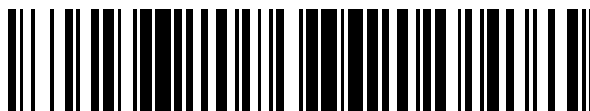


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 992**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01) **C07C 45/71** (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01) **C07C 49/517** (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07C 37/62 (2006.01)

C07C 39/27 (2006.01)

C07C 47/565 (2006.01)

C07C 47/575 (2006.01)

C07D 209/08 (2006.01)

C07C 45/00 (2006.01)

C07C 45/67 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2006 E 11173701 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2016 EP 2395004**

54 Título: **Derivados de pirrolo[2,3-b]piridina como inhibidores de proteínas cinasas**

30 Prioridad:

22.06.2005 US 692960 P

28.10.2005 US 731528 P

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

08.04.2016

73 Titular/es:

PLEXXIKON INC. (100.0%)

91 Bolivar Drive, Suite A

Berkeley, CA 94710, US

72 Inventor/es:

IBRAHIM, PRABHA N.;

ARTIS, DEAN R.;

BREMER, RYAN;

HABETS, GASTON;

MAMO, SHUMEYE;

NESPI, MARIKA;

ZHANG, CHAO;

ZHANG, JIAZHONG;

ZHU, YONG-LIANG;

ZUCKERMAN, REBECCA;

WEST, BRIAN;

SUZUKI, YOSHIHISA;

TSAI, JAMES;

HIRTH, KLAUS-PETER;

BOLLAG, GIDEON;

SPEVAK, WAYNE;

CHO, HANNA;

GILLETTE, SAMUEL J.;

WU, GUOXIAN;

ZHU, HONGYAO y

SHI, SHENGHUA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 565 992 T3

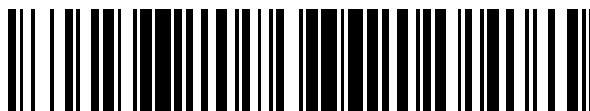
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 992**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2006** **E 11173701 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2016** **EP 2395004**

ES 2 565 992 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirrolo[2, 3-b]piridina como inhibidores de proteínas cinasas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos que son útiles como intermedios en la preparación de compuestos de acuerdo con la fórmula III. Los compuestos de acuerdo con la fórmula III modulan la actividad cinasa.

Antecedentes de la invención

La información proporcionada en el presente documento pretende solamente ayudar a la comprensión del lector. Ninguna de la información proporcionada ni de las referencias citadas se admite que sean técnica anterior a la presente invención.

10 Las proteínas cinasas receptoras regulan señales de cascadas de transducción clave que controlan o están involucradas en el control de una plétora de funciones fisiológicas que incluyen crecimiento y proliferación celular, diferenciación celular, desarrollo celular, división celular, adhesión celular, respuesta a estrés, guía axonal mediada por contacto de corto alcance, regulación de la transcripción, mitogénesis aberrante, angiogénesis, interacciones célula-célula o célula-matriz anormales durante el desarrollo vascular, inflamación, actividad de células madre

15 linfohematopoyéticas, inmunidad protectora contra bacterias específicas, asma alérgica, respuestas específicas de tejido aberrantes a la activación de la ruta de transducción de señales de JNK, transformación celular, memoria, apoptosis, modificación de sinapsis dependiente de actividad competitiva en la sinapsis neuromuscular, mediación inmunológica de enfermedad y regulación de calcio.

20 Estados de enfermedad específicos asociados con regulación aberrante de proteína cinasas incluyen, por ejemplo sin limitación, acrocéfalosindactilia de tipo I, leucemia mieloide aguda, linfoma no Hodgkin inducido por SIDA, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, artritis, asma, aterosclerosis, dermatitis atópica, enfermedades autoinmunes, infección bacteriana, cáncer de vejiga, cáncer de la mama, cáncer del sistema nervioso central, cáncer del colon, cáncer del endometrio, cáncer de la trompa de Falopio, cáncer del tracto gastrointestinal, cáncer del ovario, insuficiencia cardíaca, leucemia mieloide crónica, carcinoma de colon, cáncer colorrectal,

25 enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), Síndrome de Crouzon, diabetes, nefropatía diabética, enfisema, endometriosis, cáncer epidermoide, trastornos fibróticos, tumor estromal gastrointestinal (GIST), glomerulonefritis, enfermedad de Graves, lesión en la cabeza, carcinoma hepatocelular, enfermedad de Hirschsprung, gliomas humanos, enfermedades de inmunodeficiencia, trastornos antiinflamatorios, apoplejía isquémica, síndrome de Jackson-Weiss, leiomiomasarcoma, leucemias, nefritis de lupus, melanoma maligno, nefrosclerosis malignas, mastocitosis, mastocitomas, tumores de células cebadas, melanoma del colon, síndromes de MEN2, trastornos metabólicos, migraña, esclerosis múltiple, trastornos mieloproliferativos, nefritis, enfermedades neurodegenerativas,

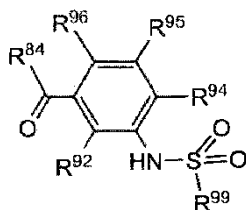
30 enfermedades neurotraumáticas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, rechazo de trasplante de órganos, osteoporosis, dolor, enfermedad de Parkinson, Síndrome de Pfeiffer, poliquistosis renal, linfedema primario, cáncer de próstata, soriasis, restenosis vascular, artritis reumatoide, cicatrización dérmica y tisular, selectivo defecto célula T (STD), inmunodeficiencia severa combinada (SCID), cáncer de pulmón de células pequeñas, lesión en la médula espinal, carcinoma de células escamosas, lupus eritematoso sistémico, cáncer testicular, síndromes de microangiopatía trombótica, granulomatosis de Wegener, agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, infección vírica, retinopatía diabética, alopecia, disfunción eréctil, degeneración macular, leucemia linfocítica mieloide (CLL), síndrome mielodisplásico (MDS), neurofibromatosis y esclerosis tuberosa. De acuerdo con ello, hay una necesidad

35 en la técnica de compuestos adicionales de uso para la modulación de proteínas cinasas receptoras.

Sumario de la invención

45 La materia objeto de la presente invención es un compuesto como se define en la reivindicación 1, compuesto que tiene la estructura de fórmula VIIa. Las reivindicaciones dependientes se refieren a realizaciones concretas de la misma.

Un compuesto de acuerdo con la presente invención tiene la estructura de fórmula VIIa:



Fórmula VIIa

en la que:

R⁸⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y -Cl;

R⁹² es halógeno;

R⁹⁴, R⁹⁵, y R⁹⁶ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor;

5 R⁹⁹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior sustituido opcionalmente, fenilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente y -NR⁷⁹R⁸⁰; y

R⁷⁹ y R⁸⁰ son de forma independiente hidrógeno o alquilo inferior sustituido opcionalmente, o R⁷⁹ y R⁸⁰ se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar heterocicloalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido;

10 en la que:

alquilo inferior indica un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y alcoxi inferior indica el grupo -OR^z, en el que R^z es alquilo inferior;

15 alquilo inferior opcionalmente sustituido como R⁹⁹, R⁷⁹ o R⁸⁰, son alquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -F, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^o, -SR^o, -OC(O)R^o, -OC(S)R^o, -C(O)R^o, -C(S)R^o, -C(O)OR^o, -C(S)OR^o, -S(O)R^o, -S(O)₂R^o, -C(O)NHR^o, -C(S)NHR^o, -C(O)NR^oR^o, -C(S)NR^oR^o, -S(O)₂NHR^o, -S(O)₂NR^oR^o, -C(NH)NHR^o, -C(NH)NR^oR^o, -NH C(O)R^o, -NHC(S)R^o, -NR^oC(O)R^o, -NR^oC(S)R^o, -NHS(O)₂R^o, -NR^oS(O)₂R^o, -NHC(O)NH R^o, -NHC(S)NHR^o, -NR^oC(O)NH₂, -NR^oC(S)NH₂, -NR^oC(O)NHR^o, -NR^oC(S)NHR^o, -NH C(O)NR^oR^o, -NHC(S)NR^oR^o, -NR^oC(O)NR^oR^o, -NR^oC(S)NR^oR^o, -NHS(O)₂NHR^o, -NR^oS(O)₂NHR^o, -NHS(O)₂NR^oR^o, -NR^oS(O)₂NR^oR^o, -NHR^o, -NR^oR^o, -R^e, -R^f, y -R^g;

25 fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido como R⁹⁹, o heterocicloalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido como R⁷⁹ y R⁸⁰ combinados con el nitrógeno al que están unidos son fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 5-7 miembros, respectivamente, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

30 halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^o, -SR^o, -OC(O)R^o, -OC(S)R^o, -C(O)R^o, -C(S)R^o, -C(O)OR^o, -C(S)OR^o, -S(O)R^o, -S(O)₂R^o, -C(O)NHR^o, -C(S)NHR^o, -C(O)NR^oR^o, -C(S)NR^oR^o, -S(O)₂NHR^o, -S(O)₂NR^oR^o, -C(NH)NHR^o, -C(NH)NR^oR^o, -NH C(O)R^o, -NHC(S)R^o, -NR^oC(O)R^o, -NR^oC(S)R^o, -NHS(O)₂R^o, -NR^oS(O)₂R^o, -NHC(O)NH R^o, -NHC(S)NHR^o, -NR^oC(O)NH₂, -NR^oC(S)NH₂, -NR^oC(O)NHR^o, -NR^oC(S)NHR^o, -NH C(O)NR^oR^o, -NHC(S)NR^oR^o, -NR^oC(O)NR^oR^o, -NR^oC(S)NR^oR^o, -NHS(O)₂NHR^o, -NR^oS(O)₂NHR^o, -NHS(O)₂NR^oR^o, -NR^oS(O)₂NR^oR^o, -NHR^o, -NR^oR^o, -R^d, -R^e, -R^f, y -R^g;

35 cada R^o, R^p, y R^c se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en R^d, R^e, R^f, y R^g, o R^p y R^c se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5-7 miembros o un heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 7 miembros, en el que el heterocicloalquilo de 5-7 miembros o el heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 7 miembros, respectivamente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, -CN, -OH, -NH₂, -OR^u, -SR^u, -NHR^u, -NR^uR^u, -R^x, y -R^y;

40 cada R^d es de forma independiente alquilo C₁-C₆, en el que alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

45 flúor, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^k, -SR^k, -OC(O)R^k, -OC(S)R^k, -C(O)R^k, -C(S)R^k, -C(O)OR^k, -C(S)OR^k, -S(O)R^k, -S(O)₂R^k, -C(O)NHR^k, -C(S)NHR^k, -C(O)NR^kR^k, -C(S)NR^kR^k, -S(O)₂NHR^k, -S(O)₂NR^kR^k, -C(NH)NHR^k, -C(NH)NR^kR^k, -NHC(O)R^k, -NHC(S)R^k, -NR^kC(O)R^k, -NR^kC(S)R^k, -NHS(O)₂R^k, -NR^kS(O)₂R^k, -NHC(O)NHR^k, -NHC(S)NHR^k, -NR^kC(O)NH₂, -NR^kC(S)NH₂, -NR^kC(O)NHR^k, -NR^kC(S)NHR^k, -NHC(O)NR^kR^k, -NHC(S)NR^kR^k, -NR^kC(O)NR^kR^k, -NR^kC(S)NR^kR^k, -NHS(O)₂NHR^k, -NR^kS(O)₂NHR^k, -NHS(O)₂NR^kR^k, -NR^kS(O)₂NR^kR^k, -NHR^k, -NR^kR^k, -Rⁱ, y -R^j;

50 cada R^e es de forma independiente alqueno C₂-C₆, en el que alqueno C₂-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

flúor, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^k, -SR^k, -OC(O)R^k, -OC(S)R^k, -C(O)R^k, -C(S)R^k, -C(O)OR^k, -C(S)OR^k, -S(O)R^k, -S(O)₂R^k, -C(O)NHR^k, -C(S)NHR^k, -C(O)NR^kR^k, -C(S)NR^kR^k, -S(O)₂NHR^k, -S(O)₂NR^kR^k, -C(NH)NHR^k, -C(NH)NR^kR^k, -NHC(O)R^k, -NHC(S)R^k, -NR^kC(O)R^k, -NR^kC(S)R^k, -NHS(O)₂R^k, -NR^kS(O)₂R^k, -NHC(O)NHR^k, -NHC(S)NHR^k, -NR^kC(O)NH₂, -NR^kC(S)NH₂, -NR^kC(O)NHR^k, -NR^kC(S)NHR^k, -NHC(O)NR^kR^k, -NHC(S)NR^kR^k, -NR^kC(O)NR^kR^k, -NR^kC(S)NR^kR^k, -NHS(O)₂NHR^k, -NR^kS(O)₂NHR^k, -NHS(O)₂NR^kR^k, -NR^kS(O)₂NR^kR^k, -NHR^k, -NR^kR^k, -Rⁱ, y -R^j;

R^f , R^s , y R^t cada vez que aparecen se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₃₋₆, alquino C₃₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; en el que alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -R^y, flúor, -OH, -NH₂, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con flúor, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, no obstante, cualquier sustitución del carbono del alquilo C₁₋₆ unido a cualquiera de O, S, o N,

de -OR^f, -SR^f, -C(O)OR^f, -C(S)OR^f, -C(O)NHR^f, -C(S)NHR^f, -C(O)NR^fR^f, -C(S)NR^fR^f, -S(O)₂NHR^f, -S(O)₂NR^fR^f, -C(NH)NHR^f, -NR^fC(O)R^f, -NR^fC(S)R^f, -NR^fS(O)₂R^f, -NHC(O)NHR^f, -NHC(S)NHR^f, -NR^fC(O)NH₂, -NR^fC(S)NH₂, -NR^fC(O)NHR^f, -NR^fC(S)NHR^f, -NHC(O)NR^fR^f, -NHC(S)NR^fR^f, -NR^fC(O)NR^fR^f, -NR^fC(S)NR^fR^f, -NHS(O)₂NHR^f, -NR^fS(O)₂NH₂, -NR^fS(O)₂NHR^f, -NHS(O)₂NR^fR^f, -NR^fS(O)₂NR^fR^f, -NHR^f, o -NR^fR^f se seleccione del grupo que consiste en flúor y -R^y; y en el que alqueno C₃₋₆ o alquino C₃₋₆, respectivamente, están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -R^y, flúor, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con flúor, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, y cicloalquilamino, con la condición de que, no obstante, cualquier sustitución del carbono del alqueno C₃₋₆ o alquino C₃₋₆ unido a cualquiera de O, S, o N,

de -OR^f, -SR^f, -C(O)OR^f, -C(S)OR^f, -C(O)NHR^f, -C(S)NHR^f, -C(O)NR^fR^f, -C(S)NR^fR^f, -S(O)₂NHR^f, -S(O)₂NR^fR^f, -C(NH)NHR^f, -NR^fC(O)R^f, -NR^fC(S)R^f, -NR^fS(O)₂R^f, -NHC(O)NHR^f, -NHC(S)NHR^f, -NR^fC(O)NH₂, -NR^fC(S)NH₂, -NR^fC(O)NHR^f, -NR^fC(S)NHR^f, -NHC(O)NR^fR^f, -NHC(S)NR^fR^f, -NR^fC(O)NR^fR^f, -NR^fC(S)NR^fR^f, -NHS(O)₂NHR^f, -NR^fS(O)₂NH₂, -NR^fS(O)₂NHR^f, -NHS(O)₂NR^fR^f, -NR^fS(O)₂NR^fR^f, -NHR^f, o -NR^fR^f se seleccione del grupo que consiste en flúor, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con flúor, y -R^y; y en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, respectivamente, están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con flúor, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, y cicloalquilamino, o R^s y R^t se combinan con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5-7 miembros o heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 7 miembros, en el que el heterocicloalquilo de 5-7 miembros o heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 7 miembros, respectivamente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

halógeno, -NO₂, -CN, -OH, -NH₂, OR^u, -SR^u, -NHR^u, -NR^uR^u, -R^x, y -R^y;

cada R^u se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₃₋₆, alquino C₃₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -R^y, flúor, -OH, -NH₂, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con flúor, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, y cicloalquilamino, con la condición de que, no obstante, cualquier sustitución del carbono del C₁₋₆ unido al O de -OR^u, S de -SR^u, o N de -NHR^u sea flúor o -R^y; y en el que el alqueno C₃₋₆ o alquino C₃₋₆, respectivamente, estén opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -R^y, flúor, -OH, -NH₂, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con flúor, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, no obstante, cualquier sustitución del carbono del alqueno C₃₋₆ o alquino C₃₋₆ unido al O de -OR^u, al S de -SR^u, o al N de -NHR^u sea flúor, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con flúor, o -R^y; y en el que el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, respectivamente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con flúor, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

cada R^x se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -R^y, flúor, -OH, -NH₂, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con flúor, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino; y en el que alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆, respectivamente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -R^y, flúor, -OH, -NH₂, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con flúor, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

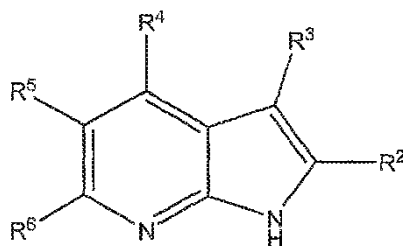
cada R^y se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, respectivamente, están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con flúor, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino.

En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula VIIa, R⁹² es flúor y R⁹⁶ es flúor o cloro. En realizaciones adicionales de los compuestos de Fórmula VIIa, R⁹² es flúor y R⁹⁶ es hidrógeno. En realizaciones adicionales de los compuestos de Fórmula VIIa, R⁹² y R⁹⁶ son ambos flúor. En realizaciones adicionales de los compuestos de Fórmula VIIa, R⁹⁴ y R⁹⁵ son hidrógeno.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles como intermedios en la preparación de compuestos que modulan la actividad cinasa. En particular, los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles como intermedios en la preparación de compuestos de acuerdo con la fórmula III.

5 En el presente documento se divulgan adicionalmente compuestos activos en proteína cinasas en general, incluyendo, pero no limitados a, Ab1, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, B-Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3 α , Gsk3 β , HCK, Her2/ErbB2, Her4/ErbB4, IGF1R, IKK beta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Kdr, Kit, LCK, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC alfa, PKC beta, PKC theta, Plk1, Pyk2, Ret, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, Yes, y/o Zap70, incluyendo cualquier mutación de estas cinasas y el uso de las mismas en tratar enfermedades y afecciones asociadas con la regulación de la actividad de la cinasa. En particular, en el presente documento se divulgan compuestos de Fórmula I como se describen más adelante.

