplo, cualquier resto electrófilo que se sabe que se une a restos de cisteína. En algunos casos, uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup>, cuando está presente, comprende un resto distinto de un electrófilo en donde el resto es capaz de unirse o reaccionar covalentemente con un resto en la menina. En algunos casos, uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup>, cuando está presente, comprende un resto que reacciona covalentemente con uno o más restos de cisteína en la menina, por ejemplo, uno o más de cisteína 329, cisteína 241 y cisteína 230 con respecto a SEQ ID NO: 2 cuando se alinea óptimamente. En algunos casos, uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup>, cuando está presente, comprende un resto que reacciona covalentemente con la cisteína 329 en la isoforma 2 de menina (SEQ ID NO: 2) o la cisteína 334 en la isoforma 1 de menina (SEQ ID NO: 1). En casos, un compuesto o sal de la divulgación es capaz de (a) unirse covalentemente con la menina y (b) inhibir la interacción de menina y MLL.

En algunos casos, el compuesto es capaz de (a) unirse covalentemente con la menina y (b) inhibir la interacción de menina y MLL.

En algunos casos, R<sup>21</sup> comprende un grupo funcional que reacciona covalentemente con uno o más restos en la menina. En algunos casos, el grupo funcional reacciona covalentemente con uno o más restos de cisteína en la menina. En algunas realizaciones de un compuesto proporcionado en el presente documento, el grupo funcional reacciona covalentemente con una cisteína en la menina en la posición 329 con respecto a SEQ ID NO: 2 cuando se alinea óptimamente o la posición 334 con respecto a SEQ ID NO: 1 cuando se alinea óptimamente.

En algunos casos, R<sup>21</sup> es un resto que comprende un carbonilo alfa, beta-insaturado; un sulfonilo alfa, beta-insaturado; un epóxido; un aldehído; fluoruro de sulfonilo; un halometilcarbonilo; un dihalometilcarbonilo; o un trihalometilcarbonilo.

En algunos casos, R<sup>21</sup> se selecciona de:



5

en donde:

10  $L^5$  se selecciona de un enlace; y alquileo  $C_{1-6}$ , heteroalquileo  $C_{1-6}$ , alquilenilo  $C_{2-6}$  y alquinileno  $C_{2-6}$ , cada uno de los cuales está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $R^{32}$ ;  $R^{22}$  y  $R^{23}$  se seleccionan de

15 hidrógeno, halógeno,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-P(O)(OR^{20})_2$ ,  $-P(O)(R^{20})_2$ ,  $-OP(O)(OR^{20})_2$  y  $-CN$ ;

20 alquilo  $C_{1-6}$ , alqueniilo  $C_{2-6}$  y alquiniilo  $C_{2-6}$ , cada uno de los cuales está independientemente opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-P(O)(OR^{20})_2$ ,  $-P(O)(R^{20})_2$ ,  $-OP(O)(OR^{20})_2$ ,  $-CN$ , carbociclo  $C_{3-10}$  y heterociclo de 3 a 10 miembros; y carbociclo  $C_{3-10}$  y heterociclo de 3 a 10 miembros,

25 en donde cada carbociclo  $C_{3-10}$  y heterociclo de 3 a 10 miembros de  $R^{22}$  y  $R^{23}$  está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-P(O)(OR^{20})_2$ ,  $-P(O)(R^{20})_2$ ,  $-OP(O)(OR^{20})_2$ ,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alqueniilo  $C_{2-6}$  y alquiniilo  $C_{2-6}$ ; o  $R^{22}$  y  $R^{23}$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico;

25

$R^{24}$  se selecciona de:

30 hidrógeno,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$  y  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ;

35 alquilo  $C_{1-6}$ , alqueniilo  $C_{2-6}$  y alquiniilo  $C_{2-6}$ , cada uno de los cuales está independientemente opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-P(O)(OR^{20})_2$ ,  $-P(O)(R^{20})_2$ ,  $-OP(O)(OR^{20})_2$ ,  $-CN$ , carbociclo  $C_{3-10}$  y heterociclo de 3 a 10 miembros; y carbociclo  $C_{3-10}$  y heterociclo de 3 a 10 miembros,

40 en donde cada carbociclo  $C_{3-10}$  y heterociclo de 3 a 10 miembros de  $R^{24}$  está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-P(O)(OR^{20})_2$ ,  $-P(O)(R^{20})_2$ ,  $-OP(O)(OR^{20})_2$ ,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alqueniilo  $C_{2-6}$  y alquiniilo  $C_{2-6}$ .

40 En algunos casos,  $L^5$  es un enlace. En algunos casos,  $L^5$  es alquileo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido. En algunos casos,  $L^5$  se selecciona de metileno, etileno o propileno. En algunos casos,  $L^5$  está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$  y  $-N(R^{20})_2$ .

45 En algunos casos,  $R^{23}$  se selecciona de:

45 hidrógeno;  
alquilo  $C_{1-6}$ , alqueniilo  $C_{2-6}$  y alquiniilo  $C_{2-6}$ , cada uno de los cuales está independientemente opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-P(O)(OR^{20})_2$ ,  $-P(O)(R^{20})_2$ ,  $-OP(O)(OR^{20})_2$ ,  $-CN$ , carbociclo  $C_{3-10}$  y heterociclo de 3 a 10 miembros; y carbociclo  $C_{3-10}$  y heterociclo de 3 a 10 miembros,  
50 en donde cada carbociclo  $C_{3-10}$  y heterociclo de 3 a 10 miembros está independientemente opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-P(O)(OR^{20})_2$ ,  $-P(O)(R^{20})_2$ ,  $-OP(O)(OR^{20})_2$ ,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$  y alquinilo  $C_{2-6}$ .

5 En algunos casos,  $R^{23}$  se selecciona de:

hidrógeno;

10 alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$  y  $-CN$ ; y heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-P(O)(OR^{20})_2$ ,  $-P(O)(R^{20})_2$ ,  $-OP(O)(OR^{20})_2$ ,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$  y alquinilo  $C_{2-6}$ .

15 En algunos casos,  $R^{23}$  se selecciona de hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$  y  $-CN$ .

En algunos casos,  $R^{22}$  se selecciona de:

hidrógeno y  $-CN$ ;

20 alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$  y alquinilo  $C_{2-6}$ , cada uno de los cuales está independientemente opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-P(O)(OR^{20})_2$ ,  $-P(O)(R^{20})_2$ ,  $-OP(O)(OR^{20})_2$ ,  $-CN$ , carbociclo  $C_{3-10}$  y heterociclo de 3 a 10 miembros; y

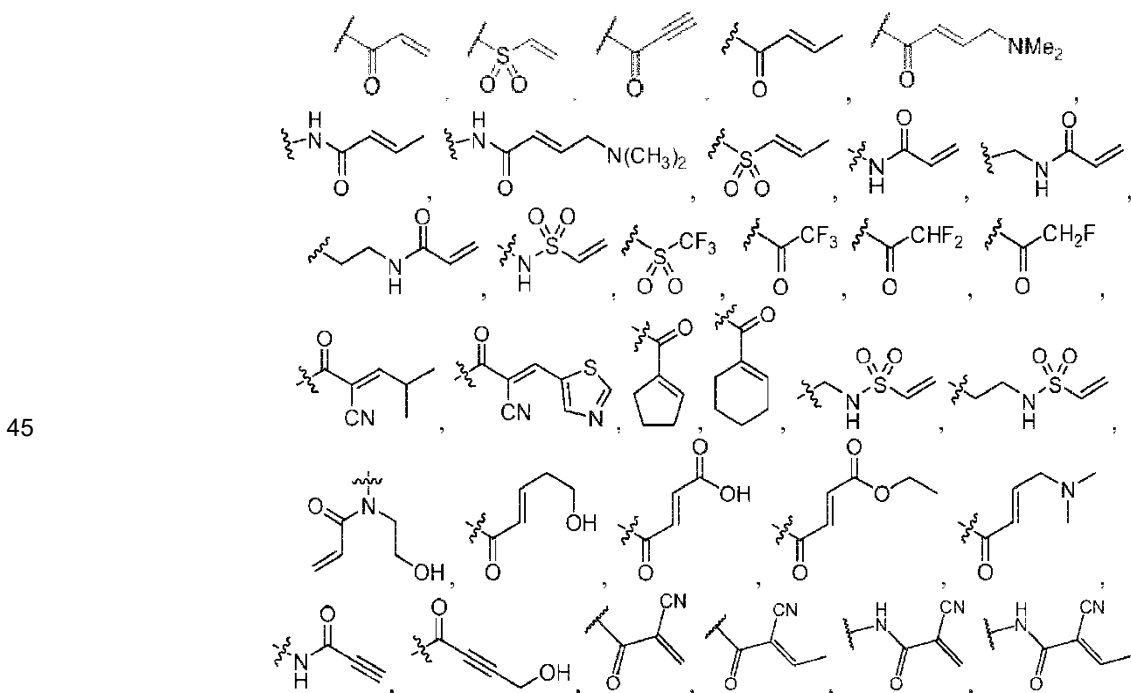
25 carbociclo  $C_{3-10}$  y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde cada carbociclo  $C_{3-10}$  y heterociclo de 3 a 10 miembros está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-P(O)(OR^{20})_2$ ,  $-P(O)(R^{20})_2$ ,  $-OP(O)(OR^{20})_2$ ,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$  y alquinilo  $C_{2-6}$ .

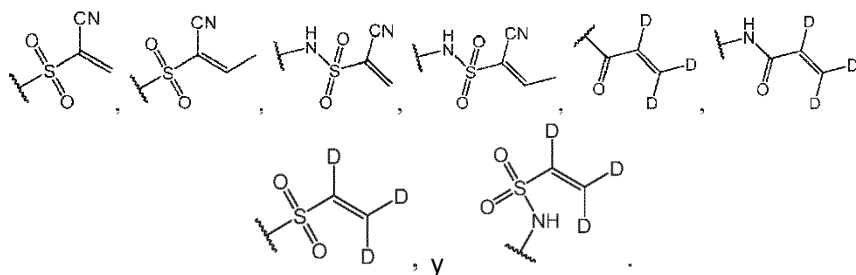
30 En algunos casos,  $R^{22}$  se selecciona de hidrógeno;  $-CN$ ; y alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$  y  $-N(R^{20})_2$ .

35 En algunos casos,  $R^{22}$  y  $R^{23}$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 5, 6 o 7 miembros.

En algunos casos,  $R^{24}$  se selecciona de hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$  y  $-CN$ .

40 En algunos casos,  $R^{21}$  se selecciona de:





### Composiciones farmacéuticas

5 Las composiciones y métodos de la presente invención se pueden utilizar para tratar un individuo en necesidad de los mismos. En ciertas realizaciones, el individuo es un mamífero, tal como un ser humano, o un mamífero no humano. Cuando se administra a un animal, tal como un ser humano, la composición o el compuesto se administra preferentemente como una composición farmacéutica que comprende, por ejemplo, un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para administración por vía oral. En otras realizaciones, la composición farmacéutica se formula para inyección. En todavía más realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto como se desvela en el presente documento y un agente terapéutico adicional (por ejemplo, agente antineoplásico). Los ejemplos no limitantes de dichos agentes terapéuticos se describen en el presente documento a continuación.

15 Las vías de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a, administración oral, intravenosa, rectal, por aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transmucosa, transdérmica, vaginal, ótica, nasal y tópica. Además, a modo de ejemplo solo, la administración parenteral incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intralinfáticas e intranasales.

20 En algunos casos, una composición de la divulgación se administra en un modo local en vez de sistémico, por ejemplo, por inyección del compuesto directamente en un órgano, frecuentemente en una preparación de liberación prolongada o formulación de liberación sostenida. En algunos casos, las formulaciones de acción prolongada se administran por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intramuscular) o por inyección intramuscular. Además, en algunos casos, un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administra en un sistema de administración de fármacos dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con anticuerpo específico de órgano. En tales casos, los liposomas son dirigidos al órgano y captados selectivamente por él. En aún otras realizaciones, la composición se proporciona 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 aún otros casos, la composición se administra por vía tópica.

25 Los compuestos de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser eficaces en un amplio intervalo de administración. Por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos adultos, dosis desde 0,01 hasta 1000 mg por día, desde 0,5 hasta 100 mg por día, desde 1 hasta 50 mg por día y desde 5 hasta 40 mg por día son ejemplos de dosis que se pueden usar en algunos casos. La dosis exacta dependerá de la vía de administración, la forma en la que se administra el compuesto, el sujeto que se va a tratar, el peso corporal del sujeto que se va a tratar y la preferencia y experiencia del médico adjunto.

30 En algunos casos, un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administra en una dosis única. Normalmente, dicha administración será por inyección, por ejemplo, inyección intravenosa, para introducir el agente rápidamente. Sin embargo, se usan otras vías según convenga. En algunos casos, se usa una dosis única de un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para el tratamiento de una afección aguda.

35 En algunos casos, un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administra en dosis múltiples. En algunos casos, la administración es aproximadamente una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces, o más de seis veces por día. En otros casos, la administración es aproximadamente una vez al mes, una vez cada dos semanas, una vez a la semana o una vez cada dos días. En otro caso, un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y otro agente se administran juntos aproximadamente una vez al día a aproximadamente 6 veces al día. En otro caso, la administración de un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un agente continúa durante menos de aproximadamente 7 días. En otro caso más, la administración continúa durante más de aproximadamente 6 días, más de aproximadamente 10 días, más de aproximadamente 14 días, más de aproximadamente 28 días, más de aproximadamente dos meses, más de aproximadamente seis meses, o un año o más. En algunos casos, se logra la administración continua y se mantiene en tanto que sea necesaria.

- La administración de los compuestos de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos puede continuar en tanto que sea necesaria. En algunos casos, un compuesto de la invención se administra durante más 1, más de 2, más de 3, más de 4, más de 5, más de 6, más de 7, más de 14 o más de 28 días. En algunos casos, un compuesto de la invención se administra 28 días o menos, 14 días o menos, 7 días o menos, 6 días o menos, 5 días o menos, 4 días o menos, 3 días o menos, 2 días o menos, o 1 día o una parte del mismo. En algunos casos, un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administra crónicamente de forma continua, por ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos.
- En algunos casos, los compuestos de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se administran en dosis. Se conoce en la técnica que debido a la variabilidad interindividual en la farmacocinética de los compuestos, es necesaria la individualización de la pauta posológica es necesaria para una terapia óptima. La dosis de un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se puede encontrar por experimentación sistemática en vista de la presente divulgación.
- En algunos casos, el compuesto de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se formula en composiciones farmacéuticas. En casos específicos, las composiciones farmacéuticas se formulan de un modo convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Cualquier técnica farmacéuticamente aceptable, vehículo y excipiente se usan como adecuados para formular las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, decimonovena ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, séptima ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).
- En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un diluyente(s), excipiente(s) o vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s). En ciertos casos, los compuestos o las sales descritas se administran como composiciones farmacéuticas en las que un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se mezcla con otros principios activos, como en la terapia de combinación. En el presente documento se engloban todas las combinaciones de activos expuestas en la sección de terapias de combinación de más adelante y en toda la presente divulgación. En casos específicos, las composiciones farmacéuticas incluyen uno o más compuestos de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Una composición farmacéutica, como se usa en el presente documento, se refiere a una mezcla de un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizadores, diluyentes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes y/o excipientes. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En algunos casos, la práctica de los métodos de tratamiento o uso proporcionados en el presente documento, las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se administran en una composición farmacéutica a un mamífero que tiene una enfermedad, trastorno o afección médica que se va a tratar. En realizaciones específicas, el mamífero es un ser humano. En ciertas realizaciones, las cantidades terapéuticamente eficaces varían dependiendo de la intensidad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. Los compuestos de la divulgación se usan individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.
- En un caso, el uno o más compuestos de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se formulan en una disolución acuosa. En casos específicos, la disolución acuosa se selecciona de, a modo de ejemplo solo, un tampón fisiológicamente compatible, tal como disolución de Hank, disolución de Ringer o tampón de solución salina fisiológica. En otros casos, uno o más compuestos de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se formulan para administración transmucosa. En casos específicos, las formulaciones transmucosas incluyen penetrantes que son apropiados para la barrera que va a ser atravesada. En todavía más casos en los que los compuestos de la divulgación se formulan para otras inyecciones parenterales, las formulaciones apropiadas incluyen disoluciones acuosas o no acuosas. En casos específicos, dichas disoluciones incluyen tampones y/o excipientes fisiológicamente compatibles.
- En otro caso, los compuestos de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se formulan para administración por vía oral. Los compuestos de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se formulan combinando los compuestos activos con, por ejemplo, vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. En diversos casos, los compuestos de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se formulan en formas farmacéuticas orales que incluyen, a modo de ejemplo solo, comprimidos, polvos, píldoras, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, suspensiones, suspensiones y similares.

En ciertos casos, las preparaciones farmacéuticas para uso oral se obtienen mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, opcionalmente triturando la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de comprimidos recubiertos de azúcar. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas 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 tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; u otros, tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. En realizaciones específicas, opcionalmente se añaden disgregantes. Los disgregantes incluyen, a modo de ejemplo solo, croscarmelosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona, agar o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio.

En una realización, se proporcionan formas farmacéuticas, tales como núcleos de comprimidos recubiertos de azúcar y comprimidos, con uno o más recubrimientos adecuados. En realizaciones específicas, se usan disoluciones concentradas de azúcar para el recubrimiento de la forma farmacéutica. Las disoluciones de azúcar, que opcionalmente contienen componentes, tales como a modo de ejemplo solo, goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. También se añaden opcionalmente tintas y/o pigmentos a los recubrimientos para fines de identificación. Además, las tintas y/o los pigmentos se utilizan opcionalmente para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

En ciertos casos, las cantidades terapéuticamente eficaces de al menos uno de los compuestos de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se formulan en otras formas farmacéuticas orales. Las formas farmacéuticas orales incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. En realizaciones específicas, las cápsulas duras contienen los principios activos en mezcla con una o más cargas. Las cargas incluyen, a modo de ejemplo solo, lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En otras realizaciones, las cápsulas blandas contienen uno o más compuestos activos que se disuelven o suspenden en un líquido adecuado. Los líquidos adecuados incluyen, a modo de ejemplo solo, uno o más de aceite graso, parafina líquida o polietilenglicol líquido. Además, se añaden opcionalmente estabilizadores.

En otros casos, las cantidades terapéuticamente eficaces de al menos uno de los compuestos de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se formulan para administración bucal o sublingual. Las formulaciones adecuadas para administración bucal o sublingual incluyen, a modo de ejemplo solo, comprimidos, pastillas para chupar o geles. En todavía más casos, los compuestos de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se formulan para inyección parental, que incluye formulaciones adecuadas para inyección en bolo o infusión continua. En realizaciones específicas, las formulaciones para inyección se presentan en forma farmacéutica unitaria (por ejemplo, en ampollas) o en envases multidosis. Opcionalmente se añaden conservantes a las formulaciones para inyección.

En otras realizaciones más, las composiciones farmacéuticas se formulan en una forma adecuada para inyección parenteral como suspensiones estériles, disoluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos. Las formulaciones parenterales para inyección contienen opcionalmente agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. En realizaciones específicas, las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. En algunos casos, las suspensiones de un compuesto de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se preparan como suspensiones para inyección aceitosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo solo, aceites grasos, tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. En ciertas realizaciones específicas, las suspensiones para inyección acuosa contienen sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión contiene estabilizadores adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas. En ciertas realizaciones, el agente activo está en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua libre de pirógenos estéril, antes de uso.

En todavía otros casos, los compuestos de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se administran por vía tópica. Los compuestos de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden formular en varias composiciones administrables por vía tópica, tales como disoluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras medicadas, bálsamos, cremas o pomadas. Dichas composiciones farmacéuticas contienen opcionalmente solubilizantes, estabilizadores, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

En aún otros casos, los compuestos de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se

formulan para administración transdérmica. Las formulaciones transdérmicas pueden emplear dispositivos de administración transdérmica y parches de administración transdérmica y pueden ser emulsiones lipófilas o tamponadas, disoluciones acuosas, disueltas y/o dispersadas en un polímero o un adhesivo. En diversas realizaciones, dichos parches se construyen para administración continua, pulsada o a demanda de los agentes farmacéuticos. En casos adicionales, la administración transdérmica de los compuestos de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se lleva a cabo por medio de parches iontoforéticos y similares. En ciertos casos, los parches transdérmicos proporcionan la liberación controlada de compuestos de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En realizaciones específicas, la tasa de absorción se ralentiza usando membranas de control de la velocidad o atrapando el compuesto dentro de una matriz de polímero o gel. En realizaciones alternativas, los potenciadores de la absorción se usan para aumentar la absorción. Los potenciadores de la absorción o los vehículos incluyen disolventes farmacéuticamente aceptables absorbibles que ayudan a atravesar la piel. Por ejemplo, en una realización, los dispositivos transdérmicos están en forma de una venda que comprende un miembro de soporte, un envase que contiene el compuesto de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para administrar el compuesto a la piel del hospedador a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado y medios para fijar el dispositivo a la piel.