Los compuestos de Fórmula I tienen la siguiente estructura:



Formula I

15 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos,

en la que:

20 R^2 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquino inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -CN, -NO₂, -CR^aR^bR²⁶ y -LR²⁶;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquino inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -CN, -NO₂, -CR^aR^bR²⁶, -LR²⁶ y -A-Ar-L₁-R²⁴;

25 A se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S-, -CR^aR^b-, -NR¹-, -C(O)-, -C(S)-, -S(O)- y -S(O)₂-;

30 R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -S(O)₂R⁷, -C(O)NHR⁷, -C(S)NHR⁷ y -S(O)₂NHR⁷, en el que alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, dialquilamino, y -NR⁸R⁹, en el que la o las cadenas de alquilo de alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, o dialquilamino están opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de la cadena alquilo unido al O del alcoxi, S del tialquilo o N de mono- o dialquilamino es flúor, con la condición adicional de que, sin embargo, cuando R^1 es alquilo inferior, cualquier sustitución en el carbono del alquilo inferior unido al N de -NR¹- es flúor, y en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

40 R^7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, dialquilamino, y -NR⁸R⁹, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono del alquilo unido al N de -C(O)NHR⁷, -C(S)NHR⁷ o -S(O)₂NHR⁷ es flúor, en el que la o las cadenas de alquilo del alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, o dialquilamino están opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de la cadena alquilo unido a O del alcoxi, S del tialquilo o N del

mono- o dialquilamino es flúor, y en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

5 Ar se selecciona del grupo que consiste en arileno opcionalmente sustituido y heteroarileno opcionalmente sustituido;

10 L cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en $-(\text{alq})_a\text{-S}-(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-O}-(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-NR}^{25}-(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-C(O)}-(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-C(S)}-(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-S(O)}-(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-S(O)}_2-(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-OC(O)}-(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-C(O)O}-(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-OC(S)}-(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-C(S)O}-(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-C(O)NR}^{25}-(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-C(S)NR}^{25}-(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-S(O)}_2\text{NR}^{25}-(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-NR}^{25}\text{C(O)}-(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-NR}^{25}\text{C(S)}-(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-NR}^{25}\text{S(O)}_2-(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-NR}^{25}\text{C(O)O}-(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-NR}^{25}\text{C(S)O}-(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-OC(O)NR}^{25}-(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-OC(S)NR}^{25}-(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-NR}^{25}\text{C(O)NR}^{25}-(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-NR}^{25}\text{C(S)NR}^{25}-(\text{alq})_b-$ y $-(\text{alq})_a\text{-NR}^{25}\text{S(O)}_2\text{NR}^{25}-(\text{alq})_b-$;

a y b son, de forma independiente, 0 o 1;

15 alq es alquileo C₁₋₃ o alquileo C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, dialquilamino, y -NR⁸R⁹, en el que el alquilo inferior o la o las cadenas alquilo del alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino o dialquilamino están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que
20 consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de la cadena alquilo unido a O del alcoxi, S del tialquilo o N de mono- o dialquilamino es flúor;

L₁ es $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_v-$ o L, en el que v es 1, 2, o 3;

25 en la que R^a y R^b cada vez que aparecen se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, dialquilamino, y -NR⁸R⁹, en el que la o las cadenas de alquilo del alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino o dialquilamino están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que
30 consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de la cadena alquilo unido a O del alcoxi, S del tialquilo o N de mono- o dialquilamino sea flúor; o

35 dos cualquiera de R^a y R^b en los mismos o diferentes carbonos se combinan para formar un cicloalquilo monocíclico de 3-7 miembros o heterocicloalquilo monocíclico de 5-7 miembros y cualquier otro de R^a y R^b se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, dialquilamino, y -NR⁸R⁹, en el que la o las cadenas alquilo del alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, o dialquilamino están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de la cadena alquilo unido a O de alcoxi, S de tialquilo o N de mono- o dialquilamino es flúor y en el que el cicloalquilo monocíclico de 3-7 miembros o heterocicloalquilo monocíclico de 5-7 miembros estén opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

45 R⁸ y R⁹ se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5-7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior y alquiltio inferior sustituido con flúor;

50 R²⁵ cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

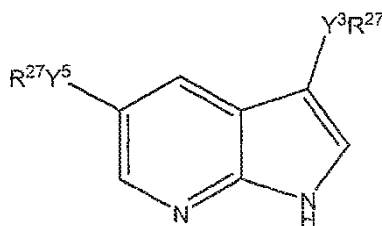
55 R²⁴ y R²⁶ cada vez que aparecen se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, con la condición de que, sin embargo, el hidrógeno no esté unido a ninguno de S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de L o L₁, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R²⁴ o R²⁶ es alqueno inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono de alqueno del mismo está unido a N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de L o L₁, alquilo inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R²⁴ o R²⁶ es alquilo inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono de alquilo del mismo está unido a N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de L o L₁, cicloalquilo opcionalmente

sustituido, hetero cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido,

La descripción anterior de los sustituyentes en la fórmula I incluye descripciones de cada combinación de los sustituyentes especificados R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 . En algunas realizaciones, al menos uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es distinto de hidrógeno.

En algunas realizaciones que implican compuestos de fórmula I, R^2 y R^6 son hidrógeno, o R^2 y R^5 son hidrógeno, o R^2 y R^4 son hidrógeno, o R^2 y R^3 son hidrógeno, o R^3 y R^6 son hidrógeno, o R^3 y R^5 son hidrógeno, o R^3 y R^4 son hidrógeno, o R^4 y R^6 son hidrógeno, o R^4 y R^5 son hidrógeno, o R^5 y R^6 son hidrógeno, en los que las sustituciones en las otras posiciones no son hidrógeno. En algunas realizaciones, R^2 , R^3 and R^4 son hidrógeno, o R^2 , R^3 y R^5 son hidrógeno, o R^2 , R^3 y R^6 son hidrógeno, o R^2 , R^4 y R^5 son hidrógeno, o R^2 , R^4 y R^6 son hidrógeno, o R^2 , R^5 y R^6 son hidrógeno, o R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno, o R^3 , R^4 y R^6 son hidrógeno, o R^3 , R^5 y R^6 son hidrógeno, o R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno, en los que las sustituciones en las otras posiciones no son hidrógeno. En algunas realizaciones, los compuestos están monosustituídos con no hidrógeno en uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 o R^6 (es decir, hidrógeno en las otras cuatro posiciones). En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I tienen una sustitución no hidrógeno en R^3 ; una sustitución no hidrógeno en R^4 ; una sustitución no hidrógeno en R^5 ; una sustitución no hidrógeno en R^3 y R^4 ; una sustitución no hidrógeno en R^3 y R^5 . En algunas realizaciones, las sustituciones como se indican son las únicas sustituciones; las sustituciones como se indican se combinan con R^2 y R^6 como H; las sustituciones como se indican se combinan con la sustitución en otra de las posiciones de la sustitución mostradas en la fórmula I. Los compuestos de fórmula I, y todas las subrealizaciones detalladas en el presente documento, se pueden usar para tratar a un sujeto que sufre o está en riesgo de sufrir alguna de las enfermedades o afecciones mediadas por proteína cinasa contempladas en el presente documento.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene una estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula Ia:



Fórmula Ia

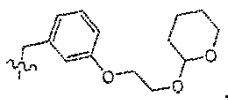
todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo, en la que Y^3 es un enlace, $-CR^aR^b-$, $-A-Ar-L_1-$, o L, y Y^5 es un enlace, $-CR^aR^b-$, o L, y cada R^{27} es de forma independiente halógeno, con la condición de que Y^3 o Y^5 sea un enlace, o R^{26} , con la condición de que, sin embargo, ni Y^3R^{27} y Y^5R^{27} sean hidrógeno, en la que R^a , R^b , L, L_1 , A, Ar y R^{26} son como se define con referencia a la fórmula I.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula Ia, Y^3 y Y^5 son enlaces. En algunas realizaciones, Y^3 y Y^5 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^3 y Y^5 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, Y^3 y Y^5 son de forma independiente $-CR^aR^b-$. En algunas realizaciones, Y^3 es un enlace y Y^5 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^3 es un enlace y Y^5 es L. En algunas realizaciones, Y^3 es un enlace y Y^5 es $-CR^aR^b-$. En algunas realizaciones, Y^5 es un enlace y Y^3 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^5 es un enlace y Y^3 es L. En algunas realizaciones, Y^5 es un enlace y Y^3 es $-CR^aR^b-$.

En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula Ia, cada R^{27} es de forma independiente cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{27} es halógeno, con la condición de que Y^3 o Y^5 sea un enlace. En algunas realizaciones, Y^5 es un enlace, $-CR^aR^b-$, o L, Y^3 es $-CR^aR^b-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^{25}-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-S(O)-$, o $-S(O)_2-$, en el que R^{25} es como se ha definido en la fórmula I, y cada R^{27} es de forma independiente R^{26} o Y^5R^{27} es halógeno; en realizaciones adicionales, Y^3 es $-CR^aR^b-$ o $-C(O)-$; en realizaciones adicionales, $-CR^aR^b-$ es $-CH_2-$. En algunas realizaciones, Y^5 es un enlace, $-CR^aR^b-$, o L, R^{27} unido a Y^5 es R^{26} o Y^5R^{27} es halógeno, Y^3 es $-CR^aR^b-$ o $-C(O)-$, y R^{27} unido a Y^3 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de compuestos de fórmula Ia, Y^3R^{27} es $-A-Ar-L_1-R^{24}$, en la que A, Ar, y L_1 son como se ha definido para la fórmula I, y R^{24} es metilo sustituido, alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R^{24} es alquenilo inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono de alqueno del mismo está unido a N, S, O, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)$ o $C(S)$ de L_1 , alquinilo inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R^{24} es alquinilo inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono de alquino del mismo está unido a N, S, O, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)$ o $C(S)$ de L_1 , cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo

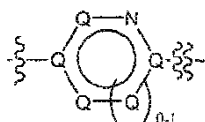
opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo -A-Ar-L₁-R²⁴ no sea



en la que



5 indica el punto de unión en la posición 3 del anillo azaindol; en realizaciones adicionales, R²⁴ es alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o metilo sustituido, en el que el metilo está sustituido con cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; en realizaciones adicionales, cuando Ar es heteroarileno opcionalmente sustituido, el anillo heteroarileno no es un anillo de cinco o seis miembros que tiene la estructura



en la que

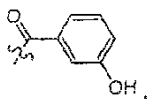


15 indica el punto de unión a A y



20 indica el punto de unión a L₁, y en el que el N indicado es =N- o -N=, y en el que cada Q es de forma independiente un átomo del anillo heteroarilo que puede estar opcionalmente sustituido. La expresión "átomo del anillo heteroarilo" hace referencia a cualquier átomo que puede formar parte de una estructura del anillo heteroarilo (es decir, C, N, O, o S).

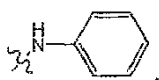
En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de compuestos de fórmula I, Y³ e Y⁵ son de forma independiente -O-, -S-, -CR^aR^b-, -NR²⁵-, -C(O)-, -C(S)-, -S(O)-, o -S(O)₂-, en las que R^a, R^b y R²⁵ son como se define en la fórmula I, y cada R²⁷ es de forma independiente alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; en realizaciones adicionales, Y⁵ es -O-, -NR²⁵- o -S(O)₂-, preferentemente en las que R²⁵ es hidrógeno o alquilo inferior, y R²⁷ unido a Y³ es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, preferentemente arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; en realizaciones adicionales, Y³ es -CR^aR^b-, o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-, Y⁵ es -O-, -NR²⁵- o -S(O)₂-, preferentemente -NR²⁵-, en el que R²⁵ es hidrógeno o alquilo inferior, y cada R²⁷ es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, preferentemente arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, Y³R²⁷ no sea



en la que



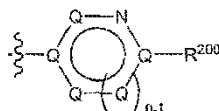
35 indica la unión en la posición 3 del anillo 7-azaindol, y Y⁵R²⁷ no es



en la que



- 5 indica el enlace en la posición 5 del anillo 7-azaindol, es decir, el compuesto no es (3-hidroxi-fenil)-(5-fenilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona; en realizaciones adicionales, cuando R^{27} unido a Y^3 es heteroarilo opcionalmente sustituido, el anillo heteroarilo no es un anillo de cinco o seis miembros que tiene la estructura

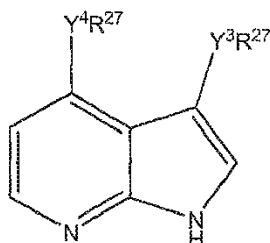


en la que



- 10 indica el punto de unión a Y^3 y en el que el N indicado es =N- o -N=, y en el que cada Q es de forma independiente un átomo del anillo heteroarilo que puede estar adecuadamente opcionalmente sustituido y en el que R^{200} es distinto de hidrógeno. La expresión "distinto de hidrógeno" y términos similares hacen referencia a sustituyentes contemplados en el presente documento que no son hidrógeno. Por ejemplo, sin limitaciones, si el sustituyente R^{ex} se define como seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido, la frase "15 R^{ex} es distinto de hidrógeno" contemplaría solo alquilo inferior opcionalmente sustituido, es decir todas las opciones del sustituyente, excluyendo hidrógeno.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene una estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula Ib:



- 20 **Fórmula Ib**

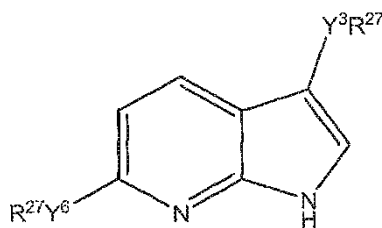
todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo, en la que Y^3 y Y^4 son de forma independiente un enlace, $-CR^aR^b-$ o L, y cada R^{27} es de forma independiente halógeno, con la condición de que Y^3 o Y^4 sea un enlace, o R^{26} , con la condición de que, sin embargo, ni Y^3R^{27} e Y^4R^{27} sean hidrógeno, en la que R^a , R^b , L y R^{26} son como se define con referencia a la fórmula I.

- 25 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula Ib, Y^3 e Y^4 son enlaces. En algunas realizaciones, Y^3 e Y^4 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^3 e Y^4 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, Y^3 e Y^4 son de forma independiente $-CR^aR^b-$. En algunas realizaciones, Y^3 es un enlace e Y^4 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^3 es un enlace e Y^4 es L. En algunas realizaciones, Y^3 es un enlace e Y^4 es $-CR^aR^b-$. En algunas realizaciones, Y^4 es un enlace e Y^3 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^4 es un enlace e Y^3 es L. En algunas realizaciones, Y^4 es un enlace e Y^3 es $-CR^aR^b-$.

- 35 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula Ib, cada R^{27} es de forma independiente cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{27} es halógeno, con la condición de que Y^3 o Y^4 sea un enlace. En algunas realizaciones, Y^4 es un enlace, $-CR^aR^b-$, o L, Y^3 es $-CR^aR^b-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^{25}-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-S(O)-$, o $-S(O)_2-$, en el que R^{25} es como se ha definido en la fórmula I, y cada R^{27} es de forma independiente R^{26} o Y^4R^{27} es halógeno; en realizaciones adicionales, Y^3 es $-CR^aR^b-$ o $-C(O)-$; en realizaciones adicionales, $-CR^aR^b-$ es $-CH_2-$. En algunas realizaciones, Y^4 es un enlace, $-CR^aR^b-$, o L, R^{27} unido a Y^4 es R^{26} o Y^4R^{27} es halógeno, Y^3 es $-CR^aR^b-$ o $-C(O)-$, y R^{27} unido a Y^3 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido,

En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de compuestos de fórmula Ib, Y^3 e Y^4 son de forma independiente -O-, -S-, $-CR^aR^b-$, $-NR^{25}-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-S(O)-$, o $-S(O)_2-$, en la que R^a , R^b y R^{25} son como se define en la fórmula I, y cada R^{27} es de forma independiente alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; en una realización adicionales, Y^4 es -O-, $-NR^{25}-$, o $-S(O)_2-$, preferentemente en la que R^{25} es hidrógeno o alquilo inferior, y R^{27} unido a Y^4 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; en una realización adicional, Y^3 es $-CR^aR^b-$, o $-C(O)-$, preferentemente $-CH_2-$ o $-C(O)-$, Y^4 es -O-, $-NR^{25}-$, o $-S(O)_2-$, preferentemente $-NR^{25}-$, en el que R^{25} es hidrógeno o alquilo inferior, y cada R^{27} es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, preferentemente arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene una estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula Ic:



Fórmula Ic

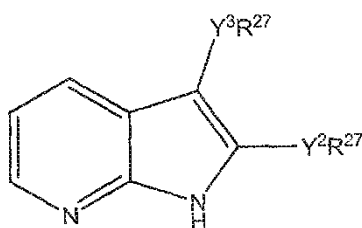
todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo, en la que Y^3 e Y^6 son de forma independiente un enlace, $-CR^aR^b-$ o L, y cada R^{27} es de forma independiente halógeno, con la condición de que Y^3 o Y^6 sea un enlace, o R^{26} , con la condición de que, sin embargo, ni Y^6R^{27} e Y^4R^{27} sean hidrógeno, en la que R^a , R^b , L y R^{26} son como se define con referencia a la fórmula I.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula Ic, Y^3 e Y^6 son enlaces. En algunas realizaciones, Y^3 e Y^6 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^3 e Y^6 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, Y^3 e Y^6 son de forma independiente $-CR^aR^b-$. En algunas realizaciones, Y^3 es un enlace e Y^6 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^3 es un enlace e Y^6 es L. En algunas realizaciones, Y^3 es un enlace e Y^6 es $-CR^aR^b-$. En algunas realizaciones, Y^6 es un enlace e Y^3 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^6 es un enlace e Y^3 es L. En algunas realizaciones, Y^6 es un enlace e Y^3 es $-CR^aR^b-$.

En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula Ic, cada R^{27} es de forma independiente cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{27} es halógeno, con la condición de que Y^3 o Y^6 sea un enlace.

En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de compuestos de fórmula Ia, Y^3 e Y^6 son de forma independiente -O-, -S-, $-CR^aR^b-$, $-NR^{25}-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-S(O)-$, o $-S(O)_2-$, en las que R^a , R^b y R^{25} son como se define en la fórmula I, y cada R^{27} es de forma independiente alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; en realizaciones adicionales, Y^6 es -O-, $-NR^{25}-$, o $-S(O)_2-$, preferentemente en las que R^{25} es hidrógeno o alquilo inferior, y R^{27} unido a Y^3 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, preferentemente arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; en realizaciones adicionales, Y^3 es $-CR^aR^b-$, o $-C(O)-$, preferentemente $-CH_2-$ o $-C(O)-$, Y^6 es -O-, $-NR^{25}-$, o $-S(O)_2-$, preferentemente $-NR^{25}-$, en el que R^{25} es hidrógeno o alquilo inferior, y cada R^{27} es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, preferentemente arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene una estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula Id:



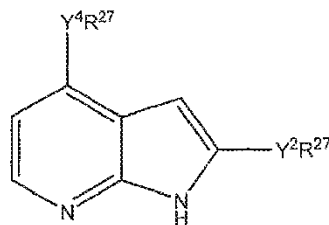
Fórmula Id

5 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo, en la que Y^3 e Y^2 son de forma independiente un enlace, $-CR^3R^b-$ o L, y cada R^{27} es de forma independiente halógeno, con la condición de que Y^3 o Y^2 sea un enlace, o R^{26} , con la condición de que, sin embargo, ni Y^2R^{27} e Y^3R^{27} sean hidrógeno, en la que R^a , R^b , L y R^{26} son como se define con referencia a la fórmula I.

10 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula Id, Y^3 e Y^2 son enlaces. En algunas realizaciones, Y^3 e Y^2 son de forma independiente $-CR^3R^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^3 e Y^2 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, Y^3 e Y^2 son de forma independiente $-CR^aR^b-$. En algunas realizaciones, Y^3 es un enlace e Y^2 es $-CR^3R^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^3 es un enlace e Y^2 es L. En algunas realizaciones, Y^3 es un enlace e Y^2 es $-CR^3R^b-$. En algunas realizaciones, Y^2 es un enlace e Y^3 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^2 es un enlace e Y^3 es L. En algunas realizaciones, Y^2 es un enlace e Y^3 es $-CR^aR^b-$.