En otras realizaciones, casos, los compuestos de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se formulan para administración por inhalación. Diversas formas adecuadas para administración por inhalación incluyen, pero no se limitan a, aerosoles, nieblas o polvos. Las composiciones farmacéuticas de un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran convenientemente en forma de una presentación de espray en aerosol de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor apropiado (por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado). En realizaciones específicas, la unidad de dosificación de un aerosol presurizado se determina proporcionando una válvula para administrar una cantidad dosificada. En ciertos casos, se formulan cápsulas y cartuchos de, tales como, a modo de ejemplo solo, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo del compuesto de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

En todavía más casos, los compuestos de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos 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, en primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como, pero no se limitan a, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, opcionalmente en combinación con manteca de cacao.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan en cualquier modo convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Cualquier técnica farmacéuticamente aceptable, vehículo y excipiente se puede usar opcionalmente como adecuada. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas se fabrican de un modo convencional, tal como, a modo de ejemplo solo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de comprimidos recubiertos de azúcar, trituración, emulsión, encapsulación, atrapamiento o compresión.

Las composiciones farmacéuticas incluyen al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, algunas veces denominado en el presente documento un agente o componente activo. El principio activo puede estar en forma de ácido libre o de base libre, o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, los compuestos de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden estar en formas sin solvatar o solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua y etanol. Además, las composiciones farmacéuticas incluyen opcionalmente otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica, tampones y/u otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los métodos para la preparación de las composiciones que comprenden los compuestos de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen la formulación de los compuestos con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables inertes para formar un sólido, semisólido o líquido. Las composiciones sólidas incluyen, pero no se limitan a, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Las composiciones líquidas incluyen disoluciones en las que un compuesto se disuelve, emulsiones que comprenden un compuesto, o una disolución que contiene liposomas, micelas o nanopartículas que comprenden un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Las composiciones semisólidas incluyen, pero no se limitan a, geles, suspensiones y cremas. La forma de las composiciones farmacéuticas de cualquier compuesto de la divulgación o sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluye disoluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en un líquido antes de

uso, o como emulsiones. Estas composiciones también contienen opcionalmente cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como humectantes o emulsionantes, agentes de tamponamiento del pH, etc.

En algunos casos, la composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo adopta ilustrativamente la forma de un líquido donde los agentes están presentes en disolución, en suspensión, o ambos. Normalmente, cuando la composición se administra como una disolución o suspensión, una primera porción del agente está presente en disolución y una segunda porción del agente está presente en forma de partículas, en suspensión en una matriz líquida. En algunas realizaciones, una composición líquida incluye una formulación en gel. En otras realizaciones, la composición líquida es acuosa.

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

Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas incluyen opcionalmente agentes solubilizantes para ayudar en la solubilidad de un compuesto descrito en el presente documento. El término "agente solubilizante" incluye, en general, 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 glicoles oftálmicamente aceptables, poliglicoles, por ejemplo, polietilenglicol 400 y glicol éteres.

Las composiciones farmacéuticas incluyen opcionalmente uno o más agentes de ajuste del pH o agentes de tamponamiento, que incluyen ácidos tales como ácidos acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como hidróxido sódico, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato sódico, lactato de sodio y tris-hidroximetilaminometano; y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato sódico y cloruro de amonio. Dichos ácidos, bases y tampones están incluidos en una cantidad requerida para mantener el pH de la composición en un intervalo aceptable.

Además, por lo tanto, las composiciones útiles incluyen opcionalmente una o más sales en una cantidad requerida para llevar la osmolaridad de la composición a un intervalo aceptable. Dichas sales incluyen las que tienen cationes sodio, potasio o amonio y aniones cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; sales adecuadas incluyen cloruro sódico, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.

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

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir uno o más tensioactivos para potenciar la estabilidad física o para otros fines. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen glicéridos de ácido graso polioxietilenados y aceites vegetales, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado (60); y alquil éteres polioxietilenado y alquilfenil éteres, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir uno o más antioxidantes para potenciar la estabilidad química si se requiere. Los antioxidantes adecuados incluyen, a modo de ejemplo solo, ácido ascórbico y metabisulfito de sodio.

En ciertas realizaciones, las composiciones de suspensión acuosa se envasan en envases de una sola dosis que no pueden volver a cerrarse. Alternativamente, se usan envases de múltiples dosis de abrir y cerrar, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición.

En ciertas realizaciones, se emplean sistemas de administración para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos de vehículos de administración o vehículos útiles en el presente documento. En ciertas realizaciones, también se emplean disolventes orgánicos, tales como N-metilpirrolidona. En realizaciones adicionales, los compuestos de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se administran usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se pueden usar diversos materiales de liberación sostenida en el presente documento. En algunas realizaciones, las cápsulas de liberación sostenida liberan los compuestos durante algunas semanas hasta durante 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se emplean estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

En ciertas realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento comprenden uno o más antioxidantes, agentes quelantes de metales, compuestos que contienen tiol y/u otros agentes estabilizantes



generales. Los ejemplos de dichos agentes estabilizantes, incluyen, pero no se limitan a: (a) aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 % p/v de glicerol, (b) aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % p/v de metionina, (c) aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2 % p/v de monotioglicerol, (d) EDTA aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM, (e) aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 % p/v de ácido ascórbico, (f) 0,003 % a aproximadamente 0,02 % p/v de polisorbato 80, (g) 0,001 % a aproximadamente 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 cinc; o (n) combinaciones de los mismos.

En algunos casos, la concentración de uno o más compuestos de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos proporcionada en una composición farmacéutica es inferior a aproximadamente: 100 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,09 %, 0,08 %, 0,07 %, 0,06 %, 0,05 %, 0,04 %, 0,03 %, 0,02 %, 0,01 %, 0,009 %, 0,008 %, 0,007 %, 0,006 %, 0,005 %, 0,004 %, 0,003 %, 0,002 %, 0,001 %, 0,0009 %, 0,0008 %, 0,0007 %, 0,0006 %, 0,0005 %, 0,0004 %, 0,0003 %, 0,0002 % o 0,0001 % p/p, p/v o v/v.

En algunos casos, la concentración de uno o más compuestos de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos proporcionada en una composición farmacéutica es superior a aproximadamente: 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 19,75 %, 19,50 %, 19,25 %, 19 %, 18,75 %, 18,50 %, 18,25 %, 18 %, 17,75 %, 17,50 %, 17,25 %, 17 %, 16,75 %, 16,50 %, 16,25 %, 16 %, 15,75 %, 15,50 %, 15,25 %, 15 %, 14,75 %, 14,50 %, 14,25 %, 14 %, 13,75 %, 13,50 %, 13,25 %, 13 %, 12,75 %, 12,50 %, 12,25 %, 12 %, 11,75 %, 11,50 %, 11,25 %, 11 %, 10,75 %, 10,50 %, 10,25 %, 10 %, 9,75 %, 9,50 %, 9,25 %, 9 %, 8,75 %, 8,50 %, 8,25 %, 8 %, 7,75 %, 7,50 %, 7,25 %, 7 %, 6,75 %, 6,50 %, 6,25 %, 6 %, 5,75 %, 5,50 %, 5,25 %, 5 %, 4,75 %, 4,50 %, 4,25 %, 4 %, 3,75 %, 3,50 %, 3,25 %, 3 %, 2,75 %, 2,50 %, 2,25 %, 2 %, 1,75 %, 1,50 %, 1,25 %, 1 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,09 %, 0,08 %, 0,07 %, 0,06 %, 0,05 %, 0,04 %, 0,03 %, 0,02 %, 0,01 %, 0,009 %, 0,008 %, 0,007 %, 0,006 %, 0,005 %, 0,004 %, 0,003 %, 0,002 %, 0,001 %, 0,0009 %, 0,0008 %, 0,0007 %, 0,0006 %, 0,0005 %, 0,0004 %, 0,0003 %, 0,0002 %, o 0,0001 % p/p, p/v o v/v.

En algunos casos, la concentración de uno o más compuestos de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos está en el intervalo desde aproximadamente 0,0001 % hasta aproximadamente 50 %, aproximadamente 0,001 % hasta aproximadamente 40 %, aproximadamente 0,01 % hasta aproximadamente 30 %, aproximadamente 0,02 % hasta aproximadamente 29 %, aproximadamente 0,03 % hasta aproximadamente 28 %, aproximadamente 0,04 % hasta aproximadamente 27 %, aproximadamente 0,05 % hasta aproximadamente 26 %, aproximadamente 0,06 % hasta aproximadamente 25 %, aproximadamente 0,07 % hasta aproximadamente 24 %, aproximadamente 0,08 % hasta aproximadamente 23 %, aproximadamente 0,09 % hasta aproximadamente 22 %, aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 21 %, aproximadamente 0,2 % hasta aproximadamente 20 %, aproximadamente 0,3 % hasta aproximadamente 19 %, aproximadamente 0,4 % hasta aproximadamente 18 %, aproximadamente 0,5 % hasta aproximadamente 17 %, aproximadamente 0,6 % hasta aproximadamente 16 %, aproximadamente 0,7 % hasta aproximadamente 15 %, aproximadamente 0,8 % hasta aproximadamente 14 %, aproximadamente 0,9 % hasta aproximadamente 12 %, aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 10 % p/p, p/v o v/v.

En algunos casos, la concentración de uno o más compuestos de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos está en el intervalo desde aproximadamente 0,001 % hasta aproximadamente 10 %, aproximadamente 0,01 % hasta aproximadamente 5 %, aproximadamente 0,02 % hasta aproximadamente 4,5 %, aproximadamente 0,03 % hasta aproximadamente 4 %, aproximadamente 0,04 % hasta aproximadamente 3,5 %, aproximadamente 0,05 % hasta aproximadamente 3 %, aproximadamente 0,06 % hasta aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 0,07 % hasta aproximadamente 2 %, aproximadamente 0,08 % hasta aproximadamente 1,5 %, aproximadamente 0,09 % hasta aproximadamente 1 %, aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 0,9 % p/p, p/v o v/v.

En algunos casos, la cantidad de uno o más compuestos de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos es igual o inferior a aproximadamente: 10 g, 9,5 g, 9,0 g, 8,5 g, 8,0 g, 7,5 g, 7,0 g, 6,5 g, 6,0 g, 5,5 g, 5,0 g, 4,5 g, 4,0 g, 3,5 g, 3,0 g, 2,5 g, 2,0 g, 1,5 g, 1,0 g, 0,95 g, 0,9 g, 0,85 g, 0,8 g, 0,75 g, 0,7 g, 0,65 g, 0,6 g, 0,55 g, 0,5 g, 0,45 g, 0,4 g, 0,35 g, 0,3 g, 0,25 g, 0,2 g, 0,15 g, 0,1 g, 0,09 g, 0,08 g, 0,07 g, 0,06 g, 0,05 g, 0,04 g, 0,03 g, 0,02 g, 0,01 g, 0,009 g, 0,008 g, 0,007 g, 0,006 g, 0,005 g, 0,004 g, 0,003 g, 0,002 g, 0,001 g, 0,0009 g, 0,0008 g, 0,0007 g, 0,0006 g, 0,0005 g, 0,0004 g, 0,0003 g, 0,0002 g o 0,0001 g.

En algunos casos, la cantidad de uno o más compuestos de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos es superior a aproximadamente: 0,0001 g, 0,0002 g, 0,0003 g, 0,0004 g, 0,0005 g, 0,0006 g, 0,0007 g, 0,0008 g, 0,0009 g, 0,001 g, 0,0015 g, 0,002 g, 0,0025 g, 0,003 g, 0,0035 g, 0,004 g, 0,0045 g, 0,005 g, 0,0055 g, 0,006 g, 0,0065 g, 0,007 g, 0,0075 g, 0,008 g, 0,0085 g, 0,009 g, 0,0095 g, 0,01 g, 0,015 g, 0,02 g, 0,025 g, 0,03 g, 0,035 g, 0,04 g, 0,045 g, 0,05 g, 0,055 g, 0,06 g, 0,065 g, 0,07 g, 0,075 g, 0,08 g, 0,085 g, 0,09 g, 0,095 g, 0,1 g, 0,15 g, 0,2 g, 0,25 g, 0,3 g, 0,35 g, 0,4 g, 0,45 g, 0,5 g, 0,55 g, 0,6 g, 0,65 g, 0,7 g, 0,75 g, 0,8 g, 0,85 g, 0,9 g, 0,95 g, 1 g, 1,5 g, 2 g, 2,5 g, 3 g, 3,5 g, 4 g, 4,5 g, 5 g, 5,5 g, 6 g, 6,5 g, 7 g, 7,5 g, 8 g, 8,5 g, 9 g, 9,5 g o 10 g.

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

#### Kits/artículos de fabricación

Para su uso en las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento, también se proporcionan kits y artículos de fabricación. En algunos casos, dichos kits comprenden un vehículo, envoltorio o envase que está compartimentalizado para recibir uno o más envases tales como viales, tubos, y similares, comprendiendo cada uno del (de los) envase(s) uno de los elementos separados que se van a usar en un método descrito en el presente documento. Los envases adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas y tubos de ensayo. Los envases se forman de varios materiales, tales como vidrio o plástico.

Los artículos de fabricación proporcionados en el presente documento contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para su uso en el envasado de productos farmacéuticos incluyen los encontrados en, por ejemplo, las patentes de EE. UU. N.º 5.323.907, 5.052.558 y 5.033.252. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéutico incluyen, pero no se limitan a, envases alveolados, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, envases, jeringas, botellas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y modo de administración y tratamiento previsto. Por ejemplo, el (los) envase(s) incluyen uno o más compuestos de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente como se desvela en el presente documento. El (Los) envase(s) tienen opcionalmente un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el envase es una bolsa de disolución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Dichos kits comprenden opcionalmente un compuesto con una descripción identificadora o etiqueta o instrucciones referentes a su uso en los métodos descritos en el presente documento.

Por ejemplo, un kit incluye normalmente uno o más envases adicionales, cada uno con uno o más de diversos materiales (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada, y/o dispositivos) deseables desde un punto de vista comercial y de usuario para el uso de un compuesto descrito en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de dichos materiales incluyen, pero no se limitan a, tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; vehículo, envoltorio, envase, etiquetas de viales y/o tubos que enumeran el contenido y/o instrucciones para su uso, y prospectos con instrucciones para su uso. Normalmente también se incluirá un conjunto de instrucciones. Una etiqueta está opcionalmente sobre o asociada al recipiente. Por ejemplo, una etiqueta está sobre un recipiente cuando las letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta están unidos, moldeados o grabados en el propio recipiente, una etiqueta está asociada con un recipiente cuando está presente dentro de un receptáculo o soporte que también contiene el recipiente, por ejemplo, como un prospecto. Además, una etiqueta se usa para indicar que el contenido se va a usar para una aplicación terapéutica específica. Además, la etiqueta indica indicaciones para el uso del contenido, tal como en los métodos descritos en el presente documento. En ciertos casos, la composición farmacéutica se presenta en un paquete o dispositivo dispensador que contiene una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento. El paquete contiene, por ejemplo, lámina metálica o de plástico, tal como un envase alveolado. O, el paquete o dispositivo dispensador va acompañado de instrucciones para administración. O, el paquete o dispensador va acompañado de una nota asociada al envase en la forma escrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, nota que refleja la autorización por la agencia de la forma del fármaco para administración humana o veterinaria. Dicha nota, por ejemplo, es el etiquetado autorizado por la Administración Estadounidense de Medicamentos y Alimentos para medicamentos de venta con receta, o el prospecto autorizado. En algunos casos, las composiciones que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento formulado en un vehículo farmacéutico compatible se preparan, se disponen en un envase apropiado y se etiquetan para el tratamiento de una afección indicada.

#### Métodos

La presente divulgación proporciona un método de inhibición de la interacción de menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión de MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La inhibición de la interacción de menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión de MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) se puede evaluar y demostrar por una amplia variedad de formas conocidas en la técnica. Los ejemplos no limitantes incluyen la demostración de (a) una disminución en la unión de menina a una o más proteínas o fragmentos de proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión de MLL, una duplicación en tándem parcial de MLL, o un fragmento de péptido del mismo); (b) una disminución en la proliferación celular y/o viabilidad celular; (c) un aumento en la diferenciación celular; (d) una disminución en los niveles de dianas aguas abajo de MLL1, MLL2, una proteína de fusión de MLL y/o una duplicación en tándem parcial de MLL (por ejemplo, *Hoxa9*, *DLX2* y *Meis1*); y/o (e) disminución en el volumen del tumor y/o volumen de la tasa de crecimiento tumoral. Se pueden utilizar kits y ensayos comercialmente disponibles para determinar uno o más de los anteriores.

La divulgación también proporciona métodos de uso de los compuestos o las composiciones farmacéuticas de la

presente invención para tratar patologías, que incluyen, pero no se limitan a, afecciones implicadas por menina, MLL, MLL1, MLL2 y/o proteínas de fusión de MLL (por ejemplo, cáncer).

En algunos casos, se proporciona un método para el tratamiento del cáncer, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que comprenden un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo a un sujeto que lo necesita. En algunos casos, el cáncer está mediado por una proteína de fusión de MLL. En otros casos, el cáncer es leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de piel, o un tumor cerebral. En ciertos casos, el cáncer es leucemia.

En algunos casos, la divulgación proporciona un método de tratamiento de un trastorno en un sujeto que lo necesita, en donde el método comprende determinar si el sujeto tiene una proteína de fusión de MLL y si se determina que el sujeto tiene una proteína de fusión de MLL, entonces administrar al sujeto una dosis terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la divulgación o una sal, éster, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las proteínas de fusión de MLL también se han identificado en tumores malignos hematológicos (por ejemplo, cánceres que afectan a la sangre, la médula ósea y/o los ganglios linfáticos). Por consiguiente, ciertos casos se refieren a la administración de un compuesto de la divulgación a un paciente en necesidad de tratamiento de un tumor maligno hematológico. Dichos tumores malignos incluyen, pero no se limitan a, leucemias y linfomas. Por ejemplo, los compuestos presentemente desvelados se pueden usar para el tratamiento de enfermedades, tales como leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia monocítica aguda (AMoL), leucemia de células pilosas y/u otras leucemias. En otras realizaciones, los compuestos se pueden usar para el tratamiento de linfomas, tales como todos los subtipos de linfoma de Hodgkin o linfoma no hodgkiniano.

Se puede realizar la determinación de si un tumor o cáncer comprende una proteína de fusión de MLL evaluando la secuencia de nucleótidos que codifica la proteína de fusión de MLL, evaluando la secuencia de aminoácidos de la proteína de fusión de MLL, o evaluando las características de una supuesta proteína de fusión de MLL.

Los expertos en la técnica conocen métodos de detección de una secuencia de nucleótidos de la proteína de fusión de MLL. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a, ensayos de reacción en cadena de la polimerasa-polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP), ensayos de reacción en cadena de la polimerasa-polimorfismo de conformación de cadena simple (PCR-SSCP), ensayos de PCR en tiempo real, secuenciación por PCR, ensayos de amplificación por PCR específica de alelos mutantes (MASA), secuenciación directa, reacciones de extensión de cebadores, electroforesis, ensayos de ligación de oligonucleótidos, ensayos de hibridación, ensayos TaqMan, ensayos de genotipado de SNP, ensayos de fusión de alta resolución y análisis de micromatrices. En algunos casos, la proteína de fusión de MLL se identifica usando un método de secuenciación directa de regiones específicas (por ejemplo, exón 2 y/o exón 3) en el gen MLL o de componente de fusión, por ejemplo. Esta técnica identificará todas las posibles mutaciones en la región secuenciada.

Los expertos en la técnica conocen los métodos de detección de una proteína de fusión de MLL. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a, detección de una proteína de fusión de MLL usando un agente de unión (por ejemplo, un anticuerpo) específico para la proteína de fusión, electroforesis de proteínas y transferencia Western, y secuenciación directa de péptidos.