15 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula Id, cada R^{27} es de forma independiente cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{27} es halógeno, con la condición de que Y^3 o Y^2 sea un enlace.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene una estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula Ie:



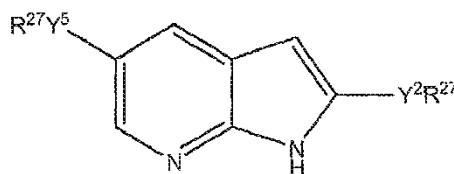
Fórmula Ie

20 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo, en la que Y^4 e Y^2 son de forma independiente un enlace, $-CR^aR^b-$ o L, y cada R^{27} es de forma independiente halógeno, con la condición de que Y^4 o Y^2 sea un enlace, o R^{26} , con la condición de que, sin embargo, ni Y^2R^{27} e Y^4R^{27} sean hidrógeno, en la que R^a , R^b , L y R^{26} son como se define con referencia a la fórmula I.

25 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula Ie, Y^4 e Y^2 son enlaces. En algunas realizaciones, Y^4 e Y^2 son de forma independiente $-CR^2R^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^4 e Y^2 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, Y^4 e Y^2 son de forma independiente $-CR^aR^b-$. En algunas realizaciones, Y^4 es un enlace e Y^2 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^4 es un enlace e Y^2 es L. En algunas realizaciones, Y^4 es un enlace e Y^2 es $-CR^aR^b-$. En algunas realizaciones, Y^2 es un enlace e Y^4 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^2 es un enlace e Y^4 es L. En algunas realizaciones, Y^2 es un enlace e Y^4 es $-CR^aR^b-$.

30 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula Id, cada R^{27} es de forma independiente cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{27} es halógeno, con la condición de que Y^4 o Y^2 sea un enlace.

35 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene una estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula If:



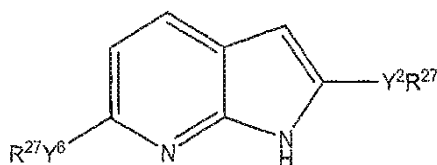
Fórmula If

40 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo, en la que Y^5 e Y^2 son de forma independiente un enlace, $-CR^aR^b-$ o L, y cada R^{27} es de forma independiente halógeno, con la condición de que Y^5 o Y^2 sea un enlace, o R^{26} , con la condición de que, sin embargo, ni Y^2R^{27} e Y^3R^{27} sean hidrógeno, en la que R^a , R^b , L y R^{26} son como se define con referencia a la fórmula I.

5 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula If, Y^5 e Y^2 son enlaces. En algunas realizaciones, Y^5 e Y^2 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^5 e Y^2 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, Y^5 e Y^2 son de forma independiente $-CR^aR^b-$. En algunas realizaciones, Y^5 es un enlace e Y^2 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^5 es un enlace e Y^2 es L. En algunas realizaciones, Y^5 es un enlace e Y^2 es $-CR^aR^b-$. En algunas realizaciones, Y^2 es un enlace e Y^5 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^2 es un enlace e Y^5 es L. En algunas realizaciones, Y^2 es un enlace e Y^5 es $-CR^aR^b-$.

10 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula If, cada R^{27} es de forma independiente cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{27} es halógeno, con la condición de que Y^5 o Y^2 sea un enlace.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene una estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula Ig:



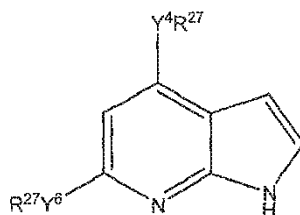
Fórmula Ig

15 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo, en la que Y^6 e Y^2 son de forma independiente un enlace, $-CR^aR^b-$ o L, y cada R^{27} es de forma independiente halógeno, con la condición de que Y^6 o Y^2 sea un enlace, o R^{26} , con la condición de que, sin embargo, ni Y^2R^{27} e Y^6R^{27} sean hidrógeno, en la que R^a , R^b , L y R^{26} son como se define con referencia a la fórmula I.

20 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula Ig, Y^6 e Y^2 son enlaces. En algunas realizaciones, Y^6 e Y^2 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^6 e Y^2 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, Y^6 e Y^2 son de forma independiente $-CR^aR^b-$. En algunas realizaciones, Y^6 es un enlace e Y^2 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^6 es un enlace e Y^2 es L. En algunas realizaciones, Y^6 es un enlace e Y^2 es $-CR^aR^b-$. En algunas realizaciones, Y^2 es un enlace e Y^6 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^2 es un enlace e Y^6 es L. En algunas realizaciones, Y^2 es un enlace e Y^6 es $-CR^aR^b-$.

25 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula Ig, cada R^{27} es de forma independiente cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{27} es halógeno, con la condición de que Y^6 o Y^2 sea un enlace.

30 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene una estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula Ih:



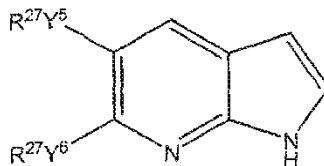
Fórmula Ih

35 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo, en la que Y^6 e Y^4 son de forma independiente un enlace, $-CR^aR^b-$ o L, y cada R^{27} es de forma independiente halógeno, con la condición de que Y^6 o Y^4 sea un enlace, o R^{26} , con la condición de que, sin embargo, ni Y^4R^{27} e Y^6R^{27} sean hidrógeno, en la que R^a , R^b , L y R^{26} son como se define con referencia a la fórmula I.

40 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula Ih, Y^6 e Y^4 son enlaces. En algunas realizaciones, Y^6 e Y^4 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^6 e Y^4 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, Y^6 e Y^4 son de forma independiente $-CR^aR^b-$. En algunas realizaciones, Y^6 es un enlace e Y^4 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^6 es un enlace e Y^4 es L. En algunas realizaciones, Y^6 es un enlace e Y^4 es $-CR^aR^b-$. En algunas realizaciones, Y^4 es un enlace e Y^6 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^4 es un enlace e Y^6 es L. En algunas realizaciones, Y^4 es un enlace e Y^6 es $-CR^aR^b-$.

En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula I, cada R^{27} es de forma independiente cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{27} es halógeno, con la condición de que Y^6 o Y^4 sea un enlace.

- 5 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene una estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula li:



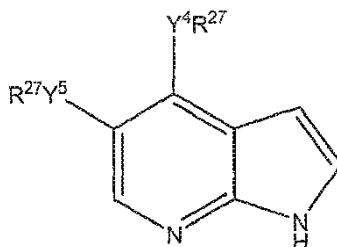
Fórmula li

- 10 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo, en la que Y^6 e Y^5 son de forma independiente un enlace, $-CR^aR^b-$ o L, y cada R^{27} es de forma independiente halógeno, con la condición de que Y^6 o Y^5 sea un enlace, o R^{26} , con la condición de que, sin embargo, ni Y^5R^{27} e Y^6R^{27} sean hidrógeno, en la que R^a , R^b , L y R^{26} son como se define con referencia a la fórmula I.

- 15 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula li, Y^6 e Y^5 son enlaces. En algunas realizaciones, Y^6 e Y^5 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^6 e Y^5 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, Y^6 e Y^5 son de forma independiente $-CR^aR^b-$. En algunas realizaciones, Y^6 es un enlace e Y^5 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^6 es un enlace e Y^5 es L. En algunas realizaciones, Y^6 es un enlace e Y^5 es $-CR^aR^b-$, en algunas realizaciones, Y^5 es un enlace e Y^6 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^5 es un enlace e Y^6 es L. En algunas realizaciones, Y^5 es un enlace e Y^6 es $-CR^aR^b-$.

- 20 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula li, cada R^{27} es de forma independiente cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{27} es halógeno, con la condición de que Y^6 o Y^5 sea un enlace.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene una estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula lj:



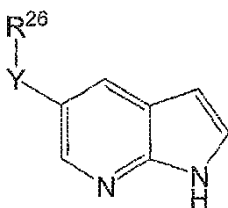
Fórmula lj

- 25 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo, en la que Y^4 e Y^5 son de forma independiente un enlace, $-CR^aR^b-$ o L, y cada R^{27} es de forma independiente halógeno, con la condición de que Y^4 o Y^5 sea un enlace, o R^{26} , con la condición de que, sin embargo, ni Y^4R^{27} e Y^5R^{27} sean hidrógeno, en la que R^a , R^b , L y R^{26} son como se define con referencia a la fórmula I.

- 30 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula lj, Y^4 e Y^5 son enlaces. En algunas realizaciones, Y^4 e Y^5 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^4 e Y^5 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, Y^4 e Y^5 son de forma independiente $-CR^aR^b-$. En algunas realizaciones, Y^4 es un enlace e Y^5 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^4 es un enlace e Y^5 es L. En algunas realizaciones, Y^4 es un enlace e Y^5 es $-CR^aR^b-$. En algunas realizaciones, Y^5 es un enlace e Y^4 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^5 es un enlace e Y^4 es L. En algunas realizaciones, Y^5 es un enlace e Y^4 es $-CR^aR^b-$.

- 35 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula lj, cada R^{27} es de forma independiente cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{27} es halógeno, con la condición de que Y^4 o Y^5 sea un enlace.

- 40 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I tienen una estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula lk:



Fórmula Ik

5 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos, en los que R^{26} es como se define en la fórmula I, e Y se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $-CR^aR^b-$ y L, en los que R^a , R^b y L son como se define con referencia a la fórmula I, con la condición de que YR^{20} no sea hidrógeno.

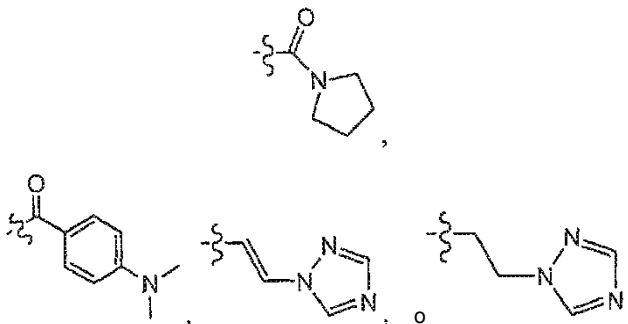
En algunas realizaciones de compuestos de fórmula Ik, Y es $-(alq)_a-S-(alq)_b-$, $-(alq)_a-O-(alq)_b-$, $-(alq)_a-OC(O)-$
 $(alq)_b-$, $-(alq)_a-C(O)O-(alq)_a$, $-(alq)_a-OC(S)-(alq)_b-$, $-(alq)_a-C(S)O-(alq)_b-$, $-(alq)_a-C(O)-(alq)_b-$, $-(alq)_a-C(S)-(alq)_b-$,
 $-(alq)_a-C(O)NR^{25}-(alq)_b-$, $-(alq)_a-OC(O)NR^{25}-(alq)_b-$, $-(alq)_a-OC(S)NR^{25}-(alq)_b-$, $-(alq)_a-C(S)NR^{25}-(alq)_b-$, $-(alq)_a-$
 $S(O)-(alq)_b-$, $-(alq)_a-S(O)_2-(alq)_b-$, $-(alq)_a-S(O)_2NR^{25}-(alq)_b-$, $-(alq)_a-NR^{25}-(alq)_b-$, $-(alq)_a-NR^{25}C(O)-(alq)_b-$, $-(alq)_a-$
 $NR^{25}C(S)-(alq)_b-$, $-(alq)_a-NR^{25}C(O)NR^{25}-(alq)_b-$, $-(alq)_a-NR^{25}C(S)NR^{25}-(alq)_b-$, $-(alq)_a-NR^{25}C(O)O-(alq)_b-$, $-(alq)_a-$
 $NR^{25}C(S)O-(alq)_b-$, $-(alq)_a-NR^{25}S(O)_2-(alq)_b-$, o $-(alq)_a-NR^{25}S(O)_2NR^{25}-(alq)_b-$, en los que alq, a, b y R^{25} son como
 se ha definido para la fórmula I.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula Ik, Y es $-S-(alq)_b-$, $-O-(alq)_b-$, $-OC(O)-(alq)_b-$, $-C(O)O-(alq)_b-$,
 $-OC(S)-(alq)_b-$, $-C(S)O-(alq)_b-$, $-C(O)-(alq)_b-$, $-C(S)-(alq)_b-$, $-C(O)NR^{25}-(alq)_b-$, $-OC(O)NR^{25}-(alq)_b-$, $-OC(S)NR^{25}-$
 $(alq)_b-$, $-C(S)NR^{25}-(alq)_b-$, $-S(O)-(alq)_b-$, $-S(O)_2-(alq)_b-$, $S(O)_2NR^{25}-(alq)_b-$, $-NR^{25}-(alq)_b-$, $-NR^{25}C(O)-(alq)_b-$, $-$
 $NR^{25}C(S)-(alq)_b-$, $-NR^{25}C(O)NR^{25}-(alq)_b-$, $-NR^{25}C(S)NR^{25}-(alq)_b-$, $-NR^{25}C(O)O-(alq)_b-$, $-NR^{25}C(S)O-(alq)_b-$, $-$
 $NR^{25}S(O)_2-(alq)_b-$, o $-NR^{25}S(O)_2NR^{25}-(alq)_b-$, en los que alq, b y R^{25} son como se ha definido para la fórmula I.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula Ik, Y es $-S-(alq)_b-$, $-O-(alq)_b-$, $-OC(O)-(alq)_b-$, $-OC(S)-(alq)_b-$,
 $-OC(O)NR^{25}-(alq)_b-$, $-OC(S)NR^{25}-(alq)_b-$, $-S(O)-(alq)_b-$, $-S(O)_2-(alq)_b-$, $S(O)_2NR^{25}-(alq)_b-$, $-NR^{25}-(alq)_b-$, $-$
 $NR^{25}C(O)-(alq)_b-$, $-NR^{25}C(S)-(alq)_b-$, $-NR^{25}C(O)NR^{25}-(alq)_b-$, $-NR^{25}C(S)NR^{25}-(alq)_b-$, $-NR^{25}C(O)O-(alq)_b-$, $-$
 $NR^{25}C(S)O-(alq)_b-$, $-NR^{25}S(O)_2-(alq)_b-$, o $-NR^{25}S(O)_2NR^{25}-(alq)_b-$, en los que alq, b y R^{25} son como se ha definido
 para la fórmula I.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula Ik, R^{26} es cicloalquilo opcionalmente sustituido,
 heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En
 algunas realizaciones, Y es $-O-$, $-S-$, $-NR^{25}-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-S(O)-$, o $-S(O)_2-$ y R^{26} es cicloalquilo opcionalmente
 sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente
 sustituido. En algunas realizaciones, Y es $-NR^{25}-$, preferentemente en el que R^{25} es hidrógeno o alquilo inferior,
 preferentemente en el que Y es $-NH-$; en realizaciones adicionales, R^{26} es alquilo inferior opcionalmente sustituido,
 cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o
 heteroarilo opcionalmente sustituido; en realizaciones adicionales, el alquilo inferior está sustituido con cicloalquilo
 opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo
 opcionalmente sustituido; en realizaciones adicionales, el heteroarilo es monocíclico. En algunas realizaciones, Y es
 $-NH-$; en realizaciones adicionales, R^{26} es fenilo sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, con la condición
 de que el heteroarilo es monocíclico.

35 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de compuestos de fórmula Ik, YR^{26} no es
 cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido,
 heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C\equiv CCH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)H$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, $-CH_2OH$, $-OH$, $-OCH_3$, $-$
 $NHCH_2CH-CH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH$ fenilo,

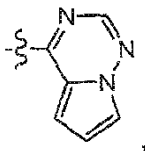


40

en las que



indica el enlace unido en la posición 5 del anillo 7-azaindol; y cuando Y es -O- o -NR²⁵-, R²⁶ no es

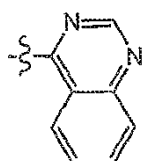


que está opcionalmente sustituido, en la que

5



indica el enlace unido a Y; y cuando Y es -O-, R²⁶ no es

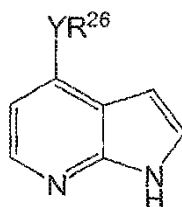


que está opcionalmente sustituido, en la que



10 indica el enlace unido a Y.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula Im:



Fórmula Im

15 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos, en los que R²⁶ e Y son como se ha definido para la fórmula Ik,

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula Im, Y es -OC(O)-(alq)_b-, -C(O)O-(alq)_b-, -OC(S)-(alq)_b-, -C(S)O-(alq)_b-, -C(O)-(alq)_b-, -C(S)-(alq)_b-, -C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -OC(O)NR²⁵-(alq)_b-, -OC(S)NR²⁵-(alq)_b-, -C(S)NR²⁵-(alq)_b-, -S(O)-(alq)_b-, -S(O)₂-(alq)_b-, S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)O-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)O-(alq)_b-, -NR²⁵S(O)₂-(alq)_b-, o -NR²⁵S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-, en los que alq, b y R²⁵ son como se ha definido para la fórmula I.

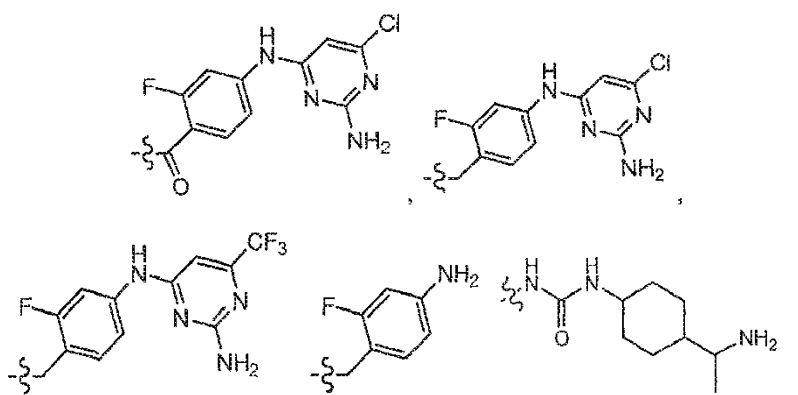
En otras realizaciones de compuestos de fórmula Im, Y es -S-(alq)_b-, -O-(alq)_b-, -OC(O)-(alq)_b-, -C(O)O-(alq)_b-, -OC(S)-(alq)_b-, -C(S)O-(alq)_b-, -C(O)-(alq)_b-, -C(S)-(alq)_b-, -C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -OC(O)NR²⁵-(alq)_b-, -OC(S)NR²⁵-(alq)_b-, -C(S)NR²⁵-(alq)_b-, -S(O)-(alq)_b-, -S(O)₂-(alq)_b-, S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)O-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)O-(alq)_b-, -NR²⁵S(O)₂-(alq)_b-, o -NR²⁵S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-, en los que alq, b y R²⁵ son como se ha definido para la fórmula I.

En otras realizaciones de compuestos de fórmula Im, Y es -S-(alq)_b-, -O-(alq)_b-, -OC(O)-(alq)_b-, -OC(S)-(alq)_b-, -OC(O)NR²⁵-(alq)_b-, -OC(S)NR²⁵-(alq)_b-, -S(O)₂-(alq)_b-, -S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)O-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)O-(alq)_b-, -NR²⁵S(O)₂-(alq)_b- o -NR²⁵S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-, en los que alq, b y R²⁵ son como se ha definido para la fórmula I.

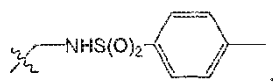
En algunas realizaciones de compuestos de fórmula Im, R²⁶ es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En

5 algunas realizaciones, Y es -O-, -S-, -NR²⁵-, -C(O)-, -C(S)-, -S(O)-, o -S(O)₂- y R²⁶ es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Y es -NR²⁵-, preferentemente en el que R²⁵ es hidrógeno o alquilo inferior, preferentemente en el que Y es -NH-; en realizaciones adicionales, R²⁰ es alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; en realizaciones adicionales, el alquilo inferior está sustituido con cicloalquilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; en realizaciones adicionales, el heteroarilo es monocíclico.

10 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de compuestos de fórmula Im, cuando Y es -CH₂NH-, R²⁶ no es tiofeno opcionalmente sustituido ni piridina; cuando Y es -O- o -NH-, R²⁶ no es heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido; cuando Y es -O-, R²⁶ no es fenilo opcionalmente sustituido; cuando Y es -NH- o -N(CH₃)- y R²⁶ es fenilo sustituido, el fenilo no está sustituido por halógeno en posición orto con respecto a Y y amina opcionalmente sustituida en posición para con respecto a Y, Y no es -NH-C(O)- o -C(O)-NH-, e YR²⁶ no es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -CH=CH₂ opcionalmente sustituido, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OtBu, -OH, -OCH₃, -NHCH₂CH=CH₃, -N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₂C(O)OCH₂CH₃, -N(CH₃)fenilo,



o



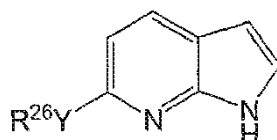
20

en las que



indica el enlace unido en la posición 4 del anillo 7-azaindol.

25 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula In:



Fórmula In

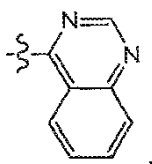
todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos, en los que R²⁶ e Y son como se ha definido para la fórmula Ik,

30 En otras realizaciones de compuestos de fórmula In, Y es -S-(alq)_b-, -O-(alq)_b-, -OC(O)-(alq)_b-, -C(O)O-(alq)_b-, -OC(S)-(alq)_b-, -C(S)O-(alq)_b-, -C(O)-(alq)_b-, -C(S)-(alq)_b-, -C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -OC(O)NR²⁵-(alq)_b-, -OC(S)NR²⁵-(alq)_b-, -C(S)NR²⁵-(alq)_b-, -S(O)-(alq)_b-, -S(O)₂-(alq)_b-, S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)O-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)O-(alq)_b-, -NR²⁵S(O)₂-(alq)_b-, o -NR²⁵S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-, en los que alq, b y R²⁵ son como se ha definido para la fórmula I.

5 En otras realizaciones de compuestos de fórmula I, Y es $-S-(alq)_b-$, $-O-(alq)_b-$, $-OC(O)-(alq)_b-$, $-OC(S)-(alq)_b-$, $-OC(O)NR^{25}-(alq)_b-$, $-OC(S)NR^{25}-(alq)_b-$, $-S(O)-(alq)_b-$, $-S(O)_2-(alq)_b-$, $-S(O)_2NR^{25}-(alq)_b-$, $-NR^{25}-(alq)_b-$, $-NR^{25}C(O)-(alq)_b-$, $-NR^{25}C(S)-(alq)_b-$, $-NR^{25}CCO)NR^{25}-(alq)_b-$, $-NR^{25}C(S)NR^{25}-(alq)_b-$, $-NR^{25}C(O)O-(alq)_b-$, $-NR^{25}C(S)O-(alq)_b-$, $-NR^{25}S(O)_2-(alq)_b-$ o $-NR^{25}S(O)_2NR^{25}-(alq)_b-$, en los que alq, b y R^{25} son como se ha definido para la fórmula I.

10 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula I, R^{26} es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Y es $-NR^{25}-$, preferentemente en el que R^{25} es hidrógeno o alquilo inferior, preferentemente en el que Y es $-NH-$; en realizaciones adicionales, R^{26} es alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; en realizaciones adicionales, el alquilo inferior está sustituido con cicloalquilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

15 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de compuestos de fórmula I, se excluyen los compuestos en los que Y es $-O-$ y R^{26} está opcionalmente sustituido

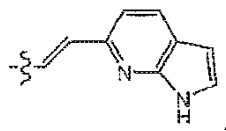


en la que

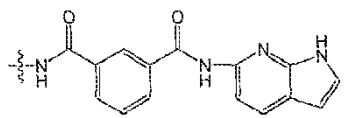


indica el enlace unido a Y; y en el que YR^{26} es $-NH_2$, $-CH_3$, $-OC(O)$ fenilo,

20



o

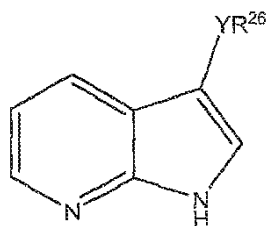


en las que



25 indica el enlace unido en la posición 6 del anillo 7-azaindol.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I tienen una estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula I:



Fórmula I_o

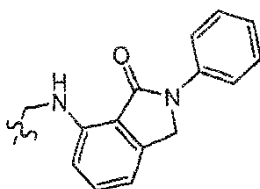
todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos, en los que R²⁶ e Y son como se ha definido para la fórmula I.

5 En otras realizaciones de compuestos de fórmula I, Y es -S-(alq)_b-, -O-(alq)_b-, -OC(O)-(alq)_b-, -C(O)O-(alq)_b-, -OC(S)-(alq)_b-, -C(S)O-(alq)_b-, -C(O)-(alq)_b-, -C(S)-(alq)_b-, -C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -OC(S)NR²⁵-(alq)_b-, -C(S)NR²⁵-(alq)_b-, -S(O)-(alq)_b-, -S(O)₂-(alq)_b-, S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)O-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)O-(alq)_b-, -NR²⁵S(O)₂-(alq)_b-, o -NR²⁵S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-, en los que alq, b y R²⁵ son como se ha definido para la fórmula I.

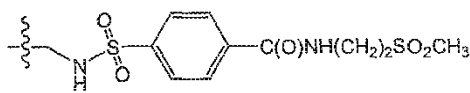
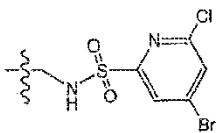
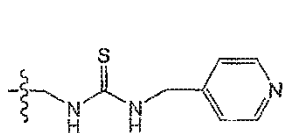
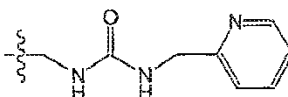
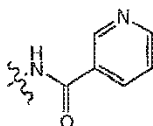
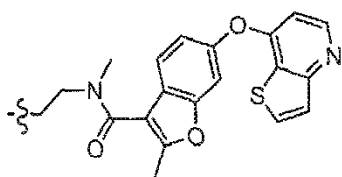
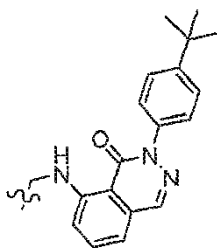
10 En otras realizaciones de compuestos de fórmula I, Y es -S-(alq)_b-, -O-(alq)_b-, -OC(O)-(alq)_b-, -OC(S)-(alq)_b-, -OC(O)NR²⁵-(alq)_b-, -OC(S)NR²⁵-(alq)_b-, -S(O)-(alq)_b-, -S(O)₂-(alq)_b-, -S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)O-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)O-(alq)_b-, -NR²⁵S(O)₂-(alq)_b- o -NR²⁵S(O)₂NR²⁵-(alk)_b-, en los que alq, b y R²⁵ son como se ha definido para la fórmula I.

15 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula I, R²⁶ es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Y es -NR²⁵-, preferentemente en el que R²⁵ es hidrógeno o alquilo inferior, preferentemente en el que Y es -NH-; en realizaciones adicionales, R²⁶ es alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; en realizaciones adicionales, el alquilo inferior está sustituido con cicloalquilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

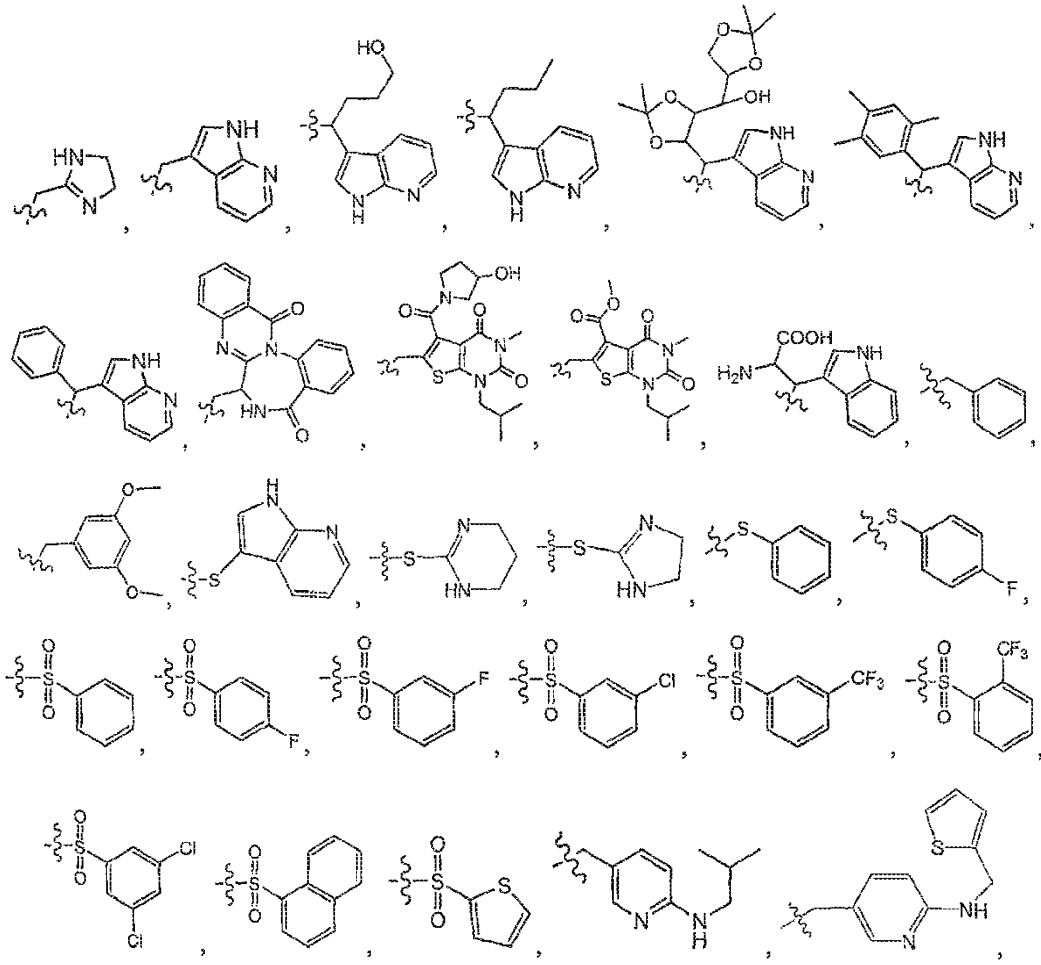
20 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de compuestos de fórmula I, se excluyen los compuestos en los que -YR²⁶ es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -CH₂NR'R", en el que NR'R" es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(O)NR'R", en el que NR'R" es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R' es H y R" es cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, -CH=CH₂ opcionalmente sustituido, -CH₃, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH(NH₂)C(O)OH, -CH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃, -CH₂CH(C(O)OH)NHCH₃, -C(O)C(O)OCH₃, -CH₂C(O)OCH₂CH₂, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CN, -NH₂, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -N=C(CH₃)NHOAc, -C(O)CCl₃, -C(O)OCH₃, -C(O)CH₂Br, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -CH₂NH-tiofeno, en el que el tiofeno está opcionalmente sustituido,



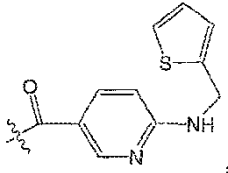
en el que el anillo fenilo está opcionalmente sustituido,



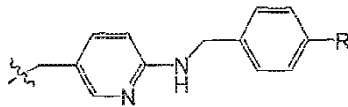
35



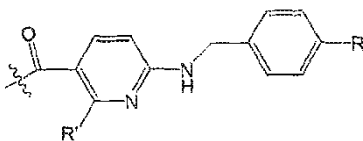
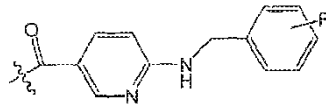
5



cuando R es H, F, Cl, CH₃, CF₃ o OCH₃,



10 cuando R es H, 4-F, 4-CF₃ o 3-F, o

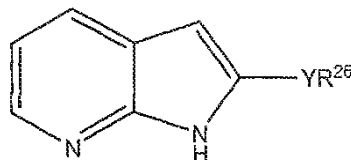


cuando R' es OCH₃ o CH₃ y R es CF₃, o cuando R' es CH₃ y R es Cl, en las que



indica el enlace unido en la posición 3 del anillo 7-azaindol.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula Ip:



Fórmula Ip

5

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos, en los que R²⁶ e Y son como se ha definido para la fórmula Ik.

En otras realizaciones de compuestos de fórmula Ip, Y es -S-(alq)_b-, -O-(alq)_b-, -OC(O)-(alq)_b-, -C(O)O-(alq)_b-, -OC(S)-(alq)_b-, -C(S)O-(alq)_b-, -C(O)-(alq)_b-, -C(S)-(alq)_b-, -C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -OC(O)NR²⁵-(alq)_b-, -OC(S)NR²⁵-(alq)_b-, -C(S)NR²⁵-(alq)_b-, -S(O)-(alq)_b-, -S(O)₂-(alq)_b-, S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)O-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)O-(alq)_b-, -NR²⁵S(O)₂-(alq)_b-, o -NR²⁵S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-, en los que alq, b y R²⁵ son como se ha definido para la fórmula I.

10

En otras realizaciones de compuestos de fórmula Ip, Y es -S-(alq)_b-, -O-(alq)_b-, -OC(O)-(alq)_b-, -OC(S)-(alq)_b-, -OC(O)NR²⁵-(alq)_b-, -OC(S)NR²⁵-(alq)_b-, -S(O)-(alq)_b-, -S(O)₂-(alq)_b-, -S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)O-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)O-(alq)_b-, -NR²⁵S(O)₂-(alq)_b- o -NR²⁵S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-, en los que alq, b y R²⁵ son como se ha definido para la fórmula I.

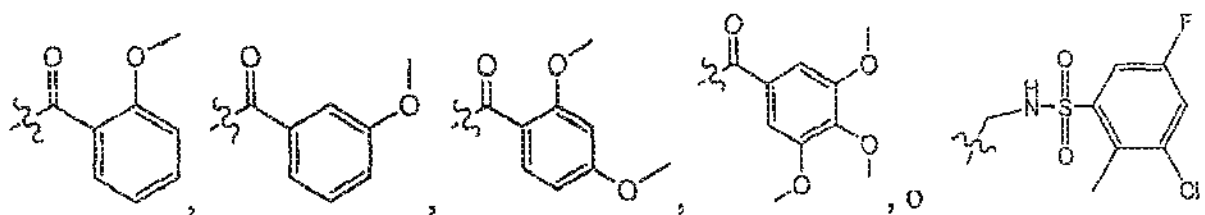
15

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula Ip, R²⁶ es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Y es -NR²⁵-, preferentemente en el que R²⁵ es hidrógeno o alquilo inferior, preferentemente en el que Y es -NH-; en realizaciones adicionales, R²⁶ es alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; en realizaciones adicionales, el alquilo inferior está sustituido con cicloalquilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

20

25

En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de compuestos de fórmula Ip anterior, los compuestos están excluidos cuando YR²⁶ es -CH₃, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido,

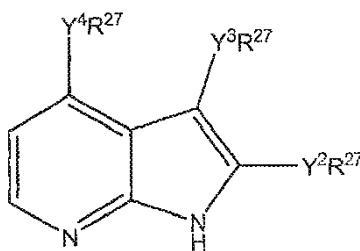


30 en las que



indica el enlace unido en la posición 2 del anillo 7-azaindol.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene una estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula Iq:



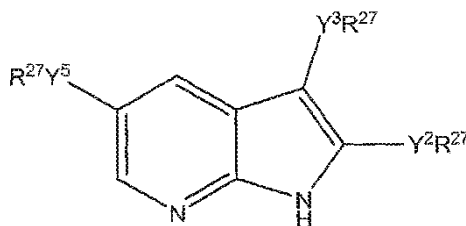
Fórmula Iq

5 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo, en la que Y^2 , Y^3 e Y^4 son de forma independiente un enlace, $-CR^aR^b-$ o L, y cada R^{27} es de forma independiente halógeno, con la condición de que Y^2 , Y^3 o Y^4 sea un enlace, o R^{26} , con la condición de que, sin embargo, ninguno de Y^2R^{27} , Y^3R^{27} , sea hidrógeno, en los que R^a , R^b , L y R^{26} son como se define con referencia a la fórmula I.

10 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula Iq, Y^2 , Y^3 e Y^4 son enlaces. En algunas realizaciones, Y^2 , Y^3 e Y^4 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^2 , Y^3 e Y^4 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, uno de Y^2 , Y^3 e Y^4 es un enlace, y los otros son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, uno de Y^2 , Y^3 e Y^4 es un enlace, y los otros son de forma independiente L. En algunas realizaciones, dos de Y^2 , Y^3 e Y^4 son enlaces, y el otro es $-GR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, dos de Y^2 , Y^3 e Y^4 son enlaces, y el otro es L.

15 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula Iq, cada R^{27} es de forma independiente cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{27} es halógeno, con la condición de que Y^2 , Y^3 o Y^4 sea un enlace.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene una estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula Ir:



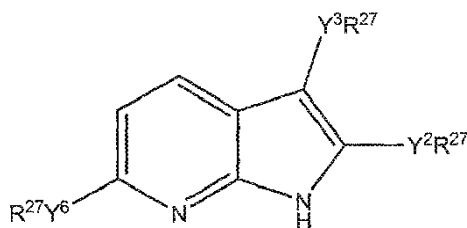
Fórmula Ir

20 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo, en la que Y^2 , Y^3 e Y^5 son de forma independiente un enlace, $-CR^aR^b-$ o L, y cada R^{27} es de forma independiente halógeno, con la condición de que Y^2 , Y^3 o Y^5 sea un enlace, o R^{26} , con la condición de que, sin embargo, ninguno de Y^2R^{27} , Y^3R^{27} e Y^5R^{27} sea hidrógeno, en los que R^a , R^b , L y R^{26} son como se define con referencia a la fórmula I.

25 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula Ir, Y^2 , Y^3 e Y^5 son enlaces. En algunas realizaciones, Y^2 , Y^3 e Y^5 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^2 , Y^3 e Y^5 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, uno cualquiera de Y^2 , Y^3 e Y^5 es un enlace, y el resto de Y^2 , Y^3 e Y^5 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, uno cualquiera de Y^2 , Y^3 e Y^5 es un enlace y el resto de Y^2 , Y^3 e Y^5 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, dos cualquiera de Y^2 , Y^3 e Y^5 son enlaces y el resto de Y^2 , Y^3 e Y^5 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, dos cualquiera de Y^2 , Y^3 e Y^5 son enlaces y el resto de Y^2 , Y^3 e Y^5 es L.