Los métodos de determinación de si un tumor o cáncer comprende una proteína de fusión de MLL pueden usar varias muestras. En algunos casos, la muestra se toma de un sujeto que tiene un tumor o cáncer. En algunos casos, la muestra se toma de un sujeto que tiene un cáncer o tumor. En algunos casos, la muestra es una muestra de tumor/cáncer recién recogida. En algunos casos, la muestra es una muestra de tumor/cáncer congelada. En algunos casos, la muestra es una muestra incorporada en parafina y fijada en formol. En algunos casos, la muestra se procesa dando un lisado celular. En algunos casos, la muestra se procesa dando ADN o ARN.

La divulgación también se refiere a un método de tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos casos, el método se refiere al tratamiento de cáncer, tal como leucemia mieloide aguda, cáncer en adolescentes, carcinoma adrenocortical infantil, cánceres relacionados con el SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi), cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, teratoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer óseo, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, teratoide atípico, tumores embrionarios, tumor de células germinativas, linfoma primario, cáncer de cuello uterino, cánceres infantiles, cordoma, tumores cardíacos, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, carcinoma ductal extrahepático *in situ* (DCIS), tumores embrionarios, cáncer del SNC, cáncer endometrial, ependimoma, cáncer de esófago, estesieneuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor extracraneal de células germinativas, tumor extragonadal de células germinativas, cáncer de ojo, histiocitoma fibroso de hueso, cáncer de la vejiga urinaria, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal

(GIST), tumor de células germinativas, tumor gestacional trofoblástico, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer de hígado, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de células de los islotes, tumores neuroendocrinos pancreáticos, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de labio y de la cavidad oral, cáncer de hígado, carcinoma lobular *in situ* (LCIS), cáncer de pulmón, linfoma, cáncer escamoso metastásico de cuello con primario desconocido, carcinoma de la línea media, cáncer de boca, múltiples síndromes de neoplasia endocrina, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, mieloma múltiple, carcinoma de células de merkel, mesotelioma maligno, histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, cáncer de las fosas nasales y senos paranasales, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no hodgkiniano, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de boca, cáncer de labio y de la cavidad oral, cáncer orofaríngeo, cáncer de ovario, cáncer pancreático, papilomatosis, paraganglioma, cáncer de los senos paranasales y de las fosas nasales, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer faríngeo, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de células de transición, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de estómago (gástrico), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejido blando, linfoma de linfocitos T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de la pelvis renal y uréter, tumor trofoblástico, cánceres poco usuales de la infancia, cáncer uretral, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar o cáncer inducido por virus. En algunos casos, el método se refiere al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso, tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)). En algunos casos, el método se refiere al tratamiento de leucemia, tumor maligno hematológico, cáncer de tumor sólido, cáncer de próstata (por ejemplo, cáncer de próstata resistente a la castración), cáncer de mama, sarcoma de Ewing, sarcoma óseo, sarcoma óseo primario, leucemia prolinfocítica de linfocitos T, glioblastoma, cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular) o diabetes. En algunos casos, la leucemia comprende AML, ALL, leucemia de linaje mixto o leucemias con duplicaciones parciales en tándem de MLL.

En ciertos casos particulares, la divulgación se refiere a métodos para el tratamiento de cánceres de pulmón, los métodos comprenden administrar una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos anteriormente descritos (o una composición farmacéutica que los comprende) a un sujeto en necesidad de los mismos. En ciertos casos, el cáncer de pulmón es un carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), por ejemplo, adenocarcinoma, carcinoma de pulmón de células escamosas o carcinoma de pulmón de células grandes. En otros casos, el cáncer de pulmón es un carcinoma de pulmón de células pequeñas. Otros cánceres de pulmón tratables con los compuestos desvelados incluyen, pero no se limitan a, tumores glandulares, tumores carcinoides y carcinomas indiferenciados.

Los sujetos que se pueden tratar con los compuestos de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, tautómero, estereoisómero, isotópologo, hidrato o derivado de los compuestos, según los métodos de la presente divulgación, incluyen, por ejemplo, a los sujetos que han sido diagnosticados con leucemia mielóide aguda, leucemia mielóide aguda, cáncer en adolescentes, carcinoma adrenocortical infantil, cánceres relacionados con el SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi), cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, teratoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer óseo, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, teratoide atípico, tumores embrionarios, tumor de células germinativas, linfoma primario, cáncer de cuello uterino, cánceres infantiles, cordoma, tumores cardíacos, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, carcinoma ductal extrahepático *in situ* (DCIS), tumores embrionarios, cáncer del SNC, cáncer endometrial, ependimoma, cáncer de esófago, estesioblastoma, sarcoma de Ewing, tumor extracraneal de células germinativas, tumor extragonadal de células germinativas, cáncer de ojo, histiocitoma fibroso de hueso, cáncer de vejiga urinaria, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células germinativas, tumor gestacional trofoblástico, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer de hígado, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de células de los islotes, tumores neuroendocrinos pancreáticos, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de labio y de la cavidad oral, cáncer de hígado, carcinoma lobular *in situ* (LCIS), cáncer de pulmón, linfoma, cáncer escamoso metastásico de cuello con primario desconocido, carcinoma de la línea media, cáncer de boca, múltiples síndromes de neoplasia endocrina, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, mieloma múltiple, carcinoma de células de merkel, mesotelioma maligno, histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, cáncer de las fosas nasales y senos paranasales, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer nasofaríngeo, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de boca, cáncer de labio y de la cavidad oral, cáncer orofaríngeo, cáncer de ovario, cáncer pancreático, papilomatosis, paraganglioma, cáncer de los senos paranasales y de las fosas nasales, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer faríngeo, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central (CNS), cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de células de transición, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de estómago (gástrico), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejido blando, linfoma de linfocitos T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de la pelvis renal y uréter, tumor trofoblástico, cánceres poco usuales de la infancia, cáncer uretral, sarcoma uterino,

cáncer vaginal, cáncer vulvar, cáncer inducido por virus, leucemia, tumor maligno hematológico, cáncer de tumor sólido, cáncer de próstata, cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de mama, sarcoma de Ewing, sarcoma óseo, sarcoma óseo primario, leucemia prolinfocítica de linfocitos T, glioma, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, cáncer de hígado o diabetes. En algunos casos, los sujetos que se tratan con los compuestos de la invención incluyen sujetos que han sido diagnosticados con un trastorno hiperproliferativo no canceroso, tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

La divulgación proporciona además métodos de modulación de la interacción de menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión de MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) poniendo en contacto la menina con una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. La modulación puede ser inhibiendo o activando la actividad de la proteína menina, uno o más de sus componentes de unión, y/o una o más de las dianas aguas abajo de la menina o uno o más de sus componentes de unión. En algunos casos, la divulgación proporciona métodos de inhibición de la interacción de menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión de MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) poniendo en contacto la menina con una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En algunos casos, la divulgación proporciona métodos de inhibición de la interacción de menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión de MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) poniendo en contacto una célula, tejido u órgano que expresa menina, MLL1, MLL2, una proteína de fusión de MLL y/o una duplicación en tándem parcial de MLL. En algunos casos, la divulgación proporciona métodos de inhibición de la actividad de proteína en un sujeto que incluyen, pero no se limita a, roedores y mamífero (por ejemplo, ser humano) administrando al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En algunos casos, el porcentaje de modulación supera el 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %. En algunos casos, el porcentaje de inhibición supera el 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %.

En algunos casos, la divulgación proporciona métodos de inhibición de la interacción de menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión de MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) en una célula poniendo en contacto la célula con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la interacción de menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión de MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) en la célula. En algunos casos, la divulgación proporciona métodos de inhibición de la interacción de menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión de MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) en un tejido poniendo en contacto el tejido con una cantidad de un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo suficientes para inhibir la interacción de menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión de MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) en el tejido. En algunos casos, la divulgación proporciona métodos de inhibición de la interacción de menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión de MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) en un organismo poniendo en contacto el organismo con una cantidad de un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo suficientes para inhibir la interacción de menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión de MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) en el organismo. En algunos casos, la divulgación proporciona métodos de inhibición de la interacción de menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión de MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) en un animal poniendo en contacto el animal con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la interacción de menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión de MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) en el animal. En algunos casos, la divulgación proporciona métodos de inhibición de la interacción de menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión de MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) en un mamífero poniendo en contacto el mamífero con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la interacción de menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión de MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) en el mamífero. En algunos casos, la divulgación proporciona métodos de inhibición de la interacción de menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión de MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) en un humano poniendo en contacto el ser humano con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la interacción de menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión de MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) en el ser humano. La presente divulgación proporciona métodos de tratamiento de una enfermedad mediada por la interacción de menina y una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión de MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento.

La divulgación proporciona además métodos de estabilización de menina, que comprenden poner en contacto la menina con un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En algunos casos, la etapa de poner en contacto comprende poner en contacto la menina con una cantidad del compuesto suficiente para estabilizar la menina. En algunos casos, la etapa de poner en contacto tiene lugar *in vivo*. En algunos casos, la etapa de poner en contacto tiene lugar *in vitro*. En algunos casos, la etapa de poner en contacto tiene lugar en una célula.

La divulgación también proporciona métodos de tratamiento de un trastorno mediado por la interacción de menina

con una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión de MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL) administrando a un sujeto en necesidad de los mismos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 La divulgación proporciona además métodos de tratamiento de un trastorno mediado por transposición cromosómica en el cromosoma 11q23 en un sujeto que lo necesita administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 La divulgación también proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad o afección administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo a un sujeto que padece la enfermedad o afección.

15 La divulgación proporciona además métodos para el tratamiento de una enfermedad o afección administrando un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo a un sujeto que padece la enfermedad o afección, en donde el compuesto se une a menina e inhibe la interacción de menina con una o más proteínas (por ejemplo, MLL1, MLL2, una proteína de fusión de MLL o una duplicación en tándem parcial de MLL).

20 La presente divulgación también proporciona métodos para terapias de combinación en las que un agente conocido por modular otras vías, u otros componentes de la misma vía, o incluso conjuntos solapados de enzimas diana, se usa en combinación con un compuesto de la divulgación o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En un aspecto, dicha terapia incluye, pero no se limita a, la combinación de uno o más compuestos de la invención con agentes quimioterapéuticos, anticuerpos terapéuticos y tratamiento con radiación, para proporcionar un efecto terapéutico sinérgico o aditivo.

25 Donde se desee, los compuestos o la composición farmacéutica de la presente invención se pueden usar en combinación con inhibidores de Notch y/o inhibidores de c-Myb. Donde se desee, los compuestos o la composición farmacéutica de la presente invención se pueden usar en combinación con inhibidores de MLL-WDR5 y/o inhibidores de Dot11.

30 Actualmente se conocen en la técnica muchos quimioterapéuticos y se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención. En algunas realizaciones, el quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos.

35 Los ejemplos no limitantes son agentes quimioterapéuticos, agentes citotóxicos y moléculas pequeñas no peptídicas, tales como Gleevec® (mesilato de imatinib), Velcade® (bortezomib), Casodex (bicalutamida), Iressa® (gefitinib) y adriamicina, así como un hospedador de agentes quimioterapéuticos. Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes, tales como tiotepa y ciclosfosfamida (CYTOXANTM); sulfonatos de alquilo, tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas, tales como benzodopa, carbocuaona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolmelamina; mostazas nitrogenadas, tales como clorambucilo, clornafazina, clofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas, tales como cardemustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos, tales como aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, CasodexTM, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos, tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico, tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina, tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina, tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxilfluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona; antiadrenales, tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reponedores de ácido fólico, tales como ácido frolínico; aceglatona; aldofosfamida glucósido; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfomitina; acetato de eliptinio; etoglucid; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSK.RTM.; razoxano; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo, paclitaxel (TAXOLTM, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) y docetaxel (TAXOTERETM, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. También se incluyen como acondicionadores celulares quimioterapéuticos adecuados agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción de hormonas sobre tumores, tales como antiestrógenos que incluyen, por ejemplo, tamoxifeno, (NolvadexTM), raloxifeno, 4(5)-

imidazoles inhibidores de la aromataasa, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona y toremifeno (Fareston); y antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino, tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; camptotecina-11 (CPT-11); inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO). Donde se desee, los compuestos o la composición farmacéutica de la presente invención se pueden usar en combinación con fármacos antineoplásicos comúnmente recetados, tales como Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, abagovomab, acridina carboxamida, adecatumumab, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina, alfaradina, alvocidib, 3-aminopiridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona, amonafida, antracenodiona, inmunotoxinas anti-CD22, antineoplásico, hierbas antitumorogénicas, apazicuona, atiprimod, azatioprina, belotecán, bendamustina, BIBW 2992, biricodar, brostalicina, briostatina, butionina sulfoximina, CBV (quimioterapia), camenteculina, antineoplásicos no específicos del ciclo celular, ácido dicloroacético, discodermolida, elsamitrucina, enocitabina, epotilona, eribulina, everolimus, exatecán, exisulind, ferruginol, forodesina, fosfestrol, ciclo de quimioterapia ICE, IT-101, imexón, imiquimod, indolocarbazol, irofulven, laniquidar, larotaxel, lenalidomida, lucantona, lurtotecán, mafosfamida, mitozolomida, nafoxidina, nedaplatino, olaparib, ortataxel, PAC-1, papaya, pixantrona, inhibidor del proteasoma, rebecamicina, resiquimod, rubitecán, SN-38, salinosporamida A, sapacitabina, Stanford V, swainsonina, talaporfina, tariquidar, tegafur-uracilo, temodar, tesetaxel, tetranitrato de triplatino, tris(2-cloroetil)amina, troxacitabina, uramustina, vadimezan, vinflunina, ZD6126 o zosuquidar.

La presente divulgación se refiere además a un método de uso de los compuestos de la divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento, en combinación con radioterapia, para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas de administración de radioterapia son conocidas en la técnica, y estas técnicas se pueden usar en la terapia de combinación descrita en el presente documento. La administración del compuesto de la invención en esta terapia de combinación se puede determinar como se describe en el presente documento.

La radioterapia se puede administrar mediante uno de varios métodos, o una combinación de métodos, que incluyen sin limitación terapia de haces externos, radioterapia interna, radiación de implantes, radiocirugía estereotáctica, radioterapia sistémica, radioterapia y braquiterapia intersticial permanente o temporal. El término "braquiterapia", como se usa en el presente documento, se refiere a la radioterapia suministrada por un material radiactivo espacialmente confinado insertado en el cuerpo en o cerca de un tumor u otro sitio de enfermedad de tejido proliferativo. El término está previsto sin limitación para incluir la exposición a isótopos radiactivos (por ejemplo, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 e isótopos radiactivos de Lu). Las fuentes de radiación adecuadas para su uso como un acondicionador celular de la presente invención incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no limitante, la fuente de radiación puede ser un radionúclido, tal como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 como una fuente sólida, I-125 como una fuente sólida, u otros radionúclidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material radiactivo también puede ser un líquido preparado a partir de cualquier disolución de radionúclidos, por ejemplo, una disolución de I-125 o I-131, o un líquido radiactivo que se puede producir usando una suspensión de un líquido adecuado que contiene partículas pequeñas de radionúclidos sólidos, tales como Au-198, Y-90. Además, el (los) radionúclido(s) pueden estar incorporados en un gel o microesferas radiactivas.

Los compuestos o las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden usar en combinación con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes antiangiogénesis, inhibidores de la transducción de señales, agentes antiproliferativos, inhibidores de la glicólisis o inhibidores de la autofagia.

Se pueden usar agentes antiangiogénesis, tales como los inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa 2 de la matriz), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa 9 de la matriz) e inhibidores de la COX-11 (ciclooxigenasa 11), junto con un compuesto de la invención y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Los agentes antiangiogénesis incluyen, por ejemplo, rapamicina, temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001), sorafenib, sunitinib y bevacizumab. Los ejemplos de inhibidores de la COX-II útiles incluyen CELEBREXTM (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Los ejemplos de inhibidores de la metaloproteinasa de la matriz útiles se describen en el documento de patente WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), documento de patente WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), solicitud de patente europea N.º 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), solicitud de patente europea N.º 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), documento de patente WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), documento de patente WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), documento de patente WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), documento de patente WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), documento de patente WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), documento de patente WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), publicación de patente europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), publicación de patente europea 931.788 (publicada el 28 de julio de 1999), documento de patente WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), documento de patente WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), documento de patente WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), documento de patente WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), solicitud internacional PCT N.º PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), solicitud de patente europea N.º 99302232.1

(presentada el 25 de marzo de 1999), solicitud de patente de Gran Bretaña N.º 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), solicitud provisional de Estados Unidos N.º 60/148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), patente de Estados Unidos 5.863.949 (concedida el 26 de enero de 1999), patente de Estados Unidos 5.861.510 (concedida el 19 de enero de 1999) y la publicación de patente europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997). Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son los que tienen poca o ninguna actividad inhibitoria de MMP-1. Más preferidos son los que inhiben selectivamente MMP-2 y/o AMP-9 con respecto a las otras metaloproteinasas de matriz (por ejemplo, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13). Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en la invención son AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830.

Los inhibidores de la autofagia incluyen, pero no se limitan a cloroquina, 3-metiladenina, hidroxiclороquina (Plaquenil™), bafilomicina A1, 5-amino-4-imidazol carboxamida ribósido (AICAR), ácido okadaico, toxinas de algas inhibitorias de la autofagia que inhiben las fosfatasa de proteína de tipo 2A o tipo 1, análogos de cAMP y fármacos que elevan los niveles de cAMP, tales como adenosina, LY204002, N6-mercaptapurina ribósido y vinblastina. Además, también se puede usar el ARN antisentido o ARNip que inhibe la expresión de proteínas que incluyen, pero no se limitan a, ATG5 (que participan en la autofagia).

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se formulan o administran juntos con barreras tisulares líquidas o sólidas también conocidas como lubricantes. Los ejemplos de barreras tisulares incluyen, pero no se limitan a, polisacáridos, poliglicanos, seprafilm, interceed y ácido hialurónico.

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

Otros agentes terapéuticos a modo de ejemplo útiles para una terapia de combinación incluyen, pero no se limitan a, agentes como se ha descrito anteriormente, radioterapia, antagonistas de hormona, hormonas y sus factores de liberación, fármacos tiroideos y antitiroideos, estrógenos y progestinas, andrógenos, hormona adrenocorticotrópica; esteroides adrenocorticales y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y acciones de hormonas adrenocorticales, insulina, agentes hipoglucémicos orales y la farmacología del páncreas endocrino, agentes que afectan la calcificación y el recambio óseo: calcio, fosfato, hormona paratiroidea, vitamina D, calcitonina, vitaminas tales como vitaminas solubles en agua, complejo de vitamina B, ácido ascórbico, vitaminas liposolubles, vitaminas A, K y E, factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas, agonistas y antagonistas de los receptores muscarínicos; agentes anticolinesterasa; agentes que actúan en la unión neuromuscular y/o ganglios autónomos; catecolaminas, fármacos simpatomiméticos y agonistas o antagonistas de receptores adrenérgicos; y agonistas y antagonistas de receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina).

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

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



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

Los ejemplos de anticuerpos terapéuticos que se pueden combinar con un compuesto de la invención incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos anti-receptor tirosina cinasa (cetuximab, panitumumab, trastuzumab), anticuerpos anti-CD20 (rituximab, tositumomab) y otros anticuerpos, tales como alemtuzumab, bevacizumab y gemtuzumab.

Además, los agentes terapéuticos usados para la inmunomodulación, tales como inmunomoduladores, inmunosupresores, tolerógenos e inmunoestimulantes se contemplan por los métodos en el presente documento. Además, los agentes terapéuticos que actúan sobre la sangre y los órganos formadores de sangre, agentes hematopoyéticos, factores de crecimiento, minerales y vitaminas, fármacos anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios.

Para tratar carcinoma renal, se puede combinar un compuesto de la presente invención con sorafenib y/o avastina. Para tratar un trastorno endometrial, se puede combinar un compuesto de la presente invención con doxorubicina, taxotere (Taxol) y/o cisplatino (Carboplatin). Para tratar cáncer de ovario, se puede combinar un compuesto de la presente invención con cisplatino (Carboplatin), taxotere, doxorubicina, topotecán y/o tamoxifeno. Para tratar cáncer de mama, se puede combinar un compuesto de la presente invención con taxotere (Taxol), gemcitabina (capecitabina), tamoxifeno, letrozol, Tarceva, lapatinib, PD0325901, avastina, herceptin, OSI-906 y/o OSI-930. Para tratar cáncer de pulmón, se puede combinar un compuesto de la presente invención con taxotere (Taxol), gemcitabina, cisplatino, pemetrexed, Tarceva, PD0325901 y/o avastina.