30 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula Ir, cada R^{27} es de forma independiente cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{27} es halógeno, con la condición de que Y^2 , Y^3 o Y^5 sea un enlace.

35 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene una estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula Is:



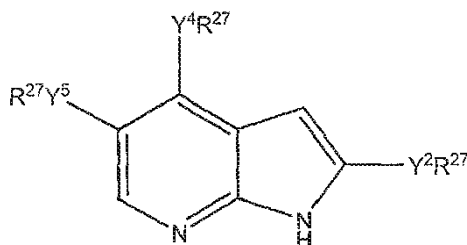
Fórmula Ia

5 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo, en la que Y^2 , Y^3 e Y^6 son de forma independiente un enlace, $-CR^aR^b-$ o L, y cada R^{27} es de forma independiente halógeno, con la condición de que Y^2 , Y^3 o Y^6 sea un enlace, o R^{26} , con la condición de que, sin embargo, ninguno de Y^2R^{27} , Y^3R^{27} e Y^6R^{27} sean hidrógeno, en los que R^a , R^b , L y R^{26} son como se define con referencia a la fórmula I.

10 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula Ia, Y^2 , Y^3 e Y^6 son enlaces. En algunas realizaciones, Y^2 , Y^3 e Y^6 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^2 , Y^3 e Y^6 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, uno cualquiera de Y^2 , Y^3 e Y^6 es un enlace, y el resto de Y^2 , Y^3 e Y^6 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, uno cualquiera de Y^2 , Y^3 e Y^6 es un enlace y el resto de Y^2 , Y^3 e Y^6 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, dos cualquiera de Y^2 , Y^3 e Y^6 son enlaces y el resto de Y^2 , Y^3 e Y^6 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, dos cualquiera de Y^2 , Y^3 e Y^6 son enlaces y el resto de Y^2 , Y^3 e Y^6 es L.

15 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula Ia, cada R^{27} es de forma independiente cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{27} es halógeno, con la condición de que Y^2 , Y^3 o Y^6 sea un enlace.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene una estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula Ib:



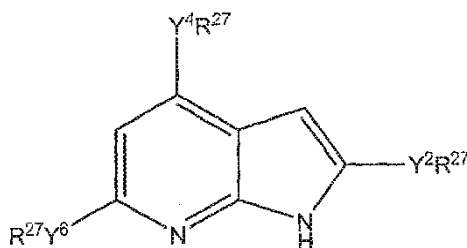
Fórmula Ib

20 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo, en la que Y^2 , Y^4 e Y^5 son de forma independiente un enlace, $-CR^aR^b-$ o L, y cada R^{27} es de forma independiente halógeno, con la condición de que Y^2 , Y^4 o Y^5 sea un enlace, o R^{25} , con la condición de que, sin embargo, ninguno de Y^2R^{27} , Y^4R^{27} e Y^5R^{27} sean hidrógeno, en los que R^a , R^b , L y R^{26} son como se define con referencia a la fórmula I.

25 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula Ib, Y^2 , Y^4 e Y^5 son enlaces. En algunas realizaciones, Y^2 , Y^4 e Y^5 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^2 , Y^4 e Y^5 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, uno cualquiera de Y^2 , Y^4 e Y^5 es un enlace, y el resto de Y^2 , Y^4 e Y^5 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, uno cualquiera de Y^2 , Y^4 e Y^5 es un enlace y el resto de Y^2 , Y^4 e Y^5 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, dos cualquiera de Y^2 , Y^4 e Y^5 son enlaces y el resto de Y^2 , Y^4 e Y^5 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, dos cualquiera de Y^2 , Y^4 e Y^5 son enlaces y el resto de Y^2 , Y^4 e Y^5 es L.

30 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula Ib, cada R^{27} es de forma independiente cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{27} es halógeno, con la condición de que Y^2 , Y^4 o Y^5 sea un enlace.

35 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene una estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula Ic:



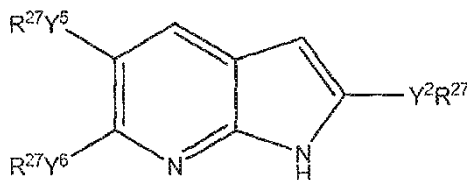
Fórmula Iu

5 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo, en la que Y^2 , Y^4 e Y^6 son de forma independiente un enlace, $-CR^aR^b-$ o L, y cada R^{27} es de forma independiente halógeno, con la condición de que Y^2 , Y^4 o Y^6 sea un enlace, o R^{26} , con la condición de que, sin embargo, ninguno de Y^2R^{27} , Y^4R^{27} e Y^6R^{27} sean hidrógeno, en los que R^a , R^b , L y R^{26} son como se define con referencia a la fórmula I.

10 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula Iu, Y^2 , Y^4 e Y^6 son enlaces. En algunas realizaciones, Y^2 , Y^4 e Y^6 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^2 , Y^4 e Y^6 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, uno cualquiera de Y^2 , Y^4 e Y^6 es un enlace, y el resto de Y^2 , Y^4 e Y^6 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, uno cualquiera de Y^2 , Y^4 e Y^6 es un enlace y el resto de Y^2 , Y^4 e Y^6 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, dos cualquiera de Y^2 , Y^4 e Y^6 son enlaces y el resto de Y^2 , Y^4 e Y^6 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, dos cualquiera de Y^2 , Y^4 e Y^6 are son enlaces y el resto de Y^2 , Y^4 e Y^6 es L.

15 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula Iu, cada R^{27} es de forma independiente cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{27} es halógeno, con la condición de que Y^2 , Y^4 o Y^6 sea un enlace.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene una estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula Iv:



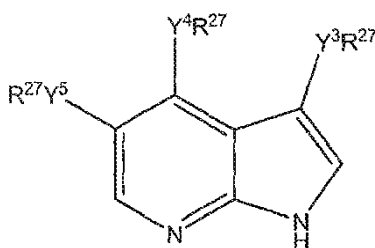
Fórmula Iv

20 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo, en la que Y^2 , Y^5 e Y^6 son de forma independiente un enlace, $-CR^aR^b-$ o L, y cada R^{27} es de forma independiente halógeno, con la condición de que Y^2 , Y^5 o Y^6 sea un enlace, o R^{26} , con la condición de que, sin embargo, ninguno de Y^2R^{27} , Y^5R^{27} e Y^6R^{27} sean hidrógeno, en los que R^a , R^b , L y R^{26} son como se define con referencia a la fórmula I.

25 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula Iv, Y^2 , Y^5 e Y^6 son enlaces. En algunas realizaciones, Y^2 , Y^5 e Y^6 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^2 , Y^5 e Y^6 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, uno cualquiera de Y^2 , Y^5 e Y^6 es un enlace, y el resto de Y^2 , Y^5 e Y^6 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, uno cualquiera de Y^2 , Y^5 e Y^6 es un enlace y el resto de Y^2 , Y^5 e Y^6 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, dos cualquiera de Y^2 , Y^5 e Y^6 son enlaces y el resto de Y^2 , Y^5 e Y^6 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, dos cualquiera de Y^2 , Y^5 e Y^6 are son enlaces y el resto de Y^2 , Y^5 e Y^6 es L.

30 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula Iv, cada R^{27} es de forma independiente cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{27} es halógeno, con la condición de que Y^2 , Y^5 o Y^6 sea un enlace.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene una estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula Iv:



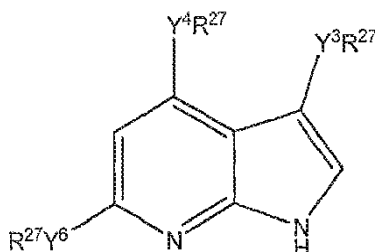
Fórmula Iw

5 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo, en la que Y^3 , Y^4 e Y^5 son de forma independiente un enlace, $-CR^aR^b-$ o L, y cada R^{27} es de forma independiente halógeno, con la condición de que Y^3 , Y^4 o Y^5 sea un enlace, o R^{26} , con la condición de que, sin embargo, ninguno de Y^3R^{27} , Y^4R^{27} e Y^5R^{27} sean hidrógeno, en los que R^a , R^b , L y R^{26} son como se define con referencia a la fórmula I.

10 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula Iw, Y^3 , Y^4 e Y^5 son enlaces. En algunas realizaciones, Y^3 , Y^4 e Y^5 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^3 , Y^4 e Y^5 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, uno cualquiera de Y^3 , Y^4 e Y^5 es un enlace, y el resto de Y^3 , Y^4 e Y^5 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, uno cualquiera de Y^3 , Y^4 e Y^5 es un enlace y el resto de Y^3 , Y^4 e Y^5 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, dos cualquiera de Y^3 , Y^4 e Y^5 son enlaces y el resto de Y^3 , Y^4 e Y^5 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, dos cualquiera de Y^3 , Y^4 e Y^5 are son enlaces y el resto de Y^3 , Y^4 e Y^5 es L.

15 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula Iw, cada R^{27} es de forma independiente cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{27} es halógeno, con la condición de que Y^3 , Y^4 o Y^5 sea un enlace.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene una estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula Ix:



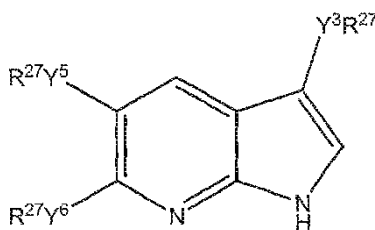
Fórmula Ix

20 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo, en la que Y^3 , Y^4 e Y^6 son de forma independiente un enlace, $-CR^aR^b-$ o L, y cada R^{27} es de forma independiente halógeno, con la condición de que Y^3 , Y^4 o Y^6 sea un enlace, o R^{26} , con la condición de que, sin embargo, ninguno de Y^3R^{27} , Y^4R^{27} e Y^6R^{27} sean hidrógeno, en los que R^a , R^b , L y R^{26} son como se define con referencia a la fórmula I.

25 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula Ix, Y^3 , Y^4 e Y^6 son enlaces. En algunas realizaciones, Y^3 , Y^4 e Y^6 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^3 , Y^4 e Y^6 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, uno cualquiera de Y^3 , Y^4 e Y^6 es un enlace, y el resto de Y^3 , Y^4 e Y^6 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, uno cualquiera de Y^3 , Y^4 e Y^6 es un enlace y el resto de Y^3 , Y^4 e Y^6 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, dos cualquiera de Y^3 , Y^4 e Y^6 son enlaces y el resto de Y^3 , Y^4 e Y^6 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, dos cualquiera de Y^3 , Y^4 e Y^6 are son enlaces y el resto de Y^3 , Y^4 e Y^6 es L.

30 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula Ix, cada R^{27} es de forma independiente cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{27} es halógeno, con la condición de que Y^3 , Y^4 o Y^6 sea un enlace.

35 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene una estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula Iy:



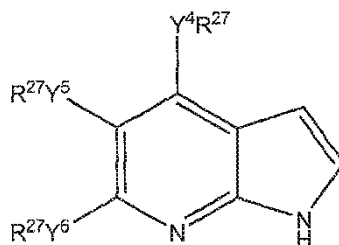
Fórmula Iy

5 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo, en la que Y^3 , Y^5 e Y^6 son de forma independiente un enlace, $-CR^aR^b-$ o L, y cada R^{27} es de forma independiente halógeno, con la condición de que Y^3 , Y^5 o Y^6 sea un enlace, o R^{26} , con la condición de que, sin embargo, ninguno de Y^3R^{27} , Y^5R^{27} e Y^6R^{27} sean hidrógeno, en los que R^a , R^b , L y R^{26} son como se define con referencia a la fórmula I.

10 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula Iy, Y^3 , Y^5 e Y^6 son enlaces. En algunas realizaciones, Y^3 , Y^5 e Y^6 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^3 , Y^5 e Y^6 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, uno cualquiera de Y^3 , Y^5 e Y^6 es un enlace, y el resto de Y^3 , Y^5 e Y^6 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, uno cualquiera de Y^3 , Y^5 e Y^6 es un enlace, y el resto de Y^3 , Y^5 e Y^6 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, dos cualquiera de Y^3 , Y^5 e Y^6 son enlaces, y el resto de Y^3 , Y^5 e Y^6 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, dos cualquiera de Y^3 , Y^5 e Y^6 son enlaces, y el resto de Y^3 , Y^5 e Y^6 es L.

15 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula Iy, cada R^{27} es de forma independiente cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{27} es halógeno, con la condición de que Y^3 , Y^5 o Y^6 sea un enlace.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene una estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula Iz:



Fórmula Iz

20 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo, en la que Y^4 , Y^5 e Y^6 son de forma independiente un enlace, $-CR^aR^b-$ o L, y cada R^{27} es de forma independiente halógeno, con la condición de que Y^4 , Y^5 o Y^6 sea un enlace, o R^{26} , con la condición de que, sin embargo, ninguno de Y^4R^{27} , Y^5R^{27} e Y^6R^{27} sean hidrógeno, en los que R^a , R^b , L y R^{26} son como se define con referencia a la fórmula I.

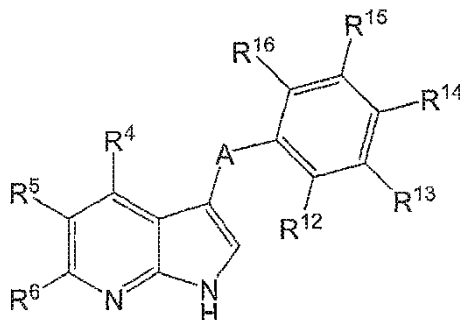
25 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula Iz, Y^4 , Y^5 e Y^6 son enlaces. En algunas realizaciones, Y^4 , Y^5 e Y^6 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, Y^4 , Y^5 e Y^6 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, uno cualquiera de Y^4 , Y^5 e Y^6 es un enlace, y el resto de Y^4 , Y^5 e Y^6 son de forma independiente $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, uno cualquiera de Y^4 , Y^5 e Y^6 es un enlace y el resto de Y^4 , Y^5 e Y^6 son de forma independiente L. En algunas realizaciones, dos cualquiera de Y^4 , Y^5 e Y^6 son enlaces y el resto de Y^4 , Y^5 e Y^6 es $-CR^aR^b-$ o L. En algunas realizaciones, dos cualquiera de Y^4 , Y^5 e Y^6 son enlaces y el resto de Y^4 , Y^5 e Y^6 es L.

30 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula Iz, cada R^{27} es de forma independiente cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{27} es halógeno, con la condición de que Y^4 , Y^5 o Y^6 sea un enlace.

Los compuestos de las Fórmulas Ia–Iz, y todas las subrealizaciones detalladas en el presente documento, se pueden usar para tratar a un sujeto que sufre alguna de las enfermedades mediadas por proteína cinasa contempladas en el presente documento o que está en riesgo de sufrirla.

40 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura

subgenérica de fórmula II:



Fórmula II

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos,

5 en la que:

A, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se ha definido con referencia a la Fórmula I; y

10 R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -CN, -NO₂, -CR^aR^bR²⁴ y -LR²⁴, en los que L y R²⁴ son como se ha definido para la fórmula I;

15 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula II, al menos uno de R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ es distinto de hidrógeno. En algunas realizaciones, al menos dos de R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son distintos de hidrógeno. En algunas realizaciones, al menos tres de R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son distintos de hidrógeno. En algunas realizaciones, al menos cuatro de R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son distintos de hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son distintos de hidrógeno.

20 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula II, uno de R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ es distinto de hidrógeno y los otros de R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, R¹² es distinto de hidrógeno y R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, R¹³ es distinto de hidrógeno y R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, R¹⁴ es distinto de hidrógeno y R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor.

30 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula II, dos cualquiera de R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son de forma independiente distintos de hidrógeno y los otros de R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, R¹² y R¹³ son cada uno de forma independiente distintos de hidrógeno y R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, R¹² y R¹⁴ son cada uno de forma independiente distintos de hidrógeno y R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, R¹² y R¹⁵ son cada uno de forma independiente distintos de hidrógeno y R¹³, R¹⁴ y R¹⁶ son cada uno de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, R¹² y R¹⁶ son cada uno de forma independiente distintos de hidrógeno y R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, R¹³ y R¹⁴ son cada uno de forma independiente distintos de hidrógeno y R¹², R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, R¹³ y R¹⁵ son cada uno de forma independiente distintos de hidrógeno y R¹², R¹⁴ y R¹⁶ son cada uno de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente

sustituido con flúor o alquilitio inferior opcionalmente sustituido con flúor.

En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula II, en la que cualquiera de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se designa como distinto a hidrógeno, cada uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} o R^{16} es de forma independiente $-LR^{24}$.

5 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula II, R^5 es distinto de hidrógeno, y R^4 y R^6 son hidrógeno, o R^4 es distinto de hidrógeno, y R^5 y R^6 son hidrógeno, o R^6 es distinto de hidrógeno, y R^4 y R^5 son hidrógeno, o R^4 y R^{15} son distintos de hidrógeno, y R^6 es hidrógeno, o R^4 y R^6 son distintos de hidrógeno, y R^3 es hidrógeno o R^5 y R^6 son distintos de hidrógeno, y R^4 es hidrógeno, o R^4 y R^6 son distintos de hidrógeno.