Los agentes terapéuticos adicionales que se pueden combinar con un compuesto de la invención se encuentran en Goodman y Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics", décima edición editada por Hardman, Limbird y Gilman, o el vademécum.

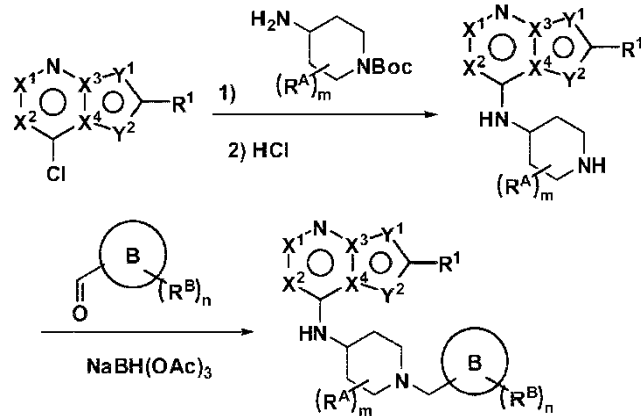
Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar en combinación con los agentes desvelados en el presente documento u otros agentes adecuados, dependiendo de la afección que esté tratándose. Por tanto, en algunos casos, el uno o más compuestos de la invención se coadministrarán con otros agentes, como se ha descrito anteriormente. Cuando se usa en terapia de combinación, los compuestos descritos en el presente documento se administran con el segundo agente simultáneamente o por separado. Esta administración en combinación puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma farmacéutica, la administración simultánea en formas farmacéuticas separadas y la administración separada. Es decir, un compuesto descrito en el presente documento y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se pueden formular juntos en la misma forma farmacéutica y administrar simultáneamente. Alternativamente, se pueden administrar simultáneamente un compuesto de la invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente, en donde ambos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, un compuesto de la presente invención se puede administrar precisamente seguido por y cualquiera de los agentes descritos anteriormente, o viceversa. En algunos casos del protocolo de administración separada, un compuesto de la invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se administran separados algunos minutos, o separados algunas horas, o separados algunos días.

Los ejemplos y las preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican aún más los compuestos de la presente invención y los métodos de preparación de dichos compuestos. Se debe entender que el alcance de la presente invención no está limitado en modo alguno por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos, y en toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, moléculas con un único centro quiral, a menos que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica. Las moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica de diaestereómeros. Los enantiómeros individuales/diaestereómeros se pueden obtener por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

## Ejemplos

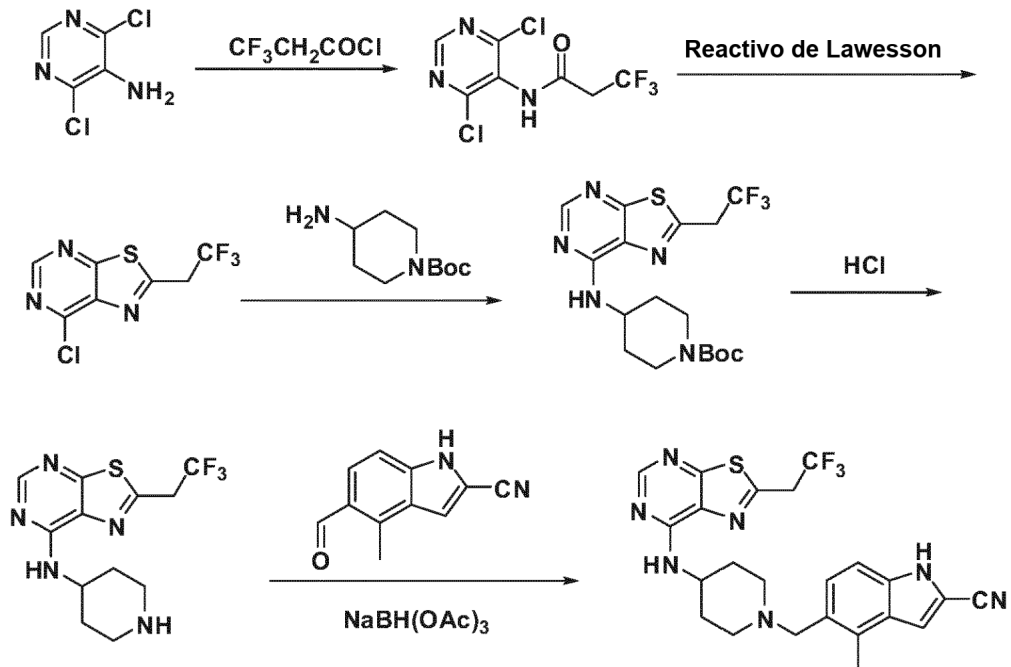
### Ejemplos no limitantes de la síntesis de compuestos

Síntesis de un compuesto de referencia de la fórmula I



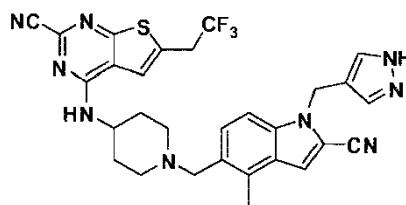
Síntesis de un compuesto de referencia de la fórmula I, compuesto 1-9

5

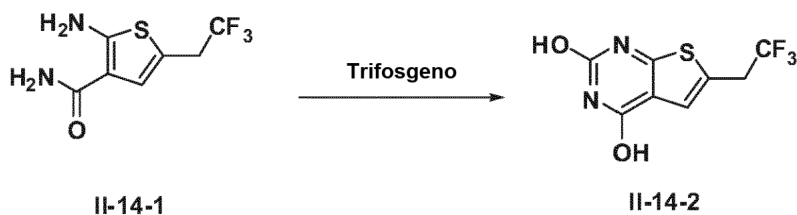
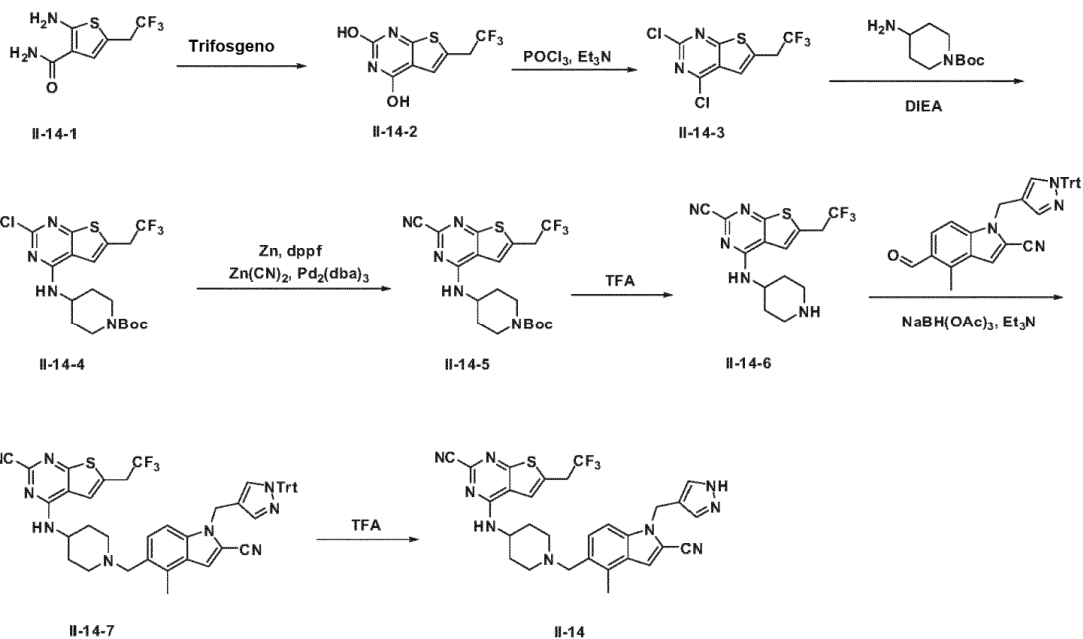


Vía de síntesis general: C

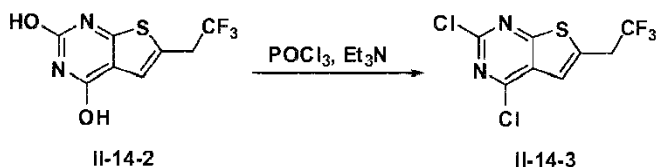
- 10 Se pueden sintetizar los compuestos que incluyen, pero no se limitan a, II-1, II-3, II-4, II-7, II-10, II-11, II-14, II-15, II-16, II-17, II-18 y II-19 usando un procedimiento similar a la vía de síntesis general: C.



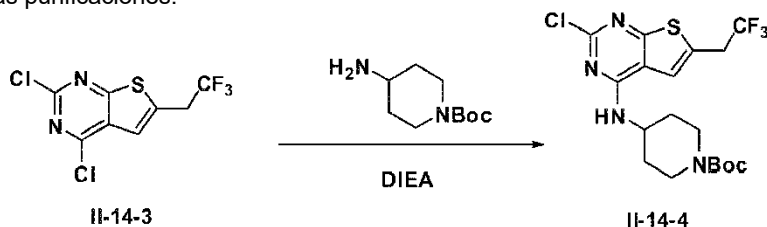
II-14



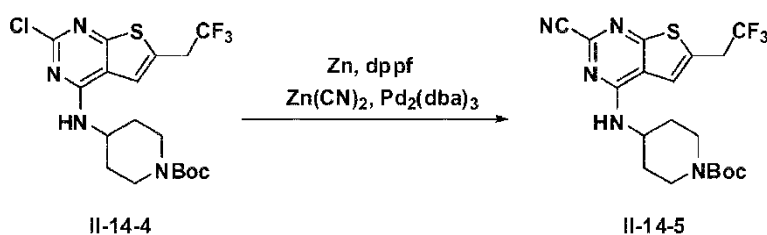
- 5 Se sometió a reflujo una disolución de **II-14-1** (2,24 g) y trifosgeno (1,80 g) en 50 ml de dioxano durante la noche. La mezcla de reacción se concentró dando **II-14-2** en bruto (3,0 g, 100 %), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.



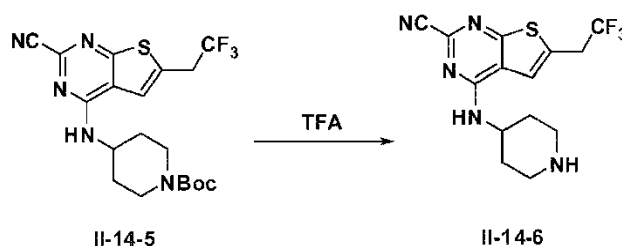
- 10 A una disolución de **II-14-2** en bruto (1,0 g) en  $\text{POCl}_3$  (25 ml) se añadió  $\text{PCl}_5$  (1,7 g). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con DCM antes de añadir lentamente agua con hielo. La mezcla se extrajo con DCM tres veces y la disolución orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, se secó y se concentró. Se usó **II-14-3** en bruto obtenido en la siguiente etapa sin más purificaciones.



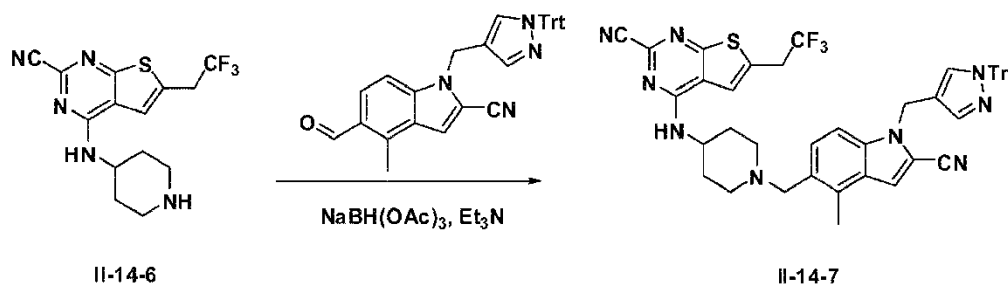
- 15 Se sometió a reflujo una disolución de **II-14-3** (750 mg), 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (680 mg) y DIEA (680 mg) en 20 ml de THF durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó y se concentró la disolución de extractos orgánicos combinados. El residuo se purificó por cromatografía (PE/EA = 5:1) dando **II-14-4** (500 mg, 42 %).
- 20



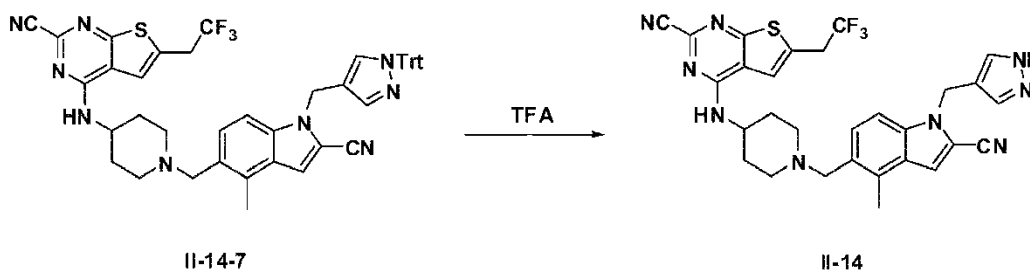
- 5 Se calentó una disolución de **II-14-4** (450 mg),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (80 mg), DPPF (100 mg),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (100 mg) y Zn (13 mg) en 20 ml de NMP hasta 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó y se concentró la disolución de extractos orgánicos combinados. El residuo se purificó por cromatografía (PE/EA = 3:1) dando **II-14-5** (200 mg, 45 %).



- 10 Se agitó una disolución de **II-14-5** (100 mg) en 6 ml de co-disolvente 1:1 de TFA/DCM a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiró el disolvente y el residuo se diluyó con  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ . Se concentró la mezcla obtenida dando 120 mg de **II-14-6** en bruto, que se usó sin más purificaciones.

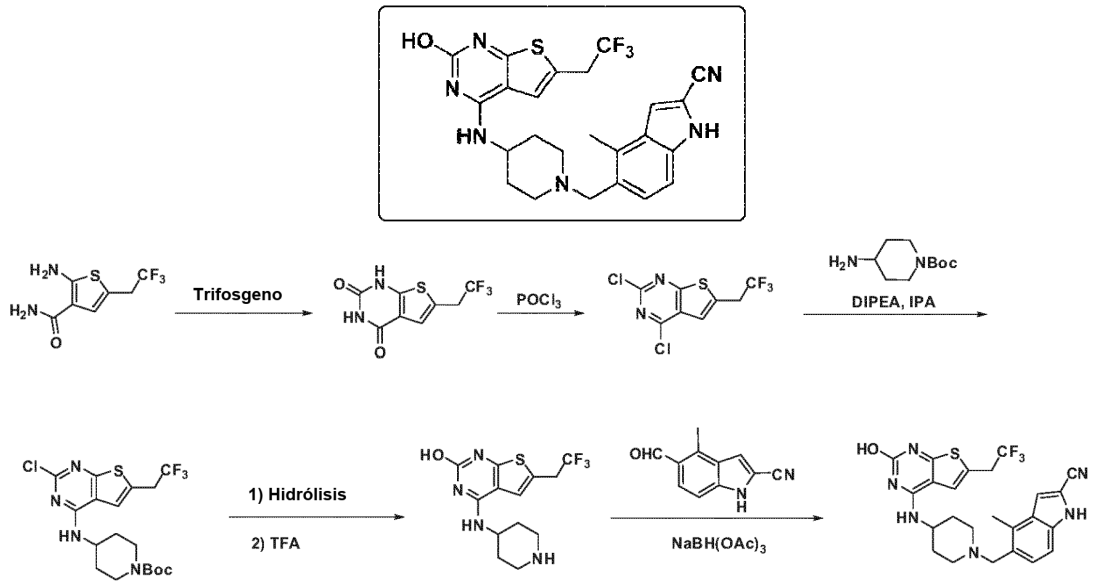


- 15 Se agitó una disolución de **II-14-6** en bruto (77 mg), 5-formil-4-metil-1-((1-tritil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-indol-2-carbonitrilo (137 mg),  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (290 mg) y TEA (140 mg) en 10 ml de DCM a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. La disolución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (DCM/MeOH = 50:1) dando **II-14-7** (60 mg, 32 %).

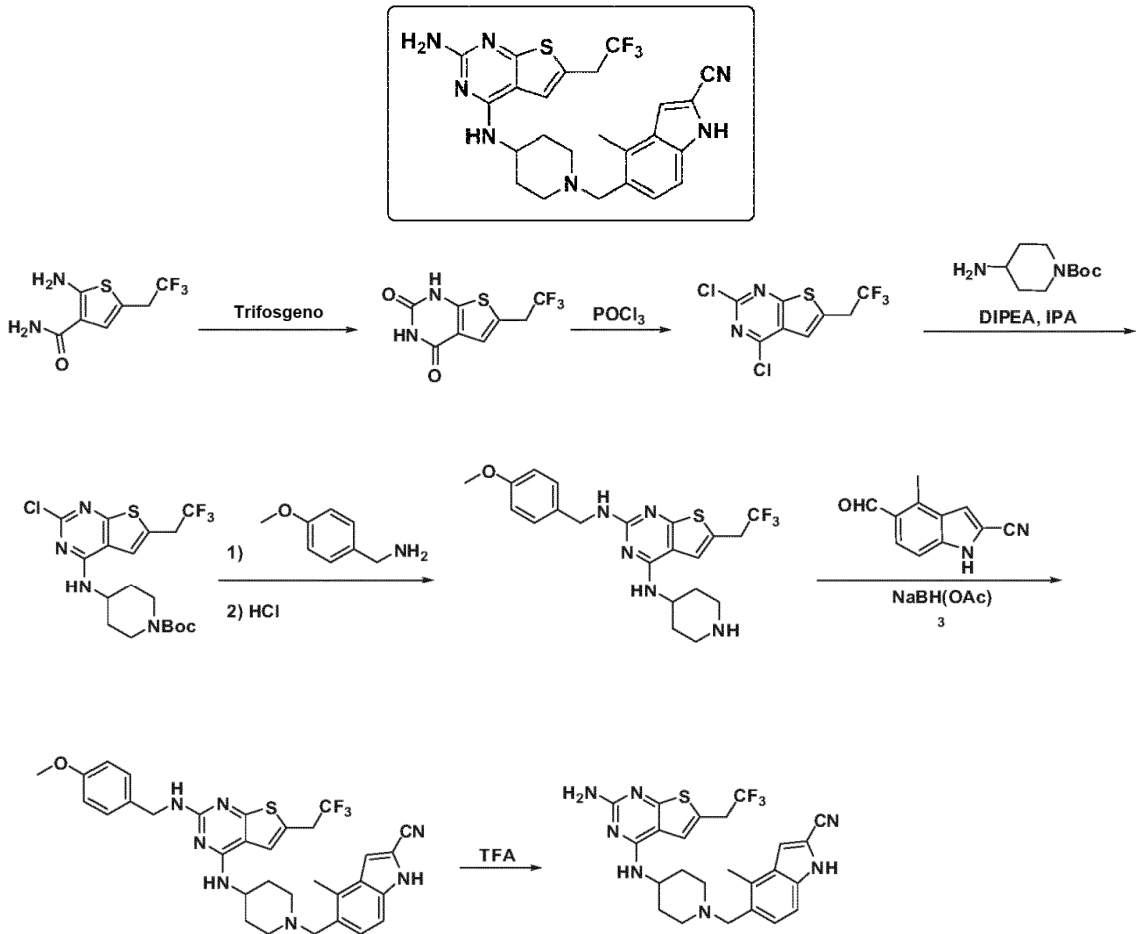


- 25 Se agitó una disolución de **II-14-7** (60 mg) en 6 ml de 1:1 de TFA/DCM a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiró el disolvente y el residuo se diluyó con  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ . Se concentró la mezcla obtenida y el residuo se purificó por cromatografía (DCM/MeOH = 20:1) dando **II-14** (25 mg, 59 %). **ESI-MS**  $m/z$ : 590 (M+H). **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO) 12,83 (s, 1H), 8,40 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,07 (m, 1 H), 3,55 (s, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,56 (m, 2H).

Síntesis de un compuesto de la fórmula II, compuesto II-1



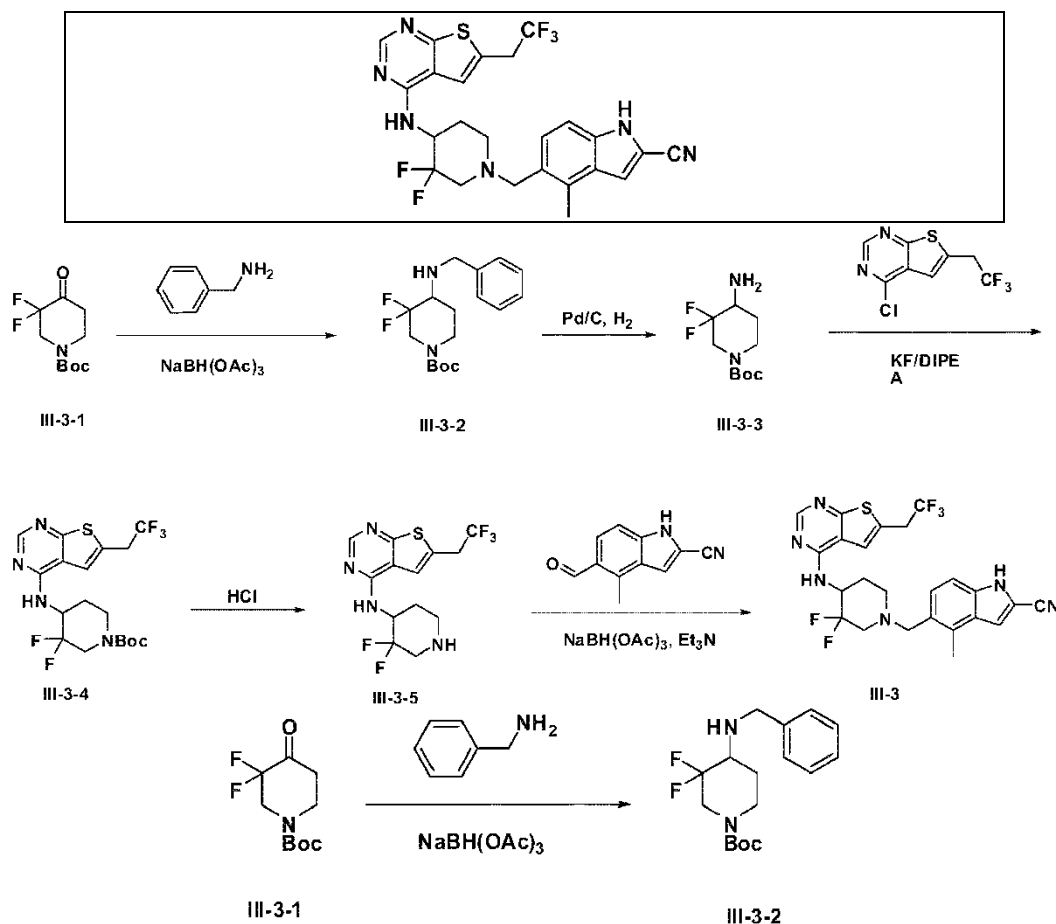
5 Síntesis de un compuesto de la fórmula II, compuesto II-3



Vía de síntesis general: B

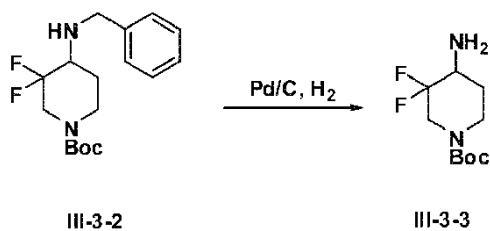
10 Se pueden sintetizar los compuestos que incluyen, pero no se limitan a, III-3, IV-2, IV-8, IV-9, V-13 y V-15 usando un procedimiento similar a la vía de síntesis general: B.

Síntesis de un compuesto de referencia de la fórmula III, compuesto de referencia III-3



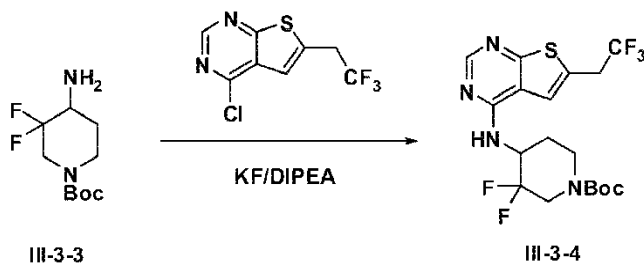
5 A una disolución de **III-3-1** (750 mg, 3,2 mmoles) en DCM (20 ml) se añadieron fenilmetanamina (440 mg, 4,1 mmoles) y  $\text{NaBH(OAc)}_3$  (298 mg, 15,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trató con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE/EA= 5:1) dando **III-3-2** (500 mg, rendimiento: 48 %) como un aceite incoloro. **ESI-MS**  $m/z$ : 327(M+H).

10



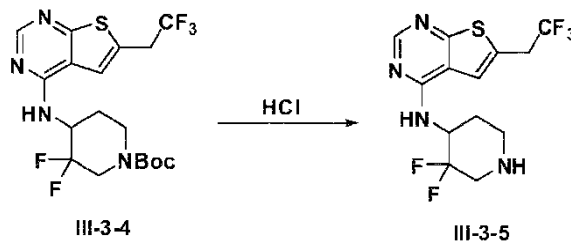
15

Se agitó una mezcla de **III-3-2** (500 mg, 1,53 mmoles) y Pd/C húmedo (10 %) en MeOH (10 ml) bajo atmósfera de  $\text{H}_2$  a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y la torta se lavó con MeOH y acetato de etilo. El filtrado se concentró dando **III-3-3** (334 mg, rendimiento: 92 %) como un aceite incoloro. **ESI-MS**  $m/z$ : 181 (M-56+H).



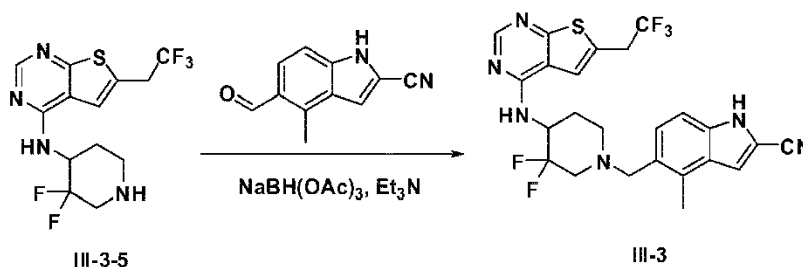
Una mezcla de **III-3-3** (360 mg, 1,42 mmoles), 4-amino-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (334 mg, 1,42 mmoles) en isopropanol (10 ml) se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE/EA = 2:1) dando **III-3-4** (110 mg, rendimiento: 17 %). **ESI-MS**  $m/z$ : 453 (M+H).

5



Se agitó la mezcla de **III-3-4** (110 mg, 0,24 mmoles), en HCl/MeOH (4 N) (10 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró dando 100 mg de clorhidrato de **III-3-5** en bruto como un sólido blanco. **ESI-MS**  $m/z$ : 353 (M+H).

10

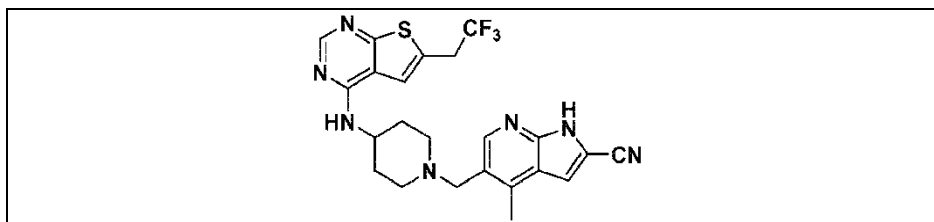


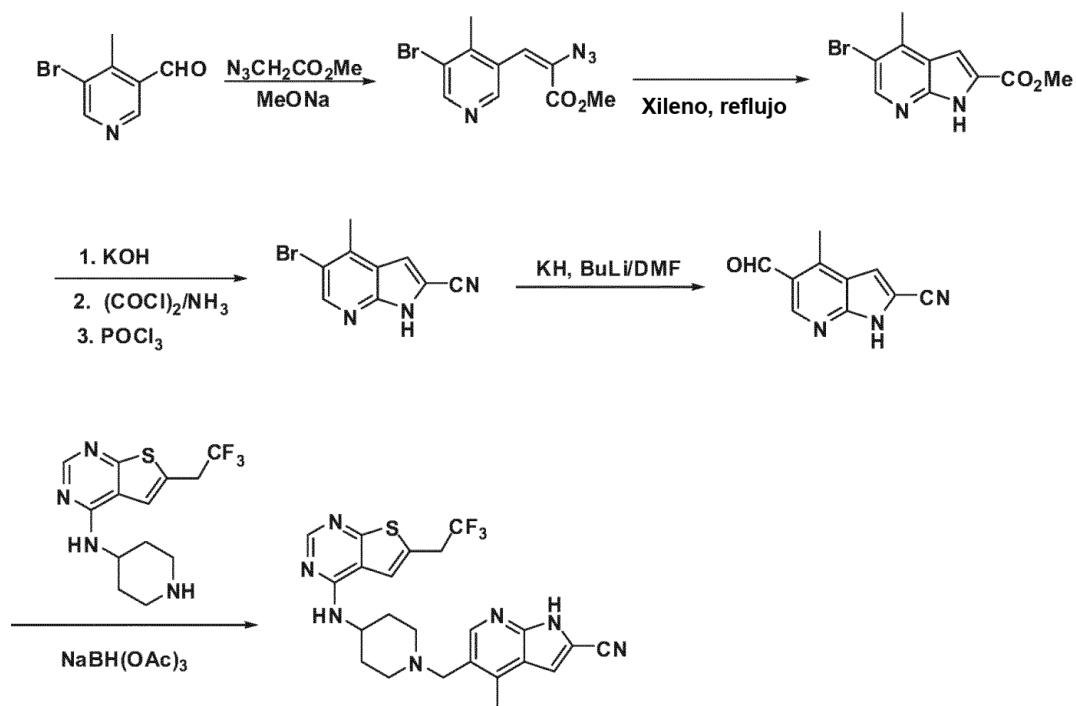
Se agitó una mezcla de clorhidrato de **III-3-5** en bruto (100 mg, 0,24 mmoles), 5-formil-4-metil-1H-indol-2-carbonitrilo (87 mg, 0,48 mmoles), TEA (0,20 ml, 1,44 mmoles), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (300 mg, 1,44 mmoles) en DCM (15 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE/EA = 2:1) dando **III-3** (17 mg, rendimiento: 14 %). **ESI-MS**  $m/z$ : 521 (M+H). **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,78 (a, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,31(d, 1H), 4,76-4,90 (m, 1H), 3,52-3,77 (m, 4H), 3,20-3,26 (m, 1H), 2,95-3,02 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,33-2,53 (m, 2H), 2,13-2,17 (m, 1H), 1,77-1,81 (m, 1H).

15

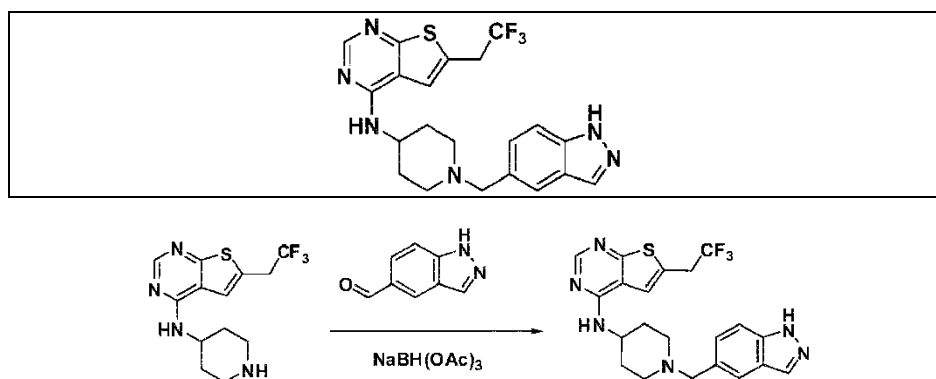
20

Síntesis de un compuesto de referencia de la fórmula IV, compuesto de referencia IV-2

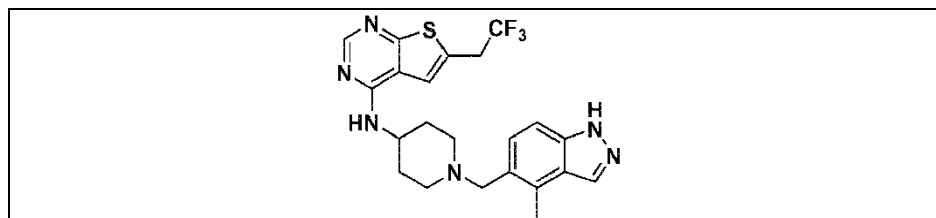




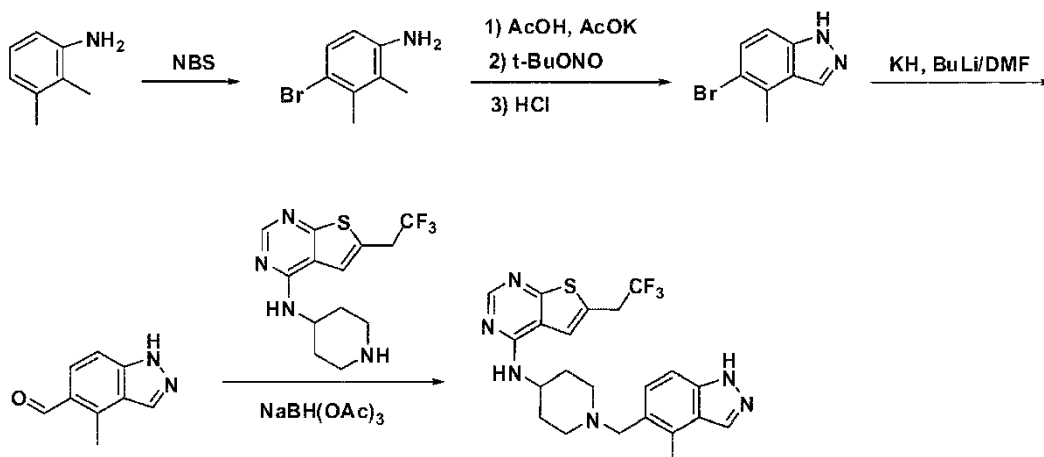
- 5 Síntesis de un compuesto de referencia de la fórmula IV, compuesto de referencia IV-8



- 10 Síntesis de un compuesto de referencia de la fórmula IV, compuesto de referencia IV-9





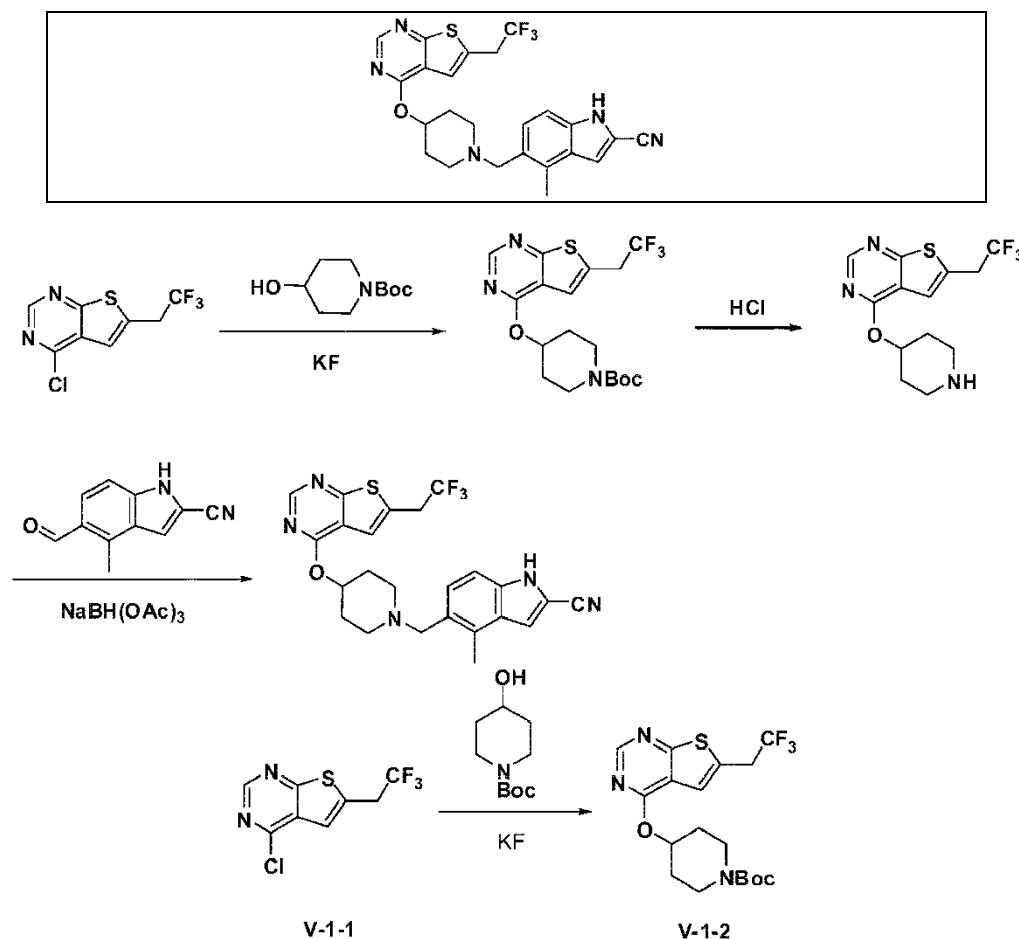


Vía de síntesis general: A

- 5 Se pueden sintetizar compuestos que incluyen, pero no se limitan a, V-1 usando un procedimiento similar a la vía de síntesis general: A.

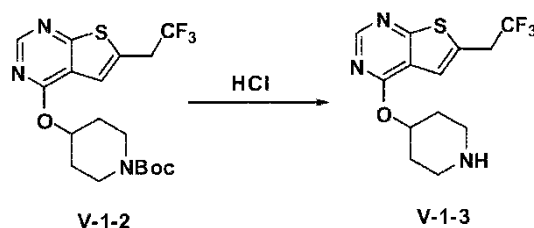
Síntesis de un compuesto de referencia de la fórmula V, compuesto de referencia V-1

10



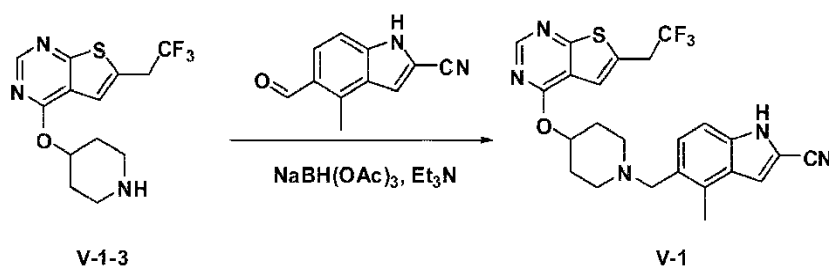
15

Se agitó una mezcla de V-1-1 (250 mg, 1,0 mmoles), 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 1,2 mmoles), KF (298 mg, 15,0 mmoles) en DMSO (15 ml) a 100 °C durante la noche. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE/EA = 3:1) dando **V-1-2** (130 mg, rendimiento: 31 %) como un aceite incoloro. **ESI-MS** *m/z*: 418 (M+H).



Se agitó una mezcla de **V-1-2** (130 mg, 0,31 mmoles) en HCl/MeOH (10 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró dando el clorhidrato de **V-1-3** en bruto (98 mg, rendimiento: 89 %) como un sólido blanco.

5 **ESI-MS** *m/z*: 318 (M+H).