10 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula II, se excluyen los compuestos siguientes:

R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno y A es $-CH_2-$, $-S-$ o $-S(O)_2-$;

R^4 , R^6 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno, R^5 es $-Br$ o tiofen-3-ilo, y A es $-C(O)-$;

R^4 es 3, 5 di-fluorofenilo, $-NH_2$, o $-NO_2$, R^5 , R^6 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno, y A es $-C(O)-$;

R^4 es NO_2 , R^5 es Br , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno y A es $-C(O)-$;

15 R^5 es $-Br$, R^4 , R^6 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno y A es $-S(O)-$;

R^{12} es $-CH_3$ o $-F$, R^6 , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno y A es $-C(O)-$;

R^{12} es $-OH$, R^4 , R^6 , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno, R^5 es tiofen-2-ilo y A es $-C(O)-$;

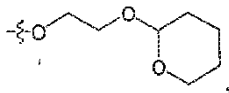
R^{12} es $-CF_3$, R^4 , R^5 , R^6 , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno y A es $-S(O)_2-$;

R^{13} es $-OH$ o $-OCH_3$, R^4 , R^6 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno y A es $-CH_2-$;

20 R^{13} es $-OCH_3$, R^5 , R^6 , R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno, R^4 es $-Br$ y A es $-CH_2-$;

R^{13} es $-OH$ o $-OCH_3$, R^4 , R^6 , R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno, R^5 es tiofen-2-ilo y A es $-CHOH-$;

R^{13} es



en la que



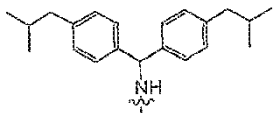
25

indica el enlace con el anillo fenilo, R^4 , R^6 , R^{12} , R^{14} ,

R^{15} y R^{16} son hidrógeno, R^5 es tiofen-3-ilo, y A es $-CH_2-$;

R^{13} es $-F$, $-OH$ o $-OCH_3$, R^6 , R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno y A es $-C(O)-$;

R^{13} es $-NO_2$, $-NH_2$, o



30

en la que



indica el enlace con el anillo fenilo, R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno y A es $-C(O)-$;

R^{13} es $-F$, $-Cl$ o $-CF_3$, R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno y A es $-S(O)_2-$;

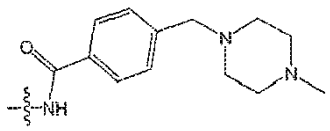
35 R^{13} y R^{14} son $-OH$, R^4 , R^6 , R^{12} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno, R^5 es tiofen-3-ilo y A es $-CH_2-$;

R¹⁴ es -OH o -OCH₃, R⁴, R⁶, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno, R⁵ es tiofen-2-ilo y A es -C(O)-;

R¹⁴ es -OCH₃, R⁴, R⁵, R⁶, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -C(O)-;

R¹⁴ es -Cl, R⁶, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -C(O)-;

R¹⁴ es



5

en la que



indica el enlace con el anillo fenilo, R⁴, R⁵, R⁶, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -CH₂-;

R¹⁴ es -F, R⁴, R⁵, R⁶, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -S- o -S(O)₂-;

10 R¹⁴ es -CH₃, R⁵, R⁶, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno, R⁴ es 3-(hidroximetil)fenilo y A es -S-;

R¹² y R¹⁶ son -F, R⁵, R⁶, R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son hidrógeno, R⁴ es 3,5 difluorofenilo y A es -C(O)-;

R¹² es R¹³ es -Cl, R⁶, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -C(O)-;

R¹² es -F, R¹³ es -F, R⁵, R⁶, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno, R⁴ es 3,5 difluorofenilo y A es -C(O)-;

R¹² es -F, R¹³ es -OH o -OCH₃, R⁴, R⁶, R¹⁴, R¹³ y R¹⁶ son hidrógeno, R⁵ es tiofen-2-ilo y A es -C(O)-;

15 R¹² es -F, R¹³ es -OCH₃, R⁴, R⁶, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno, R⁵ es -Br y A es -C(O)-;

R¹² y R¹⁴ son -F, R⁵, R⁶, R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno, R⁴ es 3,5 difluorofenilo y A es -C(O)-;

R¹² es -CH₃, R¹⁵ es -F, R⁵, R¹³, R¹⁴ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -C(O)-;

R¹² es -F, R¹⁵ es -Cl, R⁴, R⁶, R¹³, R¹⁴ y R¹⁶ son hidrógeno, R⁵ es tiofen-2-ilo y A es -C(O)-;

R¹² and R¹⁵ son -F, R⁶, R¹³, R¹⁴ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -C(O)-;

20 R¹² es halógeno, R¹⁵ es -OH o -OCR₃, R⁶, R¹³, R¹⁴ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -C(O)-;

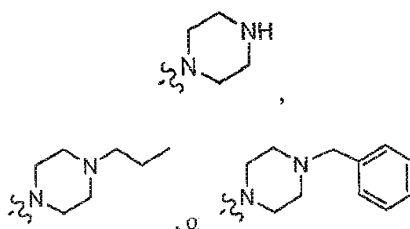
R¹² es -F, R¹⁵ es -OCH₃, -NHS(O)₂CH₃, R⁴, R⁵, R⁶, R¹³, R¹⁴ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -C(O)-;

R¹³ y R¹⁵ son -OCH₃, R⁴, R⁵, R⁶, R¹², R¹⁴ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -CH₂-;

R¹³ y R¹⁵ son -Cl, R⁴, R⁵, R⁶, R¹², R¹⁴ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -S(O)₂-;

R¹³ es -OH y R¹⁵ es -OH o -OCH₃, R⁴, R⁶, R¹², R¹⁴ y R¹⁶ son hidrógeno, R⁵ es tiofen-3-ilo y A es -CH₂-;

25 R⁴, R⁶, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -S(O)-; y R⁵ es

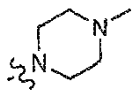


en las que

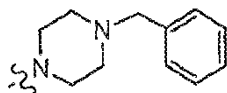


30 indica el enlace con la posición 5 del anillo 7-azaindol;

R⁵, R⁶, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -S(O)-; y R⁴ es



o

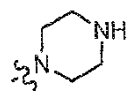


5 en las que

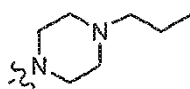


indica el enlace con la posición 4 del anillo 7-azaindol;

R⁴, R⁵, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -S(O)-; y R⁶ es



10 o

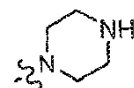


en las que



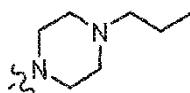
indica el enlace con la posición 6 del anillo 7-azaindol;

15 R¹⁶ es -CN, R⁴, R⁶, R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -S(O)₂-; y R⁵ es



en el que indica el enlace con la posición 5 del anillo 7-azaindol;

R¹² es -Cl, R¹⁴ es -F o hidrógeno, R⁴, R⁶, R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno, A es -S(O)₂-, y R⁵ es

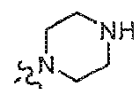


20 en la que



indica el enlace con la posición 5 del anillo 7-azaindol;

R¹⁴ es -NH₂, R⁴, R⁶, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -S(O)₂-; y R⁵ es

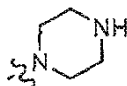


25 en la que



indica el enlace con la posición 5 del anillo 7-azaindol;

R^6 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno, A es $-S(O)_2-$, R^4 es $-Cl$, y R^5 es



5 en la que



indica el enlace con la posición 5 del anillo 7-azaindol;

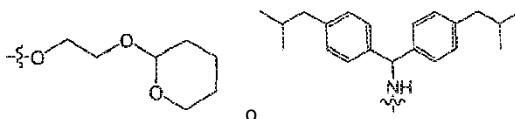
R^{16} es $-F$, R^4 , R^6 , R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno, A es $-CH_2-$, y R^5 es 3-hidroxifenilo.

R^{14} es $-N(CH_3)_2$, R^4 , R^6 , R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno, A es $-CH_2-$, y R^5 es 3-hidroxifenilo;

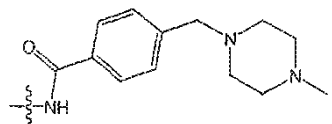
10 R^{14} es hidrógeno o $-Br$, R^4 , R^6 , R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno, A es $-S-$ y R^5 es 3-hidroxifenilo; y

R^4 , R^6 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno, A es $-C(O)-$ y R^5 es 3-hidroxifenilo.

15 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula II, al menos uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} es $-LR^{24}$, en el que R^{24} es metilo sustituido, alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R^{24} es alqueno inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono de alqueno del mismo está unido a N, S, O, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)$ o $C(S)$ de L, alquino inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R^{24} es alquino inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono de alquino del mismo está unido a N, S, O, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)$ o $C(S)$ de L, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo $-R^{13}$ no sea



20 y que R^{14} no sea



en las que

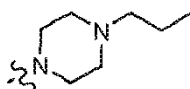


25 indica el enlace al anillo fenilo; en realizaciones adicionales, R^{24} es alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o metilo sustituido, en el que el metilo está sustituido con cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; en realizaciones adicionales, R^5 es distinto de hidrógeno; en realizaciones adicionales, R^4 y R^6 son hidrógeno.

35 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula II, R^{12} es distinto de hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{12} es $-LR^{24}$. En algunas realizaciones, R^{12} es distinto de hidrógeno y R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son cada uno de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, R^{12} es $-LR^{24}$ y R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, R^{12} es $-LR^{24}$, tres cualesquiera de R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y el resto de R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} es hidrógeno. En algunas

realizaciones, R¹² es -LR²⁴, dos cualesquiera de R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y el resto de R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹² es -LR²⁴, uno de R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y el resto de R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹² es -LR²⁴, y R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹² es distinto de hidrógeno y R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno.

En otras realizaciones de los compuestos de Fórmula II, en los que R¹² es distinto de hidrógeno, cuando R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -C(O)-, R¹² no es -CH₃, -F, o -OH; y cuando R⁵, R⁶, R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -S(O)₂-, R¹² no es -CF₃; y cuando R¹² y R¹⁶ son -F, R⁵, R⁶, R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son hidrógeno y A es -C(O)-, R⁴ no es 3,5-difluorofenilo; y cuando R¹² es halógeno, R⁵, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -C(O)-, R¹³ no es halógeno, -OH, o -OCH₃; y cuando R¹² y R¹⁴ son -F, R⁵, R⁶, R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -C(O)-, R⁴ no es 3,5 difluorofenilo; y cuando R¹⁵ es halógeno, -OH o -OCH₃, R⁶, R¹³, R¹⁴ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -C(O)-, R¹² no es halógeno; y cuando R¹⁵ es -F, R⁶, R¹³, R¹⁴ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -C(O)-, R¹² no es -CH₃; y cuando R¹² es -F, R⁴, R⁵, R⁶, R¹³, R¹⁴ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -C(O)-, R¹⁵ no es -NHS(O)₂CH₃; y cuando R¹² es -Cl, R¹⁴ es -F o hidrógeno, R⁴, R⁶, R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -S(O)₂-, R⁵ no es



en la que



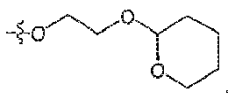
indica el enlace con la posición 5 del anillo 7-azaindol.

En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula II, en los que R¹² es distinto de hidrógeno, R⁵ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁶ son hidrógeno; o R⁴ es distinto de hidrógeno y R⁵ y R⁶ son hidrógeno; o R⁶ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁵ son hidrógeno; o R⁴ y R⁵ son distintos de hidrógeno y R⁶ es hidrógeno; o R⁴ y R⁶ son distintos de hidrógeno y R⁵ es hidrógeno; o R⁵ y R⁶ son distintos de hidrógeno y R⁴ es hidrógeno; o R⁴, R⁵ y R⁶ son distintos de hidrógeno .

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula II, R¹³ es distinto de hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹³ es -LR²⁴. En algunas realizaciones, R¹³ es distinto de hidrógeno y R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, R¹³ es -LR²⁴ y R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, R¹³ es -LR²⁴, tres cualesquiera de R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y el resto de R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹³ es -LR²⁴, dos cualesquiera de R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y el resto de R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹³ es -LR²⁴, uno cualquiera de R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y el resto de R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹³ es -LR²⁴, y R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹³ es distinto de hidrógeno y R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno.

En otras realizaciones de los compuestos de Fórmula II, en los que R¹³ es distinto de hidrógeno, cuando R⁴, R⁶, R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno, y A es -CH₂- o -CH(OH)-, R¹³ no es -OH o -OCH₃; y cuando R⁵, R⁶, R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno, y A es -CH₂-, R¹³ no es -OCH₃;

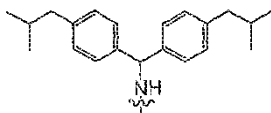
y cuando R¹³ es



en la que



indica el enlace al anillo fenilo, R^4 , R^6 , R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno, y A es $-\text{CH}_2-$, R^5 no es tiofen-3-ilo; y cuando R^6 , R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno, y A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^{13} no es $-\text{F}$, $-\text{OH}$, o $-\text{OCH}_3$; y cuando R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno, y A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^{13} no es $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, o



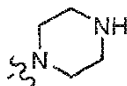
5

en la que



indica el enlace al anillo fenilo; y cuando R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno y A es $-\text{S}(\text{O})_2-$, R^{13} no es $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, o $-\text{CF}_3$; y cuando R^{13} y R^{14} son $-\text{OH}$, R^4 , R^6 , R^{12} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno y A es $-\text{CH}_2-$, R^5 no es tiofen-3-ilo; y cuando R^6 , R^{14} , R^{13} y R^{16} son hidrógeno y A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^{13} y R^{12} no son ambos $-\text{Cl}$; y cuando R^{12} y R^{13} son ambos $-\text{F}$, R^5 , R^6 , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno y A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^4 no es 3,5-difluorofenilo; y cuando R^{13} es $-\text{OH}$ o $-\text{OCH}_3$, R^{12} es $-\text{F}$, R^4 , R^6 , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno y A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^5 no es tiofen-2-ilo; y cuando R^{13} es $-\text{OCH}_3$, R^{12} es $-\text{F}$, R^4 , R^6 , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno y A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^5 no es $-\text{Br}$; y cuando R^6 , R^{12} , R^{14} y R^{15} son hidrógeno, R^{16} es $-\text{CH}_3$ y A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^{13} no es $-\text{F}$; y cuando R^{13} es $-\text{Cl}$, R^{16} es $-\text{F}$, R^4 , R^6 , R^{12} , R^{14} y R^{15} son hidrógeno, y A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^5 no es tiofen-2-ilo; y cuando R^6 , R^{12} , R^{14} y R^{15} son hidrógeno y A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^{13} y R^{16} no son ambos $-\text{F}$; y cuando R^6 , R^{12} , R^{14} y R^{15} son hidrógeno, R^{16} es halógeno y A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^{13} no es $-\text{OH}$ o $-\text{OCH}_3$; y cuando R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{14} y R^{15} son hidrógeno, R^{13} es $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, y A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^{16} no es $-\text{F}$; y cuando R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{14} y R^{15} son hidrógeno y A es $-\text{CH}_2-$, R^{13} y R^{16} no son ambos $-\text{OCH}_3$; y cuando R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{14} y R^{16} son hidrógeno y A es $-\text{S}(\text{O})_2-$, R^{13} y R^{15} no son ambos $-\text{Cl}$; y cuando R^{13} es $-\text{OH}$, R^{15} es $-\text{OH}$ o $-\text{OCH}_3$, R^4 , R^6 , R^{12} , R^{14} y R^{16} son hidrógeno, y A es $-\text{CH}_2-$, R^5 no es tiofen-3-ilo; y cuando R^{13} es $-\text{F}$, R^4 , R^6 , R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno, y A es $-\text{CH}_2-$, R^5 no es 3-hidroxi-fenilo; y cuando R^{13} es $-\text{CN}$, R^4 , R^6 , R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno, A es $-\text{S}(\text{O})_2-$, R^5 no es

20



en la que



25 indica el enlace con la posición 5 del anillo 7-azaindol.

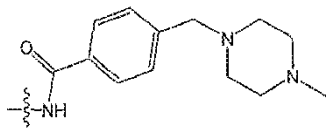
En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula II, en los que R^{13} es distinto de hidrógeno, R^5 es distinto de hidrógeno y R^4 y R^6 son hidrógeno; o R^4 es distinto de hidrógeno y R^5 y R^6 son hidrógeno; o R^6 es distinto de hidrógeno y R^4 y R^5 son hidrógeno; o R^4 y R^5 son distintos de hidrógeno y R^6 es hidrógeno; o R^4 y R^6 son distintos de hidrógeno y R^5 es hidrógeno; o R^5 y R^6 son distintos de hidrógeno y R^4 es hidrógeno; o R^4 , R^5 y R^6 son distintos de hidrógeno.

30

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula II, R^{14} es distinto de hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{14} es $-\text{LR}^{24}$. En algunas realizaciones, R^{14} es distinto de hidrógeno y R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} son cada uno de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, R^{14} es $-\text{LR}^{24}$ y R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} son de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, R^{14} es $-\text{LR}^{24}$, tres cualesquiera de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} son de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y el resto de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{14} es $-\text{LR}^{24}$, dos cualesquiera de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} son de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y el resto de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{14} es $-\text{LR}^{24}$, uno cualquiera de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} son de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y el resto de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{14} es $-\text{LR}^{24}$, y R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{14} es distinto de hidrógeno y R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno.

45

En otras realizaciones de los compuestos de Fórmula II, en los que R¹⁴ es distinto de hidrógeno, cuando R⁴, R⁶, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno, R⁵ es tiofen-2-ilo y A es -C(O)-, R¹⁴ no es -OH, o -OCH₃; y cuando R⁴, R⁵, R⁶, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -C(O)-, R¹⁴ no es -OCH₃; y cuando R⁶, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -C(O)-, R¹⁴ no es -Cl; y cuando R⁴, R⁵, R⁶, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -CH₂-, R¹⁴ no es



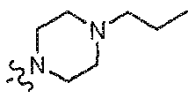
5

en la que



10

Indica el enlace al anillo fenilo; y cuando R⁴, R⁵, R⁶, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -S- o -S(O)₂-, R¹⁴ no es -F; y cuando R⁵, R⁶, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno, R⁴ es 3-(hidroximetil)fenilo y A es -S-, R¹⁴ no es -CH₃; y cuando R⁵, R⁶, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno, R⁴ es 3,5-difluorofenilo y A es -C(O)-, R¹² y R¹⁴ no son ambos -F; y cuando R¹⁴ es -N(CH₃)₂, R⁴, R⁶, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -CH₂-, R⁵ no es 3-hidroxi-fenilo; y cuando R¹⁴ es -Br, R⁴, R⁶, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -S-, R⁵ no es 3-hidroxi-fenilo; y cuando R¹² es -Cl, R¹⁴ es -F, R⁴, R⁶, R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -S(O)₂-, R⁵ no es

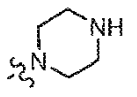


15

en la que



indica el enlace en la posición 5 del anillo 7-azaindol; y cuando R¹⁴ es -NH₂, R⁴, R⁶, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno, y A es -S(O)₂-, R⁵ no es



20

en la que



indica el enlace en la posición 5 del anillo 7-azaindol; y cuando R⁴, R⁶, R¹², R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno, R¹³ y R¹⁴ son -OH, y A es --CH₂-, R⁵ no es tiofen-3-ilo.

25

En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula II, en los que R¹⁴ es distinto de hidrógeno, R⁵ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁶ son hidrógeno; o R⁴ es distinto de hidrógeno y R⁵ y R⁶ son hidrógeno; o R⁶ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁵ son hidrógeno; o R⁴ y R³ son distintos de hidrógeno y R⁶ es hidrógeno; o R⁴ y R⁶ son distintos de hidrógeno y R⁵ es hidrógeno; o R⁵ y R⁶ son distintos de hidrógeno y R⁴ es hidrógeno; o R⁴, R⁵ y R⁶ son distintos de hidrógeno.

30

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula II, R¹² y R¹⁶ son distintos de hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹² y R¹⁶ son de forma independiente -LR²⁴, en algunas realizaciones, R¹² y R¹⁶ son distintos de hidrógeno y R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, R¹² y R¹⁶ son de forma independiente -LR²⁴ and R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor.

35

En algunas realizaciones, R¹² y R¹⁶ son de forma independiente -LR²⁴, dos cualquiera R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y el resto de R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹² y R¹⁶ son de forma independiente -LR²⁴, uno cualquiera de R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y el resto de R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹² and R¹⁶

40

son de forma independiente $-LR^{24}$, y R^{13} , R^{14} y R^{15} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{12} y R^{16} son distintos a hidrógeno y R^{13} , R^{14} y R^{15} son hidrógeno. En otras realizaciones, en las que R^{12} y R^{16} son distintos de hidrógeno, cuando R^5 , R^6 , R^{13} , R^{14} y R^{15} son hidrógeno y A es $-C(O)-$, R^{12} y R^{16} no son ambos -F.