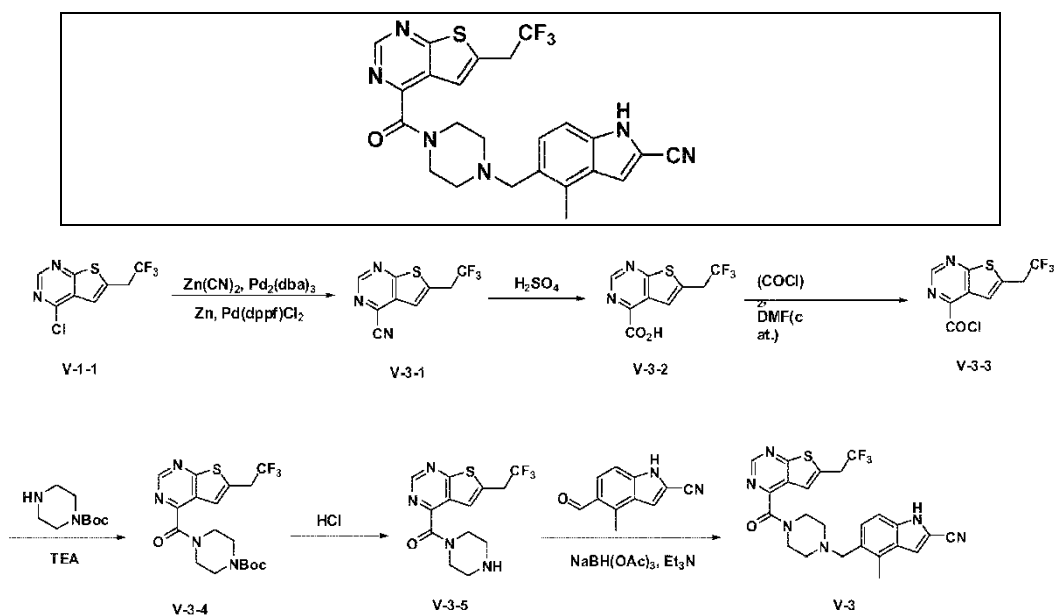


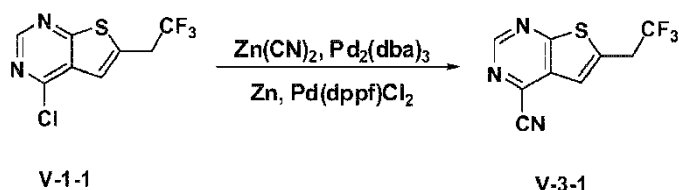
10 Se agitó una mezcla de clorhidrato de **V-1-3** en bruto (98 mg, 0,28 mmoles), 5-formil-4-metil-1H-indol-2-carbonitrilo (86 mg, 0,42 mmoles), TEA (0,26 ml, 1,68 mmoles), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (394 mg, 1,68 mmoles) en DCM (150 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La disolución orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 30:1) dando **V-1** (10 mg, rendimiento: 7,5 %). **ESI-MS** *m/z*: 486 (M+H). **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,82 (a, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,39-5,41 (m, 1H), 3,65-3,74 (m, 4H), 15 2,78-2,86 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,37-2,48 (m, 5H), 2,08-2,14 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H).

Vía de síntesis general: D

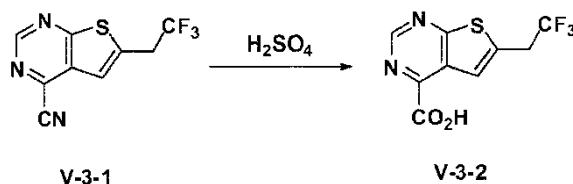
20 Se pueden sintetizar compuestos que incluyen, pero no se limitan a, V-3 usando un procedimiento similar a la vía de síntesis general: D.

Síntesis de un compuesto de referencia de la fórmula V, compuesto de referencia V-3



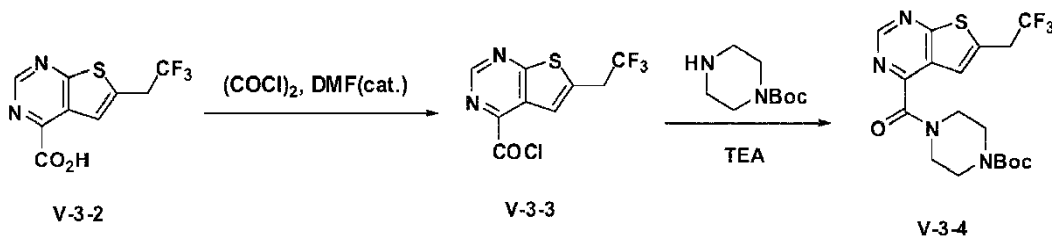


5 Se agitó una mezcla de **V-1-1** (125 mg, 0,5 mmoles),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (60 mg, 0,5 mmoles),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (5 mg, 0,005 mmoles),  $\text{Zn}$  (3 mg, 0,05 mmoles) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (4 mg, 0,005 mmoles) en NMP (5 ml) a 130 °C bajo  $\text{N}_2$  durante 10 horas. La CCF mostró que la reacción había terminado. La mezcla de reacción se repartió entre EA y  $\text{H}_2\text{O}$ , y la fase orgánica se lavó por salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 5:1~1:1) dando **V-3-1** (60 mg, rendimiento: 49 %).



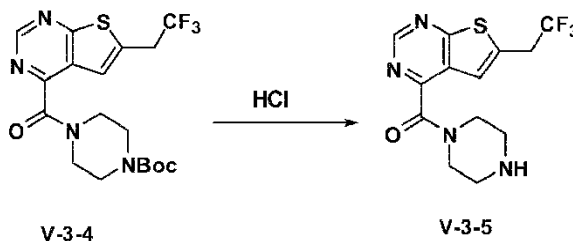
10 Se agitó una suspensión de **V-3-1** (500 mg, 2 mmoles) en 20 ml de disolución acuosa de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  aproximadamente 10 N a 100 °C durante 6 horas. La CCF mostró que la reacción había terminado. La mezcla de reacción se extrajo por EA, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se retiró a vacío dando **V-3-2** en bruto como un sólido marrón (200 mg, 40 %), que se usó en la siguiente etapa sin más purificaciones.

15

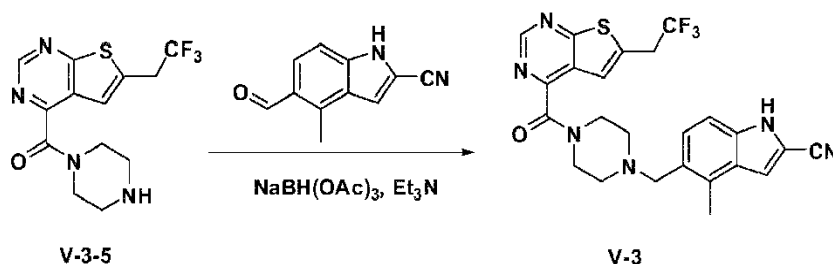


20 A una disolución de **V-3-2** en bruto (400 mg, 1,53 mmoles) en DCM (20 ml) se añadió  $(\text{COCl})_2$  (194 mg, 1,53 mmoles) y una gota de DMF. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. El disolvente se retiró dando cloruro de **V-3-3** en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin más purificaciones.

25 A una disolución de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (854 mg, 4,6 mmoles) y TEA (929 mg, 9,2 mmoles) en DCM (20 ml) se añadió la disolución de **V-3-3** cloruro en bruto en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera. La disolución se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 3:1~1:1) dando **V-3-4** como un sólido (300 mg, rendimiento: 46 %, 2 etapas).



30 Se agitó una disolución de **V-3-4** (120 mg, 0,3 mmoles) en  $\text{HCl}/\text{MeOH}$  (8 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se diluyó con DCM y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$ . La disolución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró dando **V-3-5** en bruto como un aceite amarillo (120 mg).



Se agitó una mezcla de **V-3-5** en bruto (120 mg, 0,3 mmoles), 5-formil-4-metil -1H-indol-2-carbonitrilo (130 mg, 0,6 mmoles) y TEA (300 mg, 3 mmoles) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadir NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,5 g, 1,8 mmoles). La mezcla reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y NaHCO<sub>3</sub>. La disolución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por CCF-prep (DCM:MeOH = 20:1) dando **V-3** como un sólido amarillo (20 mg, rendimiento: 19 %). **ESI-MS** *m/z*: 499,15 (M+H). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 9,22 (a, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 3,8 8(m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,50 (m, 2H).

#### Ejemplos no limitantes de ensayos experimentales

**Ensayo de polarización fluorescente.** Este ejemplo ilustra un ensayo eficaz en la monitorización de la unión de MLL a menina. Se realizan ensayos de competición por polarización fluorescente (FP) para determinar la eficacia con la que un compuesto inhibe la interacción menina-MLL, informada como un valor de CI<sub>50</sub>. Un péptido marcado con fluoresceína que contiene el motivo de unión a menina de alta afinidad encontrado en MLL se produce según Yokoyama et al. (Cell, 2005, 123(2): 207-218). La unión del péptido marcado (1,7 kDa) a la menina mucho más grande (~67 kDa) va acompañada de un cambio significativo en el tiempo de correlación rotacional del fluoróforo, lo que da como resultado un aumento sustancial en la polarización fluorescente y la anisotropía de la fluorescencia (excitación a 500 nm, emisión a 525 nm). La eficacia con la que un compuesto inhibe la interacción menina-MLL se mide en un experimento de competición FP, en donde una disminución en la anisotropía de la fluorescencia se correlaciona con la inhibición de la interacción y se usa como una lectura de la determinación de CI<sub>50</sub>.

**Ensayo homogéneo de fluorescencia resuelta con el tiempo (HTRF).** Se utiliza un ensayo homogéneo de fluorescencia resuelta en el tiempo (HTRF) como ensayo secundario para confirmar los resultados del ensayo de FP. En algunos casos, el ensayo de HTRF es el ensayo principal y el ensayo de FP se usa como ensayo secundario para confirmar los resultados. HTRF se basa en la transferencia no radiativa de energía de la emisión de larga vida del donante de criptato de europio (criptato de Eu<sup>3+</sup>) al aceptor de alofocianina (XL665), combinado con la detección resuelta en el tiempo. Un donante de criptato de Eu<sup>3+</sup> se conjuga con anticuerpo monoclonal anti-6His de ratón (que se une a menina marcada con His) y el aceptor de XL665 se conjuga con estreptavidina (que se une al péptido de MLL biotinilado). Cuando estos dos fluoróforos se ponen juntos por la interacción de menina con el péptido de MLL, la transferencia de energía al aceptor da como resultado un aumento en la emisión de fluorescencia a 665 nm y una elevada relación de HTRF (intensidad de emisión a 665 nm/ intensidad de emisión a 620 nm). La inhibición de la interacción menina-MLL separa el donante del aceptor, dando como resultado una disminución en la emisión a 665 nm y una reducida relación de HTRF.

**Ensayo de interacción de menina.** Preparación de muestras: Se añaden 2,5 µl de compuesto 100 µM a 47,5 µl de menina 526 nM en PBS (compuesto 5 µM menina 500 nM en 5 % de concentración final de DMSO). La reacción se incubaba a temperatura ambiente durante longitudes de tiempo variables y se extingue con 2,5 µl de 4 % de ácido fórmico (FA, 0,2 % de concentración final). Método: Se usaron un inyector automático Thermo Finnigan Surveyor, detector de UV PDA Plus y bomba de EM junto con un espectrómetro de masas de trampa iónica lineal LTQ para recoger datos de muestras bajo en control del software XCalibur. Se inyectó una muestra de 5 µl en modo "no residuo" en una Phenomenex Jupiter 5u 300A C5 (precolumna) 2 x 4,00 mm a 45 °C. Composición de la fase móvil: Tampón A (95:5 de agua:acetonitrilo, 0,1 % de FA) y tampón B (acetonitrilo, 0,1 % de FA). Se usó la elución en gradiente como una fase móvil inicial de 85:15 (tampón A:B) y un caudal de 250 µl/min. Tras la inyección, se mantuvo 85:15 de A:B durante 1,3 min, el tampón B aumentó al 90 % durante 3,2 min, se mantuvo durante 1 min, y luego volvió a las condiciones iniciales en 0,1 min y se mantuvo durante 2,4 min. El tiempo de ejecución total es 8 min. Se usó una válvula de derivación después de la columna empleada para dirigir las sales del volumen vacío al residuo durante los primeros 2 min del método de muestra. Se usa una inyección en blanco del tampón A entre cada una de las inyecciones de muestra. Se usó un lavado de la aguja de 1:1 de acetonitrilo:agua con 0,1 % de FA. La fuente de ionización por electropulverización (ESI) usó una temperatura del capilar de 300 °C, 40 unidades de flujo de gas protector, 20 unidades de flujo de gas auxiliar, 3 unidades de flujo de gas de barrido, tensión de pulverización de 3,5 kV, lente del tubo de 120 V. Recogida de datos: La recogida de datos se realizó en el modo de barrido completo de ion positivo 550-1500 Da, 10 microbarridos, 200 ms de tiempo de ion máximo. Análisis de datos: Se adquirieron espectros de masas de proteínas como archivos de datos de XCalibur. Los mejores barridos se sumaron juntos usando XCalibur Qual Browser. Los espectros se presentaron usando la opción "Visualizar/Lista de espectros

con una pantalla" para presentar todos los picos. Se usó el menú de la celda Editar/Copiar para copiar el espectro de masas en el portapapeles del PC. El espectro en el portapapeles del PC se pegó en Excel. Se mantuvieron las dos primeras columnas (m/z e Intensidad) y se borró la tercera columna (Relativa). Las dos columnas restantes se guardaron entonces como un archivo delimitado por tabulaciones (m/z e intensidad) como filename.txt de Excel. A continuación, se utilizó el programa Masslynx Databridge para convertir el archivo delimitado por tabulaciones filename.txt en el formato Masslynx. En algunos casos, se aplicó en Masslynx una calibración externa usando un espectro de mioglobina (convertido de forma similar) para corregir los valores m/z de los datos m/z de la proteína menina. Para la deconvolución del espectro de masas se usó el software MaxEnt1 del paquete de software MassLynx para obtener el MW promedio de la(s) proteína(s). El porcentaje de formación de aductos covalentes se determinó a partir del espectro deconvolucionado y se usó para calcular la velocidad de reacción (k) de la reacción covalente.

*Ensayo de proliferación celular.* Se prueba la capacidad de un compuesto de la presente invención para inhibir el crecimiento de células, tales como leucemia humana, VCaP, LNCaP, 22RV1, DU145, LNCaP-AR, MV4;11, KOPN-8, ML-2, MOLM-13, células de la médula ósea (BMC), células MLL-AF9, MLL-ENL, MLL-CBP, MLL-GAS7, MLL-AF1p, MLL-AF6, HM-2, E2A-HLF, HL-60 y NB4, usando un ensayo de viabilidad celular, tal como el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® de Promega (Boletín técnico de Promega, 2015, "CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay": 1-15. Las células se siembran en concentraciones relevantes, por ejemplo aproximadamente  $1 \times 10^5$  -  $2 \times 10^5$  células por pocillo en una placa de 96 pocillos. Se añade un compuesto de la presente invención a una concentración de hasta aproximadamente 2  $\mu$ M con ocho diluciones sucesivas dobles para cada compuesto. Las células se incuban a 37 °C durante un periodo de tiempo, por ejemplo, de 72 horas, luego se cuentan las células en los pocillos de control. Se cambia el medio para restaurar los números viables de células a la concentración original, y se vuelven a suministrar los compuestos. La proliferación se mide aproximadamente 72 horas después usando reactivos CellTiter-Glo® de Promega, según las instrucciones del kit.

*Análisis por RT-PCR de dianas aguas bajo de la proteína de fusión de MLL.* Se evalúa por RT-PCR el efecto de un compuesto de la presente invención sobre la expresión de una o más dianas aguas bajo de la proteína de fusión de MLL. Las células, tales como VCaP, LNCaP, 22RV1, DU145, LNCaP-AR, MV4;11, KOPN-8, ML-2, MOLM-13, células de la médula ósea (BMC), células MLL-AF9, MLL-ENL, MLL-CBP, MLL-GAS7, MLL-AF1p, MLL-AF6, HM-2, E2A-HLF, HL-60 y NB4, se tratan con una concentración eficaz de un compuesto durante aproximadamente 7 días o menos, luego se extrae el ARN total de las células usando un minikit RNeasy (QIAGEN). El ARN total se retrotranscribe usando un kit de transcripción inversa de ADnc de alta capacidad (Applied Biosystems) y la cuantificación relativa de transcritos relevantes de genes (por ejemplo, *Hoxa9*, *DLX2* y *Meis1*) se determina por PCR en tiempo real. Se espera que la inhibición eficaz de la interacción menina-MLL dé como resultado la regulación por disminución de dianas aguas abajo de MLL, que incluyen *Hoxa9*, *DLX2* y *Meis1*.

*Estudios farmacocinéticos en ratones.* Se determina la farmacocinética de inhibidores de menina-MLL en ratones C57BL/6 hembra después de la administración intravenosa (iv) de 15 mg/kg y la administración oral (po) de 30 mg/kg. Los compuestos se disuelven en el vehículo que contiene 25 % (v/v) de DMSO, 25 % (v/v) de PEG-400 y 50 % (v/v) de PBS. Se recogen muestras de sangre (50  $\mu$ l) sucesivas durante 24 h, se centrifugan a 15.000 rpm durante 10 min y se guardan para el análisis. Las concentraciones plasmáticas de los compuestos se determinan por el método de CL-EM/EM desarrollado y validado para este estudio. El método de CL-EM/EM consiste en un sistema de HPLC Agilent 1200 y la separación cromatográfica del compuesto probado se logra usando una columna Agilent Zorbax Extend-C18 (5 cm x 2,1 mm, 3,5  $\mu$ m; Waters). Se usa un espectrómetro de masas AB Sciex QTrap 3200 equipado con una fuente de ionización por electropulverización (ABI-Sciex, Toronto, Canadá) en el modo de monitorización de reacciones múltiples (MRM) de ion positivo para la detección. Todos los parámetros farmacocinéticos se calculan por métodos no compartimentales usando la versión 3.2 de WinNonlin® (Pharsight Corporation, Mountain View, CA, EE. UU.).

*Estudio de eficacia en el modelo de tumor de xenoinjerto de ratón.* Se usan ratones inmunodeficientes, tales como ratones desnudos (nu/nu) hembra de 8-10 semanas para los estudios de eficacia *in vivo* según las pautas autorizadas por la IACUC. Se implantan por vía subcutánea mediante aguja células de leucemia, tales como células de leucemia MV4-11 humana disponibles de ATCC, en ratones desnudos hembra ( $5 \times 10^6$  células/ratón). Cuando el tumor alcanza un tamaño de aproximadamente 150 a 250 mm<sup>3</sup> en los ratones, los ratones que llevan el tumor se asignan aleatoriamente a un grupo de control de vehículo o de tratamiento con compuesto (8 animales por grupo). Los animales se tratan con un compuesto de la presente invención por sonda nasogástrica oral o inyección intraperitoneal en una cantidad y frecuencia apropiadas como se puede determinar por el experto sin excesiva experimentación. Se mide dos veces a la semana el volumen del tumor subcutáneo en los ratones desnudos y el peso corporal de los ratones. Se calculan los volúmenes de tumor midiendo dos diámetros perpendiculares con compás calibrador ( $V = (\text{longitud} \times \text{anchura}^2)/2$ ). Se usa el porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (% de TGI =  $1 - [\text{cambio de volumen del tumor en el grupo de tratamiento}/\text{cambio de volumen del tumor en el grupo de control}] * 100$ ) para evaluar la eficacia antitumoral. Se evalúa la significación estadística usando una prueba de la *t* de dos muestras unilateral.  $P < 0,05$  se considera estadísticamente significativo.

*Estudio de eficacia en el modelo de xenoinjerto de tumor de próstata.* Se usan ratones inmunodeficientes, tales como ratones CB17 macho con inmunodeficiencia combinada grave (SCID) de 4-6 semanas, para los estudios de

eficacia *in vivo* según las pautas autorizadas por la IACUC. Se implantan células de cáncer de próstata parentales, tales como células VCaP o LNCaP-AR, por vía subcutánea en ratones CB.17.SCID macho ( $3-4 \times 10^6$  células en 50 % de Matrigel). Cuando el tumor alcanza un tamaño palpable de aproximadamente  $80 \text{ mm}^3$ , los ratones que llevan el tumor se asignan aleatoriamente a un grupo de control de vehículo o de tratamiento con compuesto (6 o más animales por grupo). Los animales se tratan con un compuesto de la presente invención por inyección intraperitoneal en una cantidad y frecuencia apropiadas como se puede determinar por el experto sin excesiva experimentación. En un ejemplo, los ratones se tratan con  $40 \text{ mg/kg}$  de un compuesto de la presente invención diariamente por inyección i.p. durante dos semanas, luego 5 días a la semana a partir de aquí. Se mide dos veces a la semana el volumen del tumor subcutáneo y el peso corporal de los ratones. Se calculan los volúmenes de tumor midiendo dos diámetros perpendiculares con compás calibrador ( $V = (\text{longitud} \times \text{anchura}^2)/2$ ).

*Estudio de eficacia en el modelo de xenoinjerto de tumor de próstata resistente a la castración (VCaP).* Se usan ratones inmunodeficientes, tales como ratones CB17 macho con inmunodeficiencia combinada grave (SCID) de 4-6 semanas, para los estudios de eficacia *in vivo* según las pautas autorizadas por la IACUC. Se implantan células de cáncer de próstata parentales, tales como células VCaP, por vía subcutánea en ratones CB.17.SCID macho ( $3-4 \times 10^6$  células en 50 % de Matrigel). Cuando el tumor alcanza un tamaño de aproximadamente  $200-300 \text{ mm}^3$ , los ratones que llevan el tumor son castrados físicamente y se observan los tumores para la regresión y la reaparición hasta aproximadamente  $150 \text{ mm}^3$ . Los ratones que llevan el tumor se asignan aleatoriamente a un grupo de control de vehículo o de tratamiento con compuesto (6 o más animales por grupo). Los animales se tratan con un compuesto de la presente invención por inyección intraperitoneal en una cantidad y frecuencia apropiadas como se puede determinar por el experto sin excesiva experimentación. En un ejemplo, los ratones se tratan con  $40 \text{ mg/kg}$  de un compuesto de la presente invención diariamente por inyección i.p. Se mide dos veces a la semana el volumen del tumor subcutáneo y el peso corporal de los ratones. Se calculan los volúmenes de tumor midiendo dos diámetros perpendiculares con compás calibrador ( $V = (\text{longitud} \times \text{anchura}^2)/2$ ).

*Estudio de eficacia en el modelo de xenoinjerto de tumor de próstata resistente a la castración (LNCaP-AR).* Se usan ratones inmunodeficientes, tales como ratones CB17 macho con inmunodeficiencia combinada grave (SCID) de 4-6 semanas, para los estudios de eficacia *in vivo* según las pautas autorizadas por la IACUC. Se castran quirúrgicamente ratones CB.17.SCID y se deja que se recuperen durante 2-3 semanas antes de implantar las células de cáncer de próstata parentales, tales como las células LNCaP-AR, por vía subcutánea en ( $3-4 \times 10^6$  células en 50 % de Matrigel). Cuando el tumor alcanza un tamaño de aproximadamente  $80-100 \text{ mm}^3$ , los ratones que llevan el tumor se asignan aleatoriamente a un grupo de control de vehículo o de tratamiento con compuesto (6 o más animales por grupo). Los animales se tratan con un compuesto de la presente invención por inyección intraperitoneal en una cantidad y frecuencia apropiadas como se puede determinar por el experto sin excesiva experimentación. En un ejemplo, los ratones se tratan con  $60 \text{ mg/kg}$  de un compuesto de la presente invención diariamente por inyección i.p. durante 27 días. Se mide dos veces a la semana el volumen del tumor subcutáneo y el peso corporal de los ratones. Se calculan los volúmenes de tumor midiendo dos diámetros perpendiculares con compás calibrador ( $V = (\text{longitud} \times \text{anchura}^2)/2$ ).

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

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

Para los experimentos *in vivo* de ratones, se usan lisados de tejidos congelados. Se descongelan los órganos congelados (por ejemplo, hígado o riñón) sobre hielo y se aclaran brevemente con PBS. Los órganos se homogeneizan en PBS frío usando trituradores de tejido, seguido por 3 ciclos de congelación-descongelación usando nitrógeno líquido. Los lisados de tejido se separan de los residuos celulares y lípidos. Los lisados de tejido

se diluyen con PBS que contiene inhibidores de la proteasa, se divide en alícuotas de 50 µl y se calientan a diferentes temperaturas. Se aíslan fracciones solubles y se analizan por transferencia Western.

5 *Experimentos de transferencia por puntos de CETA en proteínas purificadas.* Se añade proteína purificada (0,5 µg) a los pocillos de una placa de PCR y se ajusta el volumen a 50 µl mediante la adición de tampón o lisados celulares y ligandos dependiendo de la configuración experimental. Las muestras se calientan durante el tiempo y la temperatura designados en un ciclador térmico. Después de calentar, las muestras se centrifugan inmediatamente durante 15 min a 3000 x g y se filtran usando una placa filtrante de 96 pocillos Multiscreen HTS de 0,65 µm. Se transfieren 3 µl de filtrado a una membrana de nitrocelulosa. Se usan anticuerpo primario y conjugado secundario para la inmunotransferencia. Todas las membranas se bloquean con tampón de bloqueo; se usan los protocolos de transferencia habitual y transferencia Western recomendados por los fabricantes. Todos los anticuerpos se diluyen en tampón de bloqueo. Se desarrolla la transferencia por puntos. Se detectan intensidades de quimioluminiscencia y se obtienen imágenes. Se procesan imágenes de transferencia por puntos en bruto. Se resta el fondo y se cuantifican las intensidades. Los gráficos se representan y se ajustan usando dosis-respuesta sigmoide (pendiente variable).

10 Aunque se han mostrado y descrito en el presente documento las realizaciones preferidas de la presente invención, será obvio para los expertos en la técnica que dichas realizaciones se proporcionan a modo de ejemplo solo. Numerosas variaciones, cambios y sustituciones se les ocurrirán ahora a los expertos en la técnica sin apartarse de la invención. Se debe entender que las diversas alternativas a las realizaciones de la invención descritas en el presente documento pueden ser empleadas en la práctica de la invención

**Listado de secuencias**

- 25 <110> KURA ONCOLOGY, INC. THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN
- <120> MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA INHIBIR LA INTERACCIÓN DE MENINA CON PROTEÍNAS MLL
- <130> 47535-703.601
- 30 <150> 62/171.108
- <151> 04-06-2015
- <160> 3
- 35 <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
- <211> 615
- 40 <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <400> 1

ES 2 902 501 T3

Met Gly Leu Lys Ala Ala Gln Lys Thr Leu Phe Pro Leu Arg Ser Ile  
 1 5 10 15

Asp Asp Val Val Arg Leu Phe Ala Ala Glu Leu Gly Arg Glu Glu Pro  
 20 25 30

Asp Leu Val Leu Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Val Glu His Phe Leu  
 35 40 45

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

Pro Ser Pro Ala Pro Asp Pro Pro Gly Gly Leu Thr Tyr Phe Pro Val  
 65 70 75 80

Ala Asp Leu Ser Ile Ile Ala Ala Leu Tyr Ala Arg Phe Thr Ala Gln  
 85 90 95

Ile Arg Gly Ala Val Asp Leu Ser Leu Tyr Pro Arg Glu Gly Gly Val  
 100 105 110

Ser Ser Arg Glu Leu Val Lys Lys Val Ser Asp Val Ile Trp Asn Ser  
 115 120 125

Leu Ser Arg Ser Tyr Phe Lys Asp Arg Ala His Ile Gln Ser Leu Phe  
 130 135 140

Ser Phe Ile Thr Gly Trp Ser Pro Val Gly Thr Lys Leu Asp Ser Ser  
 145 150 155 160



ES 2 902 501 T3

Gly Val Ala Phe Ala Val Val Gly Ala Cys Gln Ala Leu Gly Leu Arg  
 165 170 175

Asp Val His Leu Ala Leu Ser Glu Asp His Ala Trp Val Val Phe Gly  
 180 185 190

Pro Asn Gly Glu Gln Thr Ala Glu Val Thr Trp His Gly Lys Gly Asn  
 195 200 205

Glu Asp Arg Arg Gly Gln Thr Val Asn Ala Gly Val Ala Glu Arg Ser  
 210 220

Trp Leu Tyr Leu Lys Gly Ser Tyr Met Arg Cys Asp Arg Lys Met Glu  
 225 230 235 240

Val Ala Phe Met Val Cys Ala Ile Asn Pro Ser Ile Asp Leu His Thr  
 245 250 255

Asp Ser Leu Glu Leu Leu Gln Leu Gln Gln Lys Leu Leu Trp Leu Leu  
 260 265 270

Tyr Asp Leu Gly His Leu Glu Arg Tyr Pro Met Ala Leu Gly Asn Leu  
 275 280 285

Ala Asp Leu Glu Glu Leu Glu Pro Thr Pro Gly Arg Pro Asp Pro Leu  
 290 295 300

Thr Leu Tyr His Lys Gly Ile Ala Ser Ala Lys Thr Tyr Tyr Arg Asp  
 305 310 315 320

Glu His Ile Tyr Pro Tyr Met Tyr Leu Ala Gly Tyr His Cys Arg Asn  
 325 330 335

Arg Asn Val Arg Glu Ala Leu Gln Ala Trp Ala Asp Thr Ala Thr Val  
 340 345 350

Ile Gln Asp Tyr Asn Tyr Cys Arg Glu Asp Glu Glu Ile Tyr Lys Glu  
 355 360 365

Phe Phe Glu Val Ala Asn Asp Val Ile Pro Asn Leu Leu Lys Glu Ala  
 370 375 380

Ala Ser Leu Leu Glu Ala Gly Glu Glu Arg Pro Gly Glu Gln Ser Gln  
 385 390 395 400

Gly Thr Gln Ser Gln Gly Ser Ala Leu Gln Asp Pro Glu Cys Phe Ala  
 405 410 415

ES 2 902 501 T3

His Leu Leu Arg Phe Tyr Asp Gly Ile Cys Lys Trp Glu Glu Gly Ser  
 420 425 430

Pro Thr Pro Val Leu His Val Gly Trp Ala Thr Phe Leu Val Gln Ser  
 435 440 445

Leu Gly Arg Phe Glu Gly Gln Val Arg Gln Lys Val Arg Ile Val Ser  
 450 455 460

Arg Glu Ala Glu Ala Ala Glu Ala Glu Glu Pro Trp Gly Glu Glu Ala  
 465 470 475 480

Arg Glu Gly Arg Arg Arg Gly Pro Arg Arg Glu Ser Lys Pro Glu Glu  
 485 490 495

Pro Pro Pro Pro Lys Lys Pro Ala Leu Asp Lys Gly Leu Gly Thr Gly  
 500 505 510

Gln Gly Ala Val Ser Gly Pro Pro Arg Lys Pro Pro Gly Thr Val Ala  
 515 520 525

Gly Thr Ala Arg Gly Pro Glu Gly Gly Ser Thr Ala Gln Val Pro Ala  
 530 535 540

Pro Thr Ala Ser Pro Pro Pro Glu Gly Pro Val Leu Thr Phe Gln Ser  
 545 550 555 560

Glu Lys Met Lys Gly Met Lys Glu Leu Leu Val Ala Thr Lys Ile Asn  
 565 570 575

Ser Ser Ala Ile Lys Leu Gln Leu Thr Ala Gln Ser Gln Val Gln Met  
 580 585 590

Lys Lys Gln Lys Val Ser Thr Pro Ser Asp Tyr Thr Leu Ser Phe Leu  
 595 600 605

Lys Arg Gln Arg Lys Gly Leu  
 610 615

<210> 2  
 <211> 610  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 2

Met Gly Leu Lys Ala Ala Gln Lys Thr Leu Phe Pro Leu Arg Ser Ile  
 1 5 10 15

5

10

ES 2 902 501 T3

Asp Asp Val Val Arg Leu Phe Ala Ala Glu Leu Gly Arg Glu Glu Pro  
 20 25 30  
 Asp Leu Val Leu Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Val Glu His Phe Leu  
 35 40 45  
 Ala Val Asn Arg Val Ile Pro Thr Asn Val Pro Glu Leu Thr Phe Gln  
 50 55 60  
 Pro Ser Pro Ala Pro Asp Pro Pro Gly Gly Leu Thr Tyr Phe Pro Val  
 65 70 75 80  
 Ala Asp Leu Ser Ile Ile Ala Ala Leu Tyr Ala Arg Phe Thr Ala Gln  
 85 90 95  
 Ile Arg Gly Ala Val Asp Leu Ser Leu Tyr Pro Arg Glu Gly Gly Val  
 100 105 110  
 Ser Ser Arg Glu Leu Val Lys Lys Val Ser Asp Val Ile Trp Asn Ser  
 115 120 125  
 Leu Ser Arg Ser Tyr Phe Lys Asp Arg Ala His Ile Gln Ser Leu Phe  
 130 135 140  
 Ser Phe Ile Thr Gly Thr Lys Leu Asp Ser Ser Gly Val Ala Phe Ala  
 145 150 155 160  
 Val Val Gly Ala Cys Gln Ala Leu Gly Leu Arg Asp Val His Leu Ala  
 165 170 175  
 Leu Ser Glu Asp His Ala Trp Val Val Phe Gly Pro Asn Gly Glu Gln  
 180 185 190  
 Thr Ala Glu Val Thr Trp His Gly Lys Gly Asn Glu Asp Arg Arg Gly  
 195 200 205  
 Gln Thr Val Asn Ala Gly Val Ala Glu Arg Ser Trp Leu Tyr Leu Lys  
 210 215 220  
 Gly Ser Tyr Met Arg Cys Asp Arg Lys Met Glu Val Ala Phe Met Val  
 225 230 235 240  
 Cys Ala Ile Asn Pro Ser Ile Asp Leu His Thr Asp Ser Leu Glu Leu  
 245 250 255  
 Leu Gln Leu Gln Gln Lys Leu Leu Trp Leu Leu Tyr Asp Leu Gly His

ES 2 902 501 T3

260 265 270

Leu Glu Arg Tyr Pro Met Ala Leu Gly Asn Leu Ala Asp Leu Glu Glu  
275 280 285

Leu Glu Pro Thr Pro Gly Arg Pro Asp Pro Leu Thr Leu Tyr His Lys  
290 295 300

Gly Ile Ala Ser Ala Lys Thr Tyr Tyr Arg Asp Glu His Ile Tyr Pro  
305 310 315 320

Tyr Met Tyr Leu Ala Gly Tyr His Cys Arg Asn Arg Asn Val Arg Glu  
325 330 335

Ala Leu Gln Ala Trp Ala Asp Thr Ala Thr Val Ile Gln Asp Tyr Asn  
340 345 350

Tyr Cys Arg Glu Asp Glu Glu Ile Tyr Lys Glu Phe Phe Glu Val Ala  
355 360 365

Asn Asp Val Ile Pro Asn Leu Leu Lys Glu Ala Ala Ser Leu Leu Glu  
370 375 380

Ala Gly Glu Glu Arg Pro Gly Glu Gln Ser Gln Gly Thr Gln Ser Gln  
385 390 395 400

Gly Ser Ala Leu Gln Asp Pro Glu Cys Phe Ala His Leu Leu Arg Phe  
405 410 415

Tyr Asp Gly Ile Cys Lys Trp Glu Glu Gly Ser Pro Thr Pro Val Leu  
420 425 430

His Val Gly Trp Ala Thr Phe Leu Val Gln Ser Leu Gly Arg Phe Glu  
435 440 445

Gly Gln Val Arg Gln Lys Val Arg Ile Val Ser Arg Glu Ala Glu Ala  
450 455 460

Ala Glu Ala Glu Glu Pro Trp Gly Glu Glu Ala Arg Glu Gly Arg Arg  
465 470 475 480

Arg Gly Pro Arg Arg Glu Ser Lys Pro Glu Glu Pro Pro Pro Pro Lys  
485 490 495

Lys Pro Ala Leu Asp Lys Gly Leu Gly Thr Gly Gln Gly Ala Val Ser  
500 505 510

ES 2 902 501 T3

Gly Pro Pro Arg Lys Pro Pro Gly Thr Val Ala Gly Thr Ala Arg Gly  
515 520 525

Pro Glu Gly Gly Ser Thr Ala Gln Val Pro Ala Pro Thr Ala Ser Pro  
530 535 540

Pro Pro Glu Gly Pro Val Leu Thr Phe Gln Ser Glu Lys Met Lys Gly  
545 550 555 560

Met Lys Glu Leu Leu Val Ala Thr Lys Ile Asn Ser Ser Ala Ile Lys  
565 570 575

Leu Gln Leu Thr Ala Gln Ser Gln Val Gln Met Lys Lys Gln Lys Val  
580 585 590

Ser Thr Pro Ser Asp Tyr Thr Leu Ser Phe Leu Lys Arg Gln Arg Lys  
595 600 605

Gly Leu  
610

<210> 3  
<211> 575  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

5

<400> 3

Met Gly Leu Lys Ala Ala Gln Lys Thr Leu Phe Pro Leu Arg Ser Ile  
1 5 10 15

Asp Asp Val Val Arg Leu Phe Ala Ala Glu Leu Gly Arg Glu Glu Pro  
20 25 30

Asp Leu Val Leu Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Val Glu His Phe Leu  
35 40 45

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

Pro Ser Pro Ala Pro Asp Pro Pro Gly Gly Leu Thr Tyr Phe Pro Val  
65 70 75 80

Ala Asp Leu Ser Ile Ile Ala Ala Leu Tyr Ala Arg Phe Thr Ala Gln  
85 90 95

Ile Arg Gly Ala Val Asp Leu Ser Leu Tyr Pro Arg Glu Gly Gly Val  
100 105 110

ES 2 902 501 T3

Ser Ser Arg Glu Leu Val Lys Lys Val Ser Asp Val Ile Trp Asn Ser  
 115 120 125

Leu Ser Arg Ser Tyr Phe Lys Asp Arg Ala His Ile Gln Ser Leu Phe  
 130 135 140

Ser Phe Ile Thr Gly Thr Lys Leu Asp Ser Ser Gly Val Ala Phe Ala  
 145 150 155 160

Val Val Gly Ala Cys Gln Ala Leu Gly Leu Arg Asp Val His Leu Ala  
 165 170 175

Leu Ser Glu Asp His Ala Trp Ser Trp Leu Tyr Leu Lys Gly Ser Tyr  
 180 185 190

Met Arg Cys Asp Arg Lys Met Glu Val Ala Phe Met Val Cys Ala Ile  
 195 200 205

Asn Pro Ser Ile Asp Leu His Thr Asp Ser Leu Glu Leu Leu Gln Leu  
 210 215 220

Gln Gln Lys Leu Leu Trp Leu Leu Tyr Asp Leu Gly His Leu Glu Arg  
 225 230 235 240

Tyr Pro Met Ala Leu Gly Asn Leu Ala Asp Leu Glu Glu Leu Glu Pro  
 245 250 255

Thr Pro Gly Arg Pro Asp Pro Leu Thr Leu Tyr His Lys Gly Ile Ala  
 260 265 270

Ser Ala Lys Thr Tyr Tyr Arg Asp Glu His Ile Tyr Pro Tyr Met Tyr  
 275 280 285

Leu Ala Gly Tyr His Cys Arg Asn Arg Asn Val Arg Glu Ala Leu Gln  
 290 295 300

Ala Trp Ala Asp Thr Ala Thr Val Ile Gln Asp Tyr Asn Tyr Cys Arg  
 305 310 315 320

Glu Asp Glu Glu Ile Tyr Lys Glu Phe Phe Glu Val Ala Asn Asp Val  
 325 330 335

Ile Pro Asn Leu Leu Lys Glu Ala Ala Ser Leu Leu Glu Ala Gly Glu  
 340 345 350

Glu Arg Pro Gly Glu Gln Ser Gln Gly Thr Gln Ser Gln Gly Ser Ala  
 355 360 365

ES 2 902 501 T3

Leu Gln Asp Pro Glu Cys Phe Ala His Leu Leu Arg Phe Tyr Asp Gly  
 370 375 380

Ile Cys Lys Trp Glu Glu Gly Ser Pro Thr Pro Val Leu His Val Gly  
 385 390 395 400

Trp Ala Thr Phe Leu Val Gln Ser Leu Gly Arg Phe Glu Gly Gln Val  
 405 410 415

Arg Gln Lys Val Arg Ile Val Ser Arg Glu Ala Glu Ala Ala Glu Ala  
 420 425 430

Glu Glu Pro Trp Gly Glu Glu Ala Arg Glu Gly Arg Arg Arg Gly Pro  
 435 440 445

Arg Arg Glu Ser Lys Pro Glu Glu Pro Pro Pro Pro Lys Lys Pro Ala  
 450 455 460

Leu Asp Lys Gly Leu Gly Thr Gly Gln Gly Ala Val Ser Gly Pro Pro  
 465 470 475 480

Arg Lys Pro Pro Gly Thr Val Ala Gly Thr Ala Arg Gly Pro Glu Gly  
 485 490 495

Gly Ser Thr Ala Gln Val Pro Ala Pro Thr Ala Ser Pro Pro Pro Glu  
 500 505 510

Gly Pro Val Leu Thr Phe Gln Ser Glu Lys Met Lys Gly Met Lys Glu  
 515 520 525

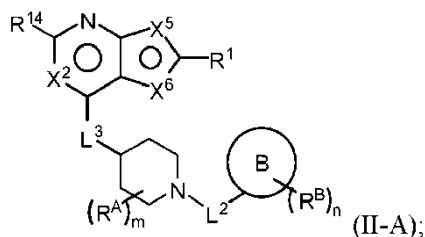
Leu Leu Val Ala Thr Lys Ile Asn Ser Ser Ala Ile Lys Leu Gln Leu  
 530 535 540

Thr Ala Gln Ser Gln Val Gln Met Lys Lys Gln Lys Val Ser Thr Pro  
 545 550 555 560