5 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula II, en los que R^{12} y R^{16} es distinto de hidrógeno, R^5 es distinto de hidrógeno y R^4 y R^6 son hidrógeno; o R^4 es distinto de hidrógeno y R^5 y R^6 son hidrógeno; o R^6 es distinto de hidrógeno y R^4 y R^5 son hidrógeno; o R^4 y R^5 son distintos de hidrógeno y R^6 es hidrógeno; o R^4 y R^6 son distintos de hidrógeno y R^5 es hidrógeno; o R^5 y R^6 son distintos de hidrógeno y R^4 es hidrógeno; o R^4 , R^5 y R^6 son distintos de hidrógeno.

10 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula II, R^{12} y R^{13} son distintos de hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{12} y R^{13} son de forma independiente $-LR^{24}$. En algunas realizaciones, R^{12} y R^{13} son distintos de hidrógeno y R^{14} , R^{15} y R^{16} son de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, R^{12} y R^{13} son de forma independiente $-LR^{24}$ y R^{14} , R^{15} y R^{16} son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, R^{12} y R^{13} son de forma independiente $-LR^{24}$, dos cualquiera R^{14} , R^{15} y R^{16} son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y el resto de R^{14} , R^{15} y R^{16} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{12} y R^{13} son de forma independiente $-LR^{24}$, uno cualquiera de R^{14} , R^{15} y R^{16} son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y el resto de R^{14} , R^{15} y R^{16} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{12} y R^{13} son de forma independiente $-LR^{24}$, y R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{12} y R^{13} son distintos de hidrógeno y R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno. En otras realizaciones, en las que R^{12} y R^{13} son distintos de hidrógeno, cuando R^6 , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno, A es $-C(O)-$, y R^{13} es halógeno, $-OH$, o $-OCH_3$, R^{12} no es halógeno. En realizaciones alternativas, cuando R^{12} y R^{13} son distintos de hidrógeno, R^5 , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno y A es $-C(O)-$, tanto R^{12} como R^{13} no son halógeno; y cuando R^{12} y R^{13} son distintos de hidrógeno, R^4 , R^6 , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno y A es $-C(O)-$, R^{12} es -F y R^{13} es $-OH$ o $-OCH_3$, R^5 no es $-Br$ o tienfen-2-ilo.

30 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula II, en los que R^{12} y R^{13} es distinto de hidrógeno, R^5 es distinto de hidrógeno y R^4 y R^6 son hidrógeno; o R^4 es distinto de hidrógeno y R^5 y R^6 son hidrógeno; o R^6 es distinto de hidrógeno y R^4 y R^5 son hidrógeno; o R^4 y R^5 son distintos de hidrógeno y R^6 es hidrógeno; o R^4 y R^6 son distintos de hidrógeno y R^5 es hidrógeno; o R^5 y R^6 son distintos de hidrógeno y R^4 es hidrógeno; o R^4 , R^5 y R^6 son distintos de hidrógeno.

35 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula II, R^{12} y R^{14} son distintos de hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{12} y R^{14} son de forma independiente $-LR^{24}$. En algunas realizaciones, R^{12} y R^{14} son distintos de hidrógeno y R^{13} , R^{15} y R^{16} son de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, R^{12} y R^{14} son de forma independiente $-LR^{24}$ y R^{13} , R^{15} y R^{16} son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, R^{12} y R^{14} son de forma independiente $-LR^{24}$ y uno cualquiera de R^{13} , R^{15} y R^{16} son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y el resto de R^{13} , R^{15} y R^{16} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{12} y R^{14} son de forma independiente $-LR^{24}$, y dos cualquiera R^{13} , R^{15} y R^{16} son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y el resto de R^{13} , R^{15} y R^{16} es hidrógeno. Si algunas realizaciones, R^{12} y R^{14} son de forma independiente $-LR^{24}$, y R^{13} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{12} y R^{14} son distintos de hidrógeno y R^{13} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno. En algunas realizaciones, en las que R^{12} y R^{14} son distintos de hidrógeno, cuando R^5 , R^6 , R^{13} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno, A es $-C(O)-$, y R^4 es 3,5 difluorofenilo, R^{12} y R^{14} no son ambos -F; y cuando R^{12} es $-Cl$, R^{14} es -F, R^4 , R^6 , R^{13} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno y A es $-S(O)_2-$, R^5 no es



en la que



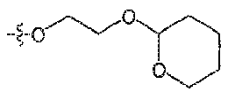
indica el enlace con la posición 5 del anillo 7-azaindol.

En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula II, en los que

otras realizaciones, en las que R¹³ y R¹⁵ son distintos de hidrógeno, cuando R⁴, R⁵, R⁶, R¹², R¹⁴ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -CH₂-, R¹³ y R¹⁵ no son ambos -OCH₃; y cuando R⁴, R⁵, R⁶, R¹², R¹⁴ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -S(O)₂-, R¹³ y R¹⁵ no son ambos -Cl; y cuando R⁴, R⁵, R⁶, R¹², R¹⁴ y R¹⁶ son hidrógeno, A es -CH₂-, R¹³ es -OH y R¹⁵ es -OH o -OCH₃, R⁵ no es tiofen-3-ilo.

5 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula II, en los que R¹³ y R¹⁵ son distintos de hidrógeno, R⁵ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁶ son hidrógeno; o R⁴ es distinto de hidrógeno y R⁵ y R⁶ son hidrógeno; o R⁶ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁵ son hidrógeno; o R⁴ y R⁵ son distintos de hidrógeno y R⁶ es hidrógeno; o R⁴ y R⁶ son distintos de hidrógeno y R⁵ es hidrógeno; o R⁵ y R⁶ son distintos de hidrógeno y R⁴ es hidrógeno; o R⁴, R⁵ y R⁶ son distintos de hidrógeno.

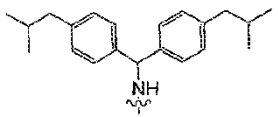
10 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula II, R¹³ es -LR²⁴, con la condición de que, sin embargo, cuando A es -CH₂-, -CH(OH)- o -C(O)-, y R¹², R¹⁴, R¹⁵, y R¹⁶ son hidrógeno, R¹³ no es -OH, -OCH₃, o



en la que



15 indica el enlace con el anillo fenilo; y cuando R⁴, R⁵, R⁶, R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -C(O)-, R¹³ no es NH₂, o



en la que



20 Indica en enlace con el anillo fenilo; y cuando R⁴, R⁵, R⁶, R¹², R¹⁴ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -CH₂-, R¹³ y R¹⁵ no son ambos -OCH₃; y cuando R⁴, R⁵, R⁶, R¹², R¹⁴ y R¹⁶ son hidrógeno, A es -CH₂-, R⁵ es tiofen-3-ilo, R¹³ es -OH, R¹⁵ no es -OH o -OCH₃; y cuando R⁴, R⁵, R⁶, R¹², R¹⁴ y R¹⁶ son hidrógeno, A es -CH₂-, y R⁵ es tiofen-3-ilo, R¹³ y R¹⁴ no son ambos -OH; y cuando R⁴, R⁵, R⁶, R¹², R¹⁴ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -C(O)-, R¹² es -F, R⁵ es -Br o tiofen-2-ilo, R¹³ no es -OH o -OCH₃; y cuando R¹², R¹⁴ y R¹⁵ son hidrógeno, A es -C(O)-, y R¹⁶ es halógeno, R¹³ no es -OH o -OCH₃; y

25 cuando R⁴, R⁵, R⁶, R¹², R¹⁴, y R¹⁵ son hidrógeno, A es -C(O)-, y R¹⁶ es -F, R¹³ no es -NHS(O)₂CH₃. En realizaciones adicionales, R¹³ es -LR²⁴ y L es -NHS(O)₂CH₂-, -O-, o -O-CH₂-, R²⁴ no es H, o cuando L es -NHS(O)₂- o -O-, R²⁴ no es CH₃. En realizaciones adicionales, cuando R¹³ es -LR²⁴, uno de R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ es distinto de hidrógeno y el resto de R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno. En realizaciones adicionales, cuando R¹³ es -LR²⁴, dos de R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son de forma independiente distinto de hidrógeno y los dos restantes de R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno. En

30 algunas realizaciones, cuando R¹³ es -LR²⁴, R¹⁴ y R¹⁵ son hidrógeno, y al menos uno de R¹² y R¹⁶ es distinto de hidrógeno. En realizaciones adicionales, cuando R¹³ es -LR²⁴, R¹⁴ y R¹⁵ son hidrógeno, y al menos uno de R¹² y R¹⁶ es distinto de hidrógeno, L es -(alq)_a-NR²⁵-(alq)_b-, -(alq)_a-C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -(alq)_a-OC(O)NR²⁵-(alq)_b-, -(alq)_a-OC(S)NR²⁵-(alq)_b-, -(alq)_a-C(S)NR²⁵-(alq)_b-, -(alq)_a-S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-, -(alq)_a-NR²⁵C(O)-(alq)_b-, -(alq)_a-NR²⁵C(S)-(alq)_b-, -(alq)_a-NR²⁵C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -(alq)_a-NR²⁵C(S)NR²⁵-(alq)_b-, -(alq)_a-NR²⁵C(O)O-(alq)_b-, -(alq)_a-NR²⁵C(S)O-(alq)_b-, -(alq)_a-NR²⁵S(O)₂-(alq)_b-, o -(alq)_a-NR²⁵S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-, en los que a, b, R²⁵ y alq son como se ha definido para la fórmula I.

En realizaciones adicionales de los compuestos de Fórmula II, cuando R¹³ es -LR²⁴, R¹⁴ y R¹⁵ son hidrógeno, y al menos uno de R¹² y R¹⁶ es distinto de hidrógeno, L es -NR²⁵-, -NR²⁵-(alq)_b-, -C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -OC(O)NR²⁵-(alq)_b-, -OC(S)NR²⁵-(alq)_b-, -C(S)NR²⁵-(alq)_b-, -S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)O-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)O-(alq)_b-, -NR²⁵S(O)₂-(alq)_b-, o -NR²⁵S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-,

45 En realizaciones adicionales de los compuestos de Fórmula II, en las que R¹³ es -LR²⁴, R¹⁴ y R¹⁵ son hidrógeno, y al menos uno de R¹² y R¹⁶ es distinto de hidrógeno, L es -NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)O-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)O-(alq)_b-, -NR²⁵S(O)₂-(alq)_b-, o -NR²⁵S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-. En realizaciones adicionales en las que R¹³ es -LR²⁴, R¹⁴ y R¹⁵ son hidrógeno, y al menos uno de R¹² y R¹⁶ es distinto de hidrógeno, L es -NR²⁵C(O)-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)-(alq)_b-, -NR²⁵S(O)₂-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)NR²⁵-(alq)_b-, o -NR²⁵S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-. En realizaciones adicionales en las que R¹³ es -LR²⁴, R¹⁴ y R¹⁵ son hidrógeno, y al menos uno de R¹² y R¹⁶ es distinto de hidrógeno, L es -NR²⁵C(O)O-

(alq)_b-, -NR²⁵C(S)O-(alq)_b-, -OC(O)NR²⁵-(alq)_b-, o -OC(S)NR²⁵-(alk)_b-. En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores en las que R¹³ es -LR²⁴, R⁵ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁶ son hidrógeno, o R⁴ es distinto de hidrógeno y R⁵ y R⁶ son hidrógeno, o R⁶ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁵ son hidrógeno, o R⁴ y R⁵ son distintos de hidrógeno y R⁶ es hidrógeno, o R⁴ y R⁶ son distintos de hidrógeno y R⁵ es hidrógeno, o R⁵ y R⁶ son distintos de hidrógeno y R⁴ es hidrógeno, o R⁴, R⁵ y R⁶ son distintos de hidrógeno.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula II, A es -CR^aR^b- o -C(O)-, R¹³ es -LR²⁴, R¹⁴ y R¹⁵ son hidrógeno, R¹² y R¹⁶ son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor, en los que uno de R¹² y R¹⁶ es distinto de hidrógeno, y en los que L es -NR²⁵-(alq)_b-, -C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -OC(O)NR²⁵-(alq)_b-, -OC(S)NR²⁵-(alq)_b-, -C(S)NR²⁵-(alq)_b-, -S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)O-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)O-(alq)_b-, -NR²⁵S(O)₂-(alq)_b-, o -NR²⁵S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-, en los que b y R²⁵ son como se ha definido para la fórmula I, alc es alquileno C₁₋₃ opcionalmente sustituido con flúor, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, y R²⁴ es hidrógeno, con la condición de que, sin embargo, dicho hidrógeno no estaría unido a S(O)₂-, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con flúor, están opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor, o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor, y R^a y R^b son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor o alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor, con la condición de que, sin embargo, cuando R⁴, R⁵, R⁶, R¹², R¹⁴ y R¹⁵ son hidrógeno, A es -C(O)- y R¹⁶ es -F, R¹³ no es -NHS(O)₂CH₃. En otras realizaciones, R¹² y R¹⁶ son de forma independiente halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En otras realizaciones, A es -CH₂-. En otras realizaciones, A es -C(O)-. En otras realizaciones, R⁴ es distinto de hidrógeno y R⁵ y R⁶ son hidrógeno. En otras realizaciones, A es -CH₂-, R⁴ es distinto de hidrógeno y R⁵ y R⁶ son hidrógeno. En otras realizaciones, A es -C(O)-, R⁴ es distinto de hidrógeno y R⁵ y R⁶ son hidrógeno. En otras realizaciones, R⁵ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁶ son hidrógeno. En otras realizaciones, A es -CH₂-, R⁵ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁶ son hidrógeno. En otras realizaciones, A es -C(O)-, R⁵ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁶ son hidrógeno. En otras realizaciones, R⁶ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁵ son hidrógeno. En otras realizaciones, A es -CH₂-, R⁶ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁵ son hidrógeno. En otras realizaciones, A es -C(O)-, R⁶ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁵ son hidrógeno. En otras realizaciones, R⁴ y R⁵ son distintos de hidrógeno y R⁶ es hidrógeno. En otras realizaciones, R⁴ y R⁵ son distintos de hidrógeno y R⁶ es hidrógeno. En otras realizaciones, R⁴ y R⁵ son hidrógeno y R⁶ es distinto de hidrógeno. En otras realizaciones, R⁴, R⁵ y R⁶ son distintos de hidrógeno.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula II, A es -CR^aR^b- o -C(O)-, R¹³ es -LR²⁴, R¹⁴ y R¹⁵ son hidrógeno, R¹² y R¹⁶ son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor, en los que uno de R¹² y R¹⁶ es distinto de hidrógeno, y en los que L es -NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)O-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)O-(alq)_b-, -NR²⁵S(O)₂-(alq)_b-, o -NR²⁵S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-, en los que b y R²⁵ son como se ha definido para la fórmula I, alc es alquileno C₁₋₃ opcionalmente sustituido con flúor, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, y R²⁴ es hidrógeno, con la condición de que, sin embargo, dicho hidrógeno no estaría unido a S(O)₂-, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con flúor, están opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor, o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor, y R^a y R^b son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor o alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor, uno de R⁴ y R⁵ es distinto de hidrógeno y R⁶ es hidrógeno. En otras realizaciones, R¹⁶ es hidrógeno. En otras realizaciones, R¹² es hidrógeno. En otras realizaciones, R¹² y R¹⁶ son de forma independiente halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En otras realizaciones, A es -CH₂-. En otras realizaciones, A es -C(O)-. En otras realizaciones, R⁴ es distinto de hidrógeno y R⁵ y R⁶ son hidrógeno. En otras realizaciones, A es -CH₂-, R⁴ es distinto de hidrógeno y R⁵ y R⁶ son hidrógeno. En otras realizaciones, A es -C(O)-, R⁴ es distinto de hidrógeno y R⁵ y R⁶ son hidrógeno. En otras realizaciones, R⁵ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁶ son hidrógeno. En otras realizaciones, A es -CH₂-, R⁵ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁶ son hidrógeno. En otras realizaciones, -C(O)-, R⁵ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁶ son hidrógeno. En otras realizaciones, R⁶ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁵ son hidrógeno. En otras realizaciones, A es -CH₂-, R⁶ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁵ son hidrógeno. En otras realizaciones, A es -C(O)-, R⁶ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁵ son hidrógeno. En otras realizaciones, R⁴ y R⁵ son distintos de hidrógeno y R⁶ es hidrógeno. En otras realizaciones, R⁴ y R⁵ son hidrógeno y R⁶ es hidrógeno. En otras realizaciones, R⁴ y R⁵ son hidrógeno y R⁶ es hidrógeno. En otras realizaciones, R⁴ y R⁵ son hidrógeno y R⁶ es hidrógeno. En otras realizaciones, R⁴ y R⁵ son hidrógeno y R⁶ es hidrógeno. En otras realizaciones, R⁴ y R⁵ son hidrógeno y R⁶ es hidrógeno. En otras realizaciones, R⁴ y R⁵ son hidrógeno y R⁶ es hidrógeno. En otras realizaciones, R⁴ y R⁵ son hidrógeno y R⁶ es hidrógeno. En otras realizaciones, R⁴, R⁵ y R⁶ son distintos de hidrógeno.

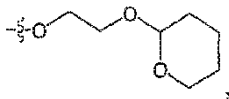
En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula II, A es -CR^aR^b- o -C(O)-, R¹³ es -LR²⁴, R¹² es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor, o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor, uno de R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor y los otros dos son hidrógeno, L es -NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)O-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)O-(alq)_b-, -NR²⁵S(O)₂-(alq)_b-, o -NR²⁵S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-, en los que b y R²⁵ son como se ha definido para la fórmula I, alc es alquileno C₁₋₃ opcionalmente sustituido con flúor o

alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, R²⁴ es hidrógeno, con la condición de que, sin embargo, dicho hidrógeno no se unirá a S(O) o S(O)₂, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, R^a y R^b son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor o alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor, uno de R⁴ y R⁵ es distinto de hidrógeno y R⁶ es hidrógeno. En otras realizaciones, R⁴ es hidrógeno y R⁵ es distinto de hidrógeno. En otras realizaciones, R⁵ es hidrógeno y R⁴ es distinto de hidrógeno. En otras realizaciones, A es -CH₂-, R⁵ es hidrógeno y R⁴ es distinto de hidrógeno. En otras realizaciones, A es -C(O)-, R⁵ es hidrógeno y R⁴ es distinto de hidrógeno. En otras realizaciones, A es -CH₂-, R⁴ es hidrógeno y R⁵ es distinto de hidrógeno. En otras realizaciones, A es -C(O)-, R⁴ es hidrógeno y R⁵ es distinto de hidrógeno.