Ser Asp Tyr Thr Leu Ser Phe Leu Lys Arg Gln Arg Lys Gly Leu  
 565 570 575

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula II-A:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X<sup>2</sup> es CR<sup>2</sup> o N;

X<sup>5</sup> es S;

X<sup>6</sup> es CR<sup>3</sup> o N;

L<sup>3</sup> es un carbonilo, O, S, -NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>6</sup>C(=O)-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-, alquileo, alquenileno, heteroalquileo, alquilencarbonilo, alquenilencarbonilo o heteroalquilencarbonilo;

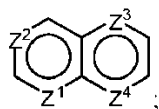
L<sup>2</sup> es un enlace, carbonilo, O, S, -NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>6</sup>C(=O)-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-, alquileo, alquenileno, heteroalquileo, alquilencarbonilo, alquenilencarbonilo o heteroalquilencarbonilo;

m es un número entero desde 0 hasta 3;

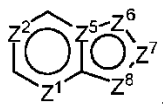
B se selecciona de B-I, B-II, B-III y B-IV;

en donde B está unido en cualquier átomo del anillo con L<sup>2</sup>;

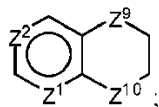
B-I es



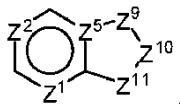
B-II es



B-III es



B-IV es



cada uno de Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> y Z<sup>4</sup> es independientemente CR<sup>7</sup> o N;

Z<sup>5</sup> es C o N;

cada uno de Z<sup>6</sup>, Z<sup>7</sup> y Z<sup>8</sup> es independientemente CR<sup>8</sup>, N, NR<sup>9</sup>, O o S;

cada uno de Z<sup>9</sup>, Z<sup>10</sup> y Z<sup>11</sup> es independientemente CR<sup>10</sup>, CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>13</sup>, O o S;

n es un número entero desde 0 hasta 6;

cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se selecciona, en cada aparición, independientemente de H, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, óxido de dialquilfosfina, oxo, carboxilo, amido, acilo, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, cicloalquilalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, cicloalquilamino, cicloalquilalquilamino, heterocicliilo, heterociclilalquilo, heterocicliloxi, heterociclilalquiloxi, heterociclilamino, heterociclilalquilamino, arilo, aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, arilamino, aralquilamino, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, heteroarilamino y heteroarilalquilamino;

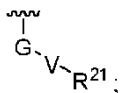
R<sup>A</sup> se selecciona, en cada aparición, independientemente de halógeno, hidroxilo, amino, ciano, óxido de



dialquifosfina, oxo, carboxilo, amido, acilo, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, cicloalquilalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, cicloalquilamino, cicloalquilalquilamino, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclioxi, heterocicliilalquiloxi, heterocicilamino, heterocicilalquilamino, arilo, aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, arilamino, aralquilamino, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, heteroarilamino y heteroarilalquilamino,

en donde dos grupos  $R^A$  unidos al mismo átomo o átomos diferentes pueden formar opcionalmente juntos un puente o un anillo;

$R^B$  se selecciona de



G se selecciona de un enlace, alquileo, heteroalquileo, carbociclo  $C_{3-12}$ , heterociclo de 3 a 12 miembros, y combinaciones de los mismos, en donde G está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $R^{32}$ ;

V está ausente o se selecciona de carbociclo  $C_{3-12}$  y heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde V está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $R^{32}$ ;

cada uno de  $R^{21}$  y  $R^{32}$  se selecciona, en cada aparición, independientemente de:

H, halógeno,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-P(O)(OR^{20})_2$ ,  $-P(O)(R^{20})_2$ ,  $-OP(O)(OR^{20})_2$  y  $-CN$ ;

alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  y alquino  $C_{2-6}$ , cada uno de los cuales está independientemente opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-P(O)(OR^{20})_2$ ,  $-P(O)(R^{20})_2$ ,  $-OP(O)(OR^{20})_2$ ,  $-CN$ , carbociclo  $C_{3-10}$  y heterociclo de 3 a 10 miembros; y

carbociclo  $C_{3-10}$  y heterociclo de 3 a 10 miembros;

en donde dos  $R^{32}$  en el mismo átomo de carbono pueden venir juntos para formar un carbociclo  $C_{3-10}$  o un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

en donde cada carbociclo  $C_{3-10}$  y heterociclo de 3 a 10 miembros de  $R^{32}$  está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-OR^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$ ,  $-P(O)(OR^{20})_2$ ,  $-P(O)(R^{20})_2$ ,  $-OP(O)(OR^{20})_2$ ,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  y alquino  $C_{2-6}$ ;

$R^{20}$  se selecciona, en cada aparición, independientemente de:

hidrógeno;

alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  y alquino  $C_{2-6}$ , cada uno de los cuales está independientemente opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-OR^{30}$ ,  $-SR^{30}$ ,  $-N(R^{30})_2$ ,  $-N(R^{30})C(O)R^{30}$ ,  $-C(O)R^{30}$ ,  $-C(O)OR^{30}$ ,  $-C(O)N(R^{30})_2$ ,  $-OC(O)R^{30}$ ,  $-S(O)_2R^{30}$ ,  $-S(O)_2N(R^{30})_2$ ,  $-N(R^{30})S(O)_2R^{30}$ ,  $-NO_2$ ,  $-P(O)(OR^{30})_2$ ,  $-P(O)(R^{30})_2$ ,  $-OP(O)(OR^{30})_2$  y  $-CN$ ; y heterociclo de 3 a 10 miembros y carbociclo  $C_{3-10}$ ;

$R^{30}$  se selecciona en cada aparición, independientemente, de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  y alquino  $C_{2-6}$ ; y

$R^{14}$  es halógeno, hidroxilo, amino, ciano, óxido de dialquifosfina, carboxilo, amido, acilo, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, cicloalquilalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, cicloalquilamino, cicloalquilalquilamino, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclioxi, heterocicliilalquiloxi, heterocicilamino, heterocicilalquilamino, arilo, aralquilo, ariloxi, aralquiloxi, arilamino, aralquilamino, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, heteroarilamino o heteroarilalquilamino.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $R^{14}$  es halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilamino, amino, ciano, amido, alquilo, heteroalquilo o haloalquilo.

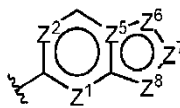
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $X^6$  es  $CR^3$  y  $R^3$  en  $X^6$  se selecciona de H, halógeno, amino, carboxilo y alquilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $L^2$  es alquileo  $C_1-C_4$  y  $L^3$  es carbonilo, O, S o  $-NR^5$ .

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $X^2$  es N,  $R^1$  es un haloalquilo y  $R^5$  es H o alquilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde B es B-II.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde B-II está unido a L<sup>2</sup> en una posición que consiste en



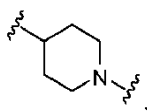
8. El compuesto de la reivindicación 1, que comprende B-II, en donde:

Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son CR<sup>7</sup>;  
 Z<sup>5</sup> es C;  
 Z<sup>6</sup> es NR<sup>B</sup>; y  
 Z<sup>7</sup> y Z<sup>8</sup> son CR<sup>8</sup>.

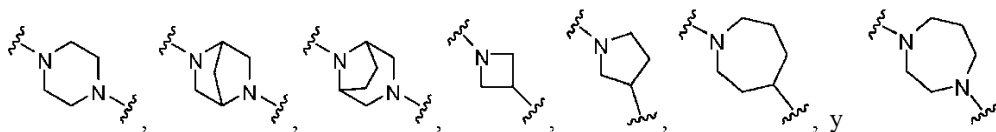
9. El compuesto de la reivindicación 1, que comprende B-II, en donde:

Z<sup>1</sup> es CCH<sub>3</sub>;  
 Z<sup>2</sup> y Z<sup>8</sup> son CH;  
 Z<sup>5</sup> es C;  
 Z<sup>6</sup> es NR<sup>B</sup>; y  
 Z<sup>7</sup> es CCN.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde V se selecciona de:



y

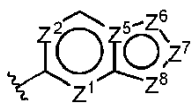


uno cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>32</sup>.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde G es alquileno opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>32</sup>.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

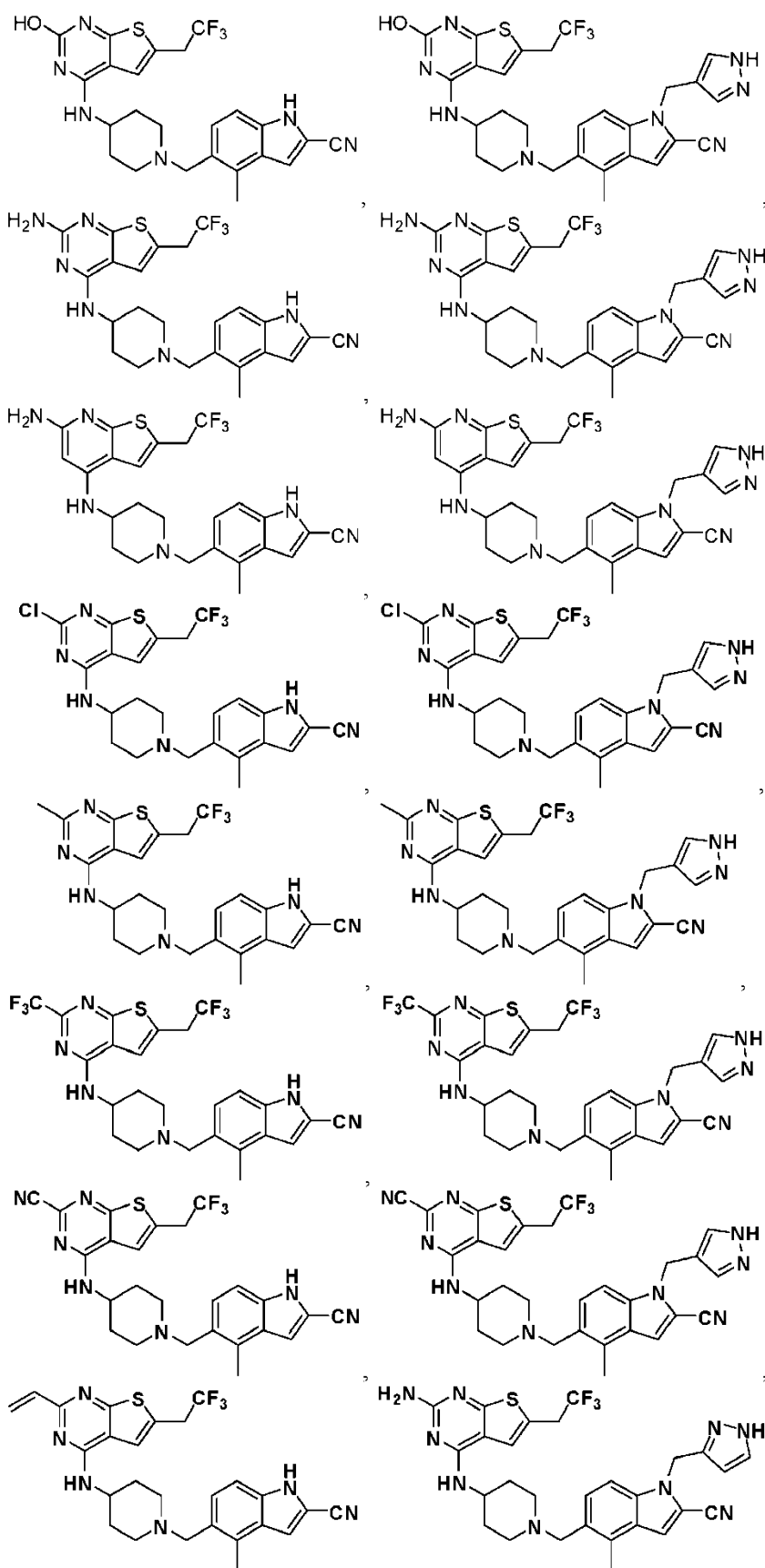
X<sup>5</sup> es S;  
 X<sup>6</sup> es CR<sup>3</sup>, en donde R<sup>3</sup> en X<sup>6</sup> se selecciona de H, halógeno, amino, carboxilo y alquilo;  
 L<sup>2</sup> es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 L<sup>3</sup> es carbonilo, O, S o -NR<sup>5</sup>-;  
 B es

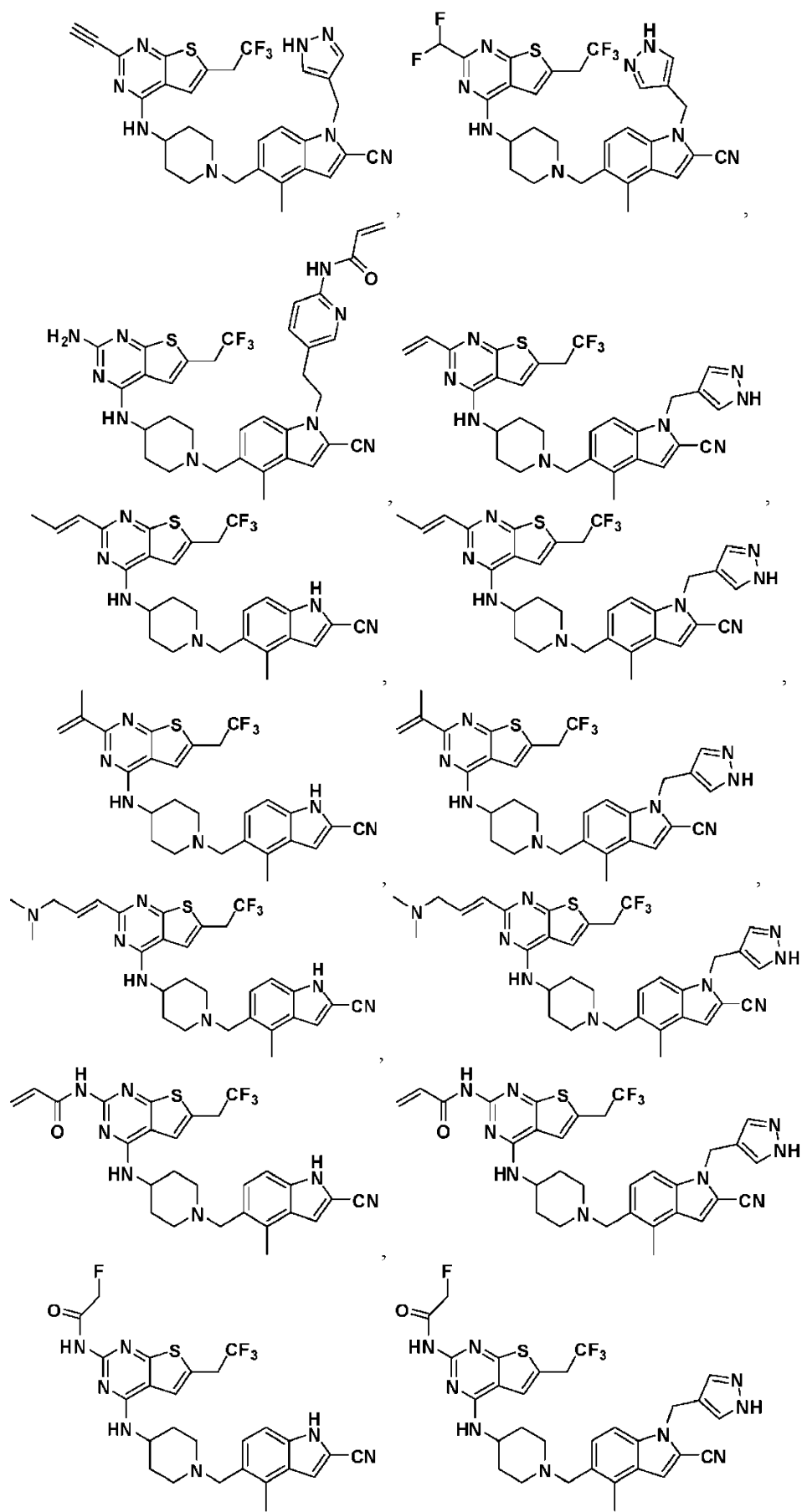


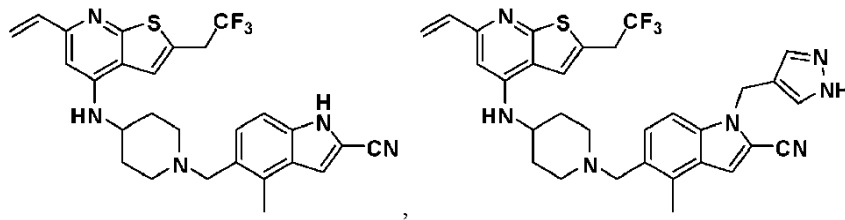
Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son CR<sup>7</sup>;  
 Z<sup>5</sup> es C;  
 Z<sup>6</sup> es NR<sup>B</sup>;  
 Z<sup>7</sup> y Z<sup>8</sup> son CR<sup>8</sup>;  
 R<sup>1</sup> es un haloalquilo;  
 R<sup>14</sup> es halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilamino, amino, ciano, amido, alquilo, heteroalquilo o haloalquilo; y  
 V se selecciona de carbociclo C<sub>3-12</sub> y heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>32</sup>.

13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sup>14</sup> es hidroxilo, alquilamino o amino.

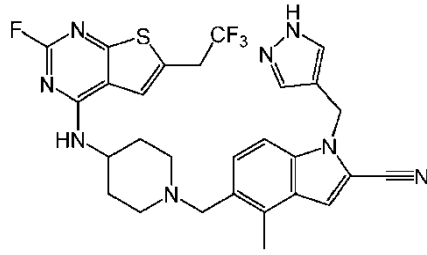
14. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:







o



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, para su uso en un método de tratamiento de leucemia, tumor maligno hematológico, cáncer de tumor sólido, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de hígado, tumor cerebral o diabetes en un sujeto que lo necesita.

15

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

MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVIPTNVPE  
LTFQPSAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKK  
VSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGWSVPGTKLDSSGVAFVAVGACQALGLRDVHL  
ALSEDHAWVVFPGNQEQTAEVTWHGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLYLKGSYMRCDRKME  
VAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLADLEELEPTPGR  
PDPLTLYHKGIASAKTYRDEHIYPYMYLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVIQDYNCR  
EDEEIIYKEFFEVDNDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQGTQSQGSALQDPECFAHLLR  
FYDGIKWEEGSPVPLHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQKVRIVSREAEAAEAEPEWGEEA  
REGRRRGPRRESKPEEPPPPKPPALDKGLGTGQAVSGPPRKPPGTVAGTARGPEGGSTA  
QVPAPTASPPPEGPVLTFAQSEKMKGMKELLVATKINSSAIKQLTAQSQVQMKKQKVSTP  
SDYTLSFLKRQRKGL

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

MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVIPTNVPE  
LTFQPSPAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKK  
VSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTKLDSSGVAFVAVGACQALGLRDVHLALSED  
HAWVVFPGNQEQTAEVTWHGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLYLKGSYMRCDRKMEVAFMV  
CAINPSIDLHTDSLELLQLQQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLADLEELEPTPGRPDPLT  
LYHKGIAAKTYRDEHIYPMYLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVIQDYNCREDEEI  
YKEFFEYVANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQGTQSQGSALQDPECFAHLLRFYDGI  
CKWEEGSPTPVLHVWATFLVQSLGRFEGQVRQKVRIVSREAEAAEAEPWGEEAREGRR  
RGPRRESKPEEPPPKPALDKGLGTGQAVSGPPRKPPTVAGTARGPEGGSTAQVPAP  
TASPPPEGPVLTFAQSEKMKGMKELLVATKINSSAIKLQLTAQSQVQMKKQKVSTPSDYTL  
SFLKRQRKGL

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

MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLFAAELGREETDLVLLSLVVGVEHFLAVNRVIPTNVPE  
LTFQSPAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKK  
VSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTKLDSSGVAFVAVGACQALGLRDVHLALSED  
HAWSWLYLKGSYMRCDRKMEVAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQKLLWLLYDLGHLER  
YPMALGNLADLEEELEPTPGRPDPLTYHKGIASAKTYRDEHIYPYMYLAGYHCRNRNVR  
EALQAWADTATVIQDYNCREDEEIKYKFFEVANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQ  
GTQSQGSALQDPECFAHLLRFYDGICKWEEGSPTPVLHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQKV  
RIVSREAEAAEAEEPWGEEAREGRRRGPRRESKPEEPPPPKPPALDKGLGTGQAVSGPP  
RKPPGTVAGTARGPEGGSTAQVPAPTASPPPEGPVLTFFQSEKMKGMKELLVATKINSSAI  
KLQLTAQSQVQMKKQKVSTPSDYTLSFLKRQRKGL