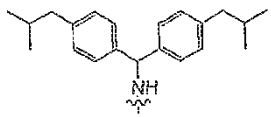
En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula II, A es -CR^aR^b- o -C(O)-, R¹³ es -LR²⁴, R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor, o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor, donde al menos uno de R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ es distinto de hidrógeno, L es -NR²⁵C(O)-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)-(alq)_b-, -NR²⁵S(O)₂-(alq)_b-, -NR²⁵C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -NR²⁵C(S)NR²⁵-(alq)_b-, o -NR²⁵S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-, en los que b y R²⁵ son como se ha definido para la fórmula I, alc es alquileno C₁₋₃ opcionalmente sustituido con flúor o alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, R²⁴ es hidrógeno, con la condición de que, sin embargo, dicho hidrógeno no estaría unido a S(O)₂, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, R^a y R^b son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor o alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor, con la condición de que, sin embargo, cuando R⁴, R⁵, R⁶, R¹², R¹⁴ y R¹³ son hidrógeno, A es -C(O)-, y R¹⁶ es -F, R¹³ no es -NHS(O)₂CH₃. En realizaciones adicionales, R¹² es distinto a hidrógeno y R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno. En realizaciones adicionales, R¹⁶ es distinto a hidrógeno y R¹², R¹⁴ y R¹⁵ son hidrógeno. En realizaciones adicionales, al menos dos de R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son distintos de hidrógeno. En realizaciones adicionales, R¹² y R¹⁶ son distintos a hidrógeno y R¹⁴ y R¹⁵ son hidrógeno. En realizaciones adicionales, R³ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁶ son hidrógeno. En realizaciones adicionales, R⁴ es distinto de hidrógeno y R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula II, A es -CR^aR^b- o -C(O)-, R¹³ es -LR²⁴, R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor, o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor, donde al menos uno de R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ es distinto de hidrógeno, L es -NR²⁵C(O)O-(alk)_b-, -NR²⁵C(S)O-(alk)_b-, -OC(O)NR²⁵-(alk)_b-, o -OC(S)NR²⁵-(alk)_b-, en los que b y R²⁵ son como se ha definido para la fórmula I, alc es alquileno C₁₋₃ opcionalmente sustituido con flúor o alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, R²⁴ es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, R^a y R^b son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor y alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor. En realizaciones adicionales, R¹² es distinto a hidrógeno y R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno. En realizaciones adicionales, R¹⁶ es distinto a hidrógeno y R¹², R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno. En realizaciones adicionales, al menos dos de R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son distintos de hidrógeno. En realizaciones adicionales, R¹² y R¹⁶ son distintos a hidrógeno y R¹⁴ y R¹⁵ son hidrógeno. En realizaciones adicionales, R⁵ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁶ son hidrógeno. En realizaciones adicionales, R⁴ es distinto de hidrógeno y R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula II en los que R¹³ es -LR²⁴, -LR²⁴ no es -NH₂, -OH, -OCH₃, -NHS(O)₂CH₃,



o



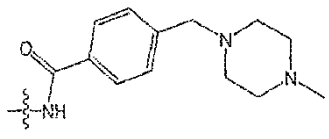
en las que



indica el enlace al anillo fenilo.

En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula II, R¹⁴ es -LR²⁴, con la condición de que, sin embargo, cuando R⁴, R⁶, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno, R⁵ es hidrógeno o tiofen-2-ilo y A es -C(O)-, R¹⁴ no es -OH o -

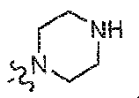
OCH₃; y cuando R⁴, R³, R⁶, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno, y A es -CH₂-, R¹⁴ no es



en la que



- 5 indica el enlace al anillo fenilo, cuando R⁴, R⁶, R¹², R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno, A es -CH₂-, y R⁵ es tiofen-3-ilo, R¹³ y R¹⁴ no son ambos -OH; y cuando R⁵, R⁶, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -S-, R¹⁴ no es -CH₃; y cuando R¹⁴ es -N(CH₃)₂, R⁴, R⁶, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -CH₂-, R⁵ no es 3-hidroxi-fenilo; y cuando R¹⁴ es -NH₂, R⁴, R⁶, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y A es -S(O)₂-, R⁵ no es



10 en la que

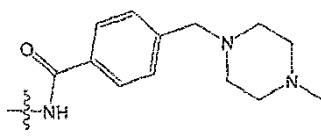


- indica el enlace con la posición 5 del anillo 7-azaindol. En realizaciones adicionales, cuando L es -O-, R²⁴ no es H o CH₃; y cuando L es -OCH₂-, R²⁴ no es H. En algunas realizaciones, uno de R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ es distinto de hidrógeno y los otros son hidrógeno. En algunas realizaciones, al menos uno de R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son distintos de hidrógeno. En algunas realizaciones, dos de R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son distintos de hidrógeno y los otros son hidrógeno. En algunas realizaciones, al menos dos de R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son distintos de hidrógeno. En algunas realizaciones, al menos tres de R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son distintos de hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son distintos de hidrógeno. En algunas realizaciones, uno de R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquilitio inferior opcionalmente sustituido con flúor y los otros de R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno. En algunas realizaciones, dos cualquiera de R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquilitio inferior opcionalmente sustituido con flúor y el resto de R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹⁴ es -OR²⁴, en el que R²⁴ es alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R¹⁴ es -O-alc-R²⁴, en el que R²⁴ es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹⁴ es -SR²⁴, en el que R²⁴ es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R¹⁴ es -S-alc-R²⁴, en el que R²⁴ es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹⁴ es -NHR²⁴, en el que R²⁴ es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R¹⁴ es -NH-alc-R²⁴, en el que R²⁴ es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, A es -CH₂- o -C(O)-. En algunas realizaciones, R⁵ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁶ son hidrógeno. En algunas realizaciones, R⁴ es distinto de hidrógeno y R⁵ y R⁶ son hidrógeno, en algunas realizaciones, R⁶ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁵ son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es -CH₂-, R⁵ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁶ son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es -CH₂-, R⁴ es distinto de hidrógeno y R⁵ y R⁶ son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es -CH₂-, R⁶ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁵ son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es -C(O)-, R⁵ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁶ son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es -C(O)-, R⁴ es distinto de hidrógeno y R⁵ y R⁶ son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es -C(O)-, R⁶ es distinto de hidrógeno y R⁴ y R⁵ son hidrógeno. En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula II, R¹⁴ es -OR²⁴ en el que R²⁴ es alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R¹⁴ es -SR²⁴ en el que R²⁴ es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R¹⁴ es -NHR²⁴, en el que R²⁴ es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,

arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, uno cualquiera de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y el resto de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno. En algunas realizaciones, dos de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} son de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y los dos restantes de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{12} es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y R^{13} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{O})-$, en algunas realizaciones R^5 es distinto de hidrógeno y R^4 y R^6 son hidrógeno. En algunas realizaciones, R^4 es distinto de hidrógeno y R^5 y R^6 son hidrógeno. En algunas realizaciones, R^5 es distinto de hidrógeno y R^4 y R^6 son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es $-\text{CH}_2-$, R^5 es distinto de hidrógeno y R^4 y R^6 son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es $-\text{CH}_2-$, R^4 es distinto de hidrógeno y R^5 y R^6 son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^5 es distinto de hidrógeno y R^4 y R^6 son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^4 es distinto de hidrógeno y R^5 y R^6 son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^6 es distinto de hidrógeno y R^4 y R^5 son hidrógeno.

En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula II, R^{14} es $-\text{LR}^{24}$, en el que L es $-\text{NR}^{25}-(\text{alq})_{b-}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}-(\text{alq})_{b-}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{25}-(\text{alq})_{b-}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{25}-(\text{alq})_{b-}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{25}-(\text{alq})_{b-}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{25}-(\text{alq})_{b-}$, $-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{O})-(\text{alq})_{b-}$, $-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{S})-(\text{alq})_{b-}$, $-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}-(\text{alq})_{b-}$, $-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{25}-(\text{alq})_{b-}$, $-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{alq})_{b-}$, $-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{S})\text{O}-(\text{alq})_{b-}$, $-\text{NR}^{25}(\text{O})_2-(\text{alq})_{b-}$ o $-\text{NR}^{25}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{25}-(\text{alq})_{b-}$, en los que b, alc y R^{25} son como se ha definido para la fórmula I, y R^{24} es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones adicionales, uno cualquiera de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} es distinto de hidrógeno y el resto de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno. En algunas realizaciones, al menos uno de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} son distintos de hidrógeno. En algunas realizaciones adicionales, dos cualesquiera de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} son distintos de hidrógeno y el resto de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno. En algunas realizaciones, al menos dos de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} son distintos de hidrógeno. En algunas realizaciones, al menos tres de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} son distintos de hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} son distintos de hidrógeno. En algunas realizaciones, uno cualquiera de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y el resto de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno. En algunas realizaciones, dos de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} son de forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y los otros de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno. En algunas realizaciones, A se selecciona de $-\text{CH}_2-$ y $-\text{C}(\text{O})-$. En algunas realizaciones, R^5 es distinto de hidrógeno y R^4 y R^6 son hidrógeno. En algunas realizaciones, R^4 es distinto de hidrógeno y R^5 y R^6 son hidrógeno. En algunas realizaciones, R^6 es distinto de hidrógeno y R^4 y R^5 son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es $-\text{CH}_2-$, R^5 es distinto de hidrógeno y R^4 y R^6 son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es $-\text{CH}_2-$, R^4 es distinto de hidrógeno y R^5 y R^6 son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es $-\text{CH}_2-$, R^5 es distinto de hidrógeno y R^4 y R^6 son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^5 es distinto de hidrógeno y R^4 y R^6 son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^4 es distinto de hidrógeno y R^5 y R^6 son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^6 es distinto de hidrógeno y R^4 y R^5 son hidrógeno.

En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula II en los que R^{14} es $-\text{LR}^{24}$, $-\text{LR}^{24}$ no es $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, o



en la que



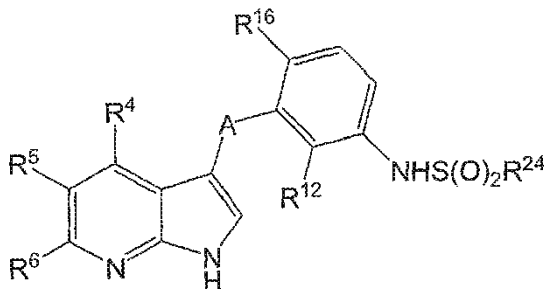
indica el enlace al anillo fenilo.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula II, R^{13} y R^{15} son halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, $-\text{OR}^{24}$, en el que R^{24} es alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquino inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, $-\text{O}-\text{alq}-\text{R}^{24}$, en el que R^{24} es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, $-\text{SR}^{24}$, en el que R^{24} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquino inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, $-\text{S}-\text{alq}-\text{R}^{24}$, en el que R^{24} es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo

opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, $-NHR^{24}$, en el que R^{24} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquino inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o $-NH-alq-R^{24}$, en el que R^{24} es cicloalquilo
 5 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, al menos uno de R^{12} , R^{14} y R^{16} son distintos de hidrógeno. En algunas realizaciones, al menos dos de R^{12} , R^{14} y R^{16} son distintos de hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{12} , R^{14} y R^{16} son distintos de hidrógeno. En algunas realizaciones, uno cualquiera de R^{12} , R^{14} y R^{16} es hidrógeno, halógeno,
 10 alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y el resto de R^{12} , R^{14} y R^{16} son hidrógeno. En algunas realizaciones, dos cualquiera de R^{12} , R^{14} y R^{16} son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y el resto de R^{12} , R^{14} y R^{16} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{12} , R^{14} y R^{16} son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, A es $-CH_2-$ o $-C(O)-$. En algunas realizaciones, R^5 es distinto de hidrógeno y R^4 y R^6 son hidrógeno. En algunas realizaciones, R^4 es distinto de hidrógeno y R^5 y R^6 son hidrógeno. En algunas realizaciones, R^6 es distinto de hidrógeno y R^4 y R^5 son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es $-CH_2-$, R^5 es distinto de hidrógeno y R^4 y R^6 son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es $-CH_2-$, R^4 es distinto de hidrógeno y R^5 y R^6 son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es $-CH_2-$, R^6 es distinto de hidrógeno y R^4 y R^5 son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es $-C(O)-$, R^5 es distinto de hidrógeno y R^4 y R^6 son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es $-C(O)-$, R^4 es distinto de hidrógeno y R^5 y R^6 son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es $-C(O)-$, R^6 es distinto de hidrógeno y R^4 y R^5 son hidrógeno.

Los compuestos de fórmula II, y todas las subrealizaciones detalladas en el presente documento, se pueden usar para tratar a un sujeto que sufre alguna de las enfermedades mediadas por proteína cinasa contempladas en el presente documento o que está en riesgo de sufrirla.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula II tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula IIa:



Fórmula IIa

30 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos, en los que A, R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{16} y R^{24} son como se ha definido para la fórmula II, con la condición de que, sin embargo, cuando A es $C(O)$, R^4 , R^5 , R^6 y R^{12} son hidrógeno y R^{16} es flúor, R^{24} no es CH_3 .

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIa, A es $-CH_2-$ o $-C(O)-$.

35 En otras realizaciones de los compuestos de fórmula IIa, A es $-CH_2-$ o $-C(O)-$ y R^{12} y R^{16} son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor; en realizaciones adicionales, R^{12} y R^{16} son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi C_{1-3} opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio C_{1-3} opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, A es $-CH_2-$ o $-C(O)-$ y R^{12} y R^{16} son de forma independiente halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor; en realizaciones adicionales, R^{12} y son de forma independiente halógeno, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi C_{1-3} opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio C_{1-3} opcionalmente sustituido con flúor.

45 En otras realizaciones de los compuestos de fórmula IIa, A es $-CH_2-$, R^{12} es hidrógeno y R^{16} es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor; en realizaciones adicionales, R^{16} es halógeno, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi C_{1-3} opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio C_{1-3} opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, A es $-CH_2-$, R^{16} es hidrógeno y R^{12} es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor; en realizaciones adicionales, R^{12} es halógeno, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi C_{1-3} opcionalmente

sustituido con flúor o alquiltio C₁₋₃ opcionalmente sustituido con flúor.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIa, A es -CH₂- o -C(O)- y R¹² y R¹⁶ son de forma independiente halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor; en realizaciones adicionales, R¹² y R¹⁶ son de forma independiente halógeno, alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido con flúor y alquiltio C₁₋₃ opcionalmente sustituido con flúor.

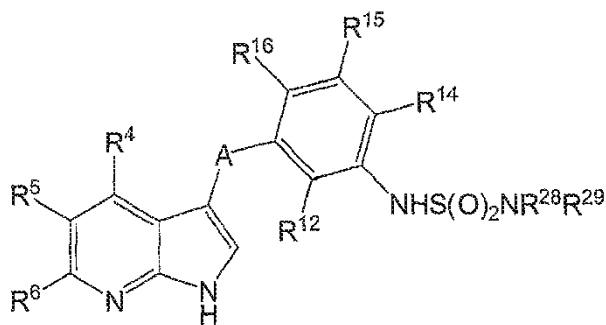
En otras realizaciones de los compuestos de fórmula IIa, A es -C(O)-, R¹² es hidrógeno y R¹⁶ es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor; en realizaciones adicionales, R¹⁶ es halógeno, alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio C₁₋₃ opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, A es -C(O)-, R¹⁶ es hidrógeno y R¹² es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor; en realizaciones adicionales, R¹² es halógeno, alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio C₁₋₃ opcionalmente sustituido con flúor.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIa, A es -C(O)- and R¹² y R¹⁶ son de forma independiente halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor; en realizaciones adicionales, R¹² y R¹⁶ son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio C₁₋₃ opcionalmente sustituido con flúor.

En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula IIa, R⁴ y R⁶ son hidrógeno o R⁵ y R⁶ son hidrógeno o R⁴ y R⁵ son hidrógeno.

En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula IIa, R²⁴ es metilo sustituido, alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; en realizaciones adicionales, R²⁴ es alquilo inferior C₂₋₆, arilo o heteroarilo, en los que arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior; en realizaciones adicionales, R²⁴ es n-propilo, i-propilo o fenilo, en el que fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula II tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula IIb:



Fórmula IIb

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos, en los que A, R⁴, R⁵, R⁶, R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶, son como se ha definido en la fórmula II, R²⁸ es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor, hidroxilo, alcoxi inferior, tiol, alquiltio inferior o -NR⁸R⁹, en el que R⁸ y R⁹ son como se ha definido en la fórmula I, con la condición de que, sin embargo, cuando R²⁸ es alquilo inferior sustituido, cualquier sustitución del carbono del alquilo unido al nitrógeno de NR²⁸ es flúor, y R²⁹ es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, el nitrógeno de NR²⁹ no esté unido a ningún carbono de alqueno del mismo, alquino inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, el nitrógeno de NR²⁹ no esté unido a ningún carbono de alqueno del mismo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R²⁸ y R²⁹ se combinan con el nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo que contiene nitrógeno de 5-7 miembros opcionalmente sustituido. algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIb, A es -CH₂- o -C(O)-, R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor, R²⁸ es hidrógeno o alquilo inferior y R²⁹ es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R²⁸ y R²⁹ se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar

heterocicloalquilo de 5–7 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 7 miembros opcionalmente sustituido.

5 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIb, A es $-\text{CH}_2-$, uno de R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y el resto de R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno.

En otras realizaciones de los compuestos de fórmula IIb, A es $-\text{CH}_2-$, R^{12} , R^{14} y R^{15} son hidrógeno y R^{16} es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor.

10 En otras realizaciones de los compuestos de fórmula IIb, A es $-\text{CH}_2-$, R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno y R^{12} es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIb, A es $-\text{CH}_2-$, dos de R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y los otros dos de R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno.

15 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIb, A es $-\text{CH}_2-$, R^{14} y R^{15} son hidrógeno y R^{12} y R^{16} son de forma independiente halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor.

20 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIb, A es $-\text{C}(\text{O})-$, uno de R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y los otros de R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIb, A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^{12} , R^{14} y R^{15} son hidrógeno y R^{16} es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor.

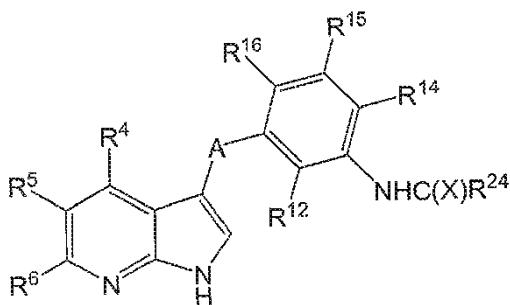
25 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIb, A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno y R^{12} es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIb, A es $-\text{C}(\text{O})-$, dos de R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y los otros dos de R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno.

30 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIb, A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^{14} y R^{15} son hidrógeno y R^{12} y R^{16} son de forma independiente halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor.

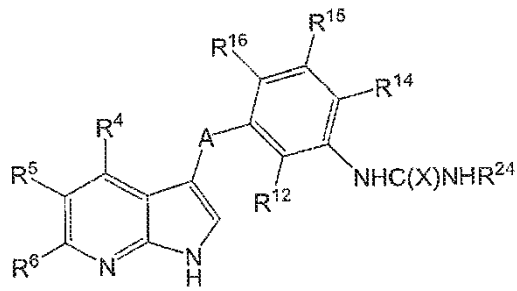
35 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula IIb, R^4 y R^6 son hidrógeno o R^5 y R^6 son hidrógeno o R^4 y R^5 son hidrógeno. En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula IIb, R^{28} y R^{29} son ambos alquilo inferior, o R^{28} y R^{29} se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar heterocicloalquilo de 5–7 miembros opcionalmente sustituido, además en el que el heterocicloalquilo es pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula II tienen la estructura de acuerdo con las siguientes estructuras subgenéricas de fórmulas IIc, IId, IIe, IIf, o IIg:

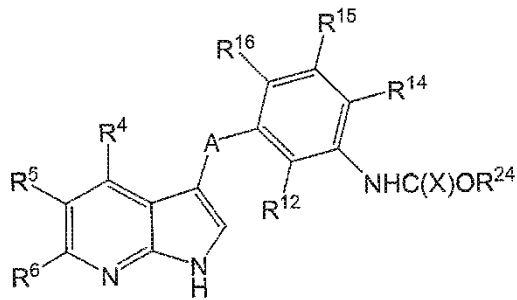


Fórmula IIc

40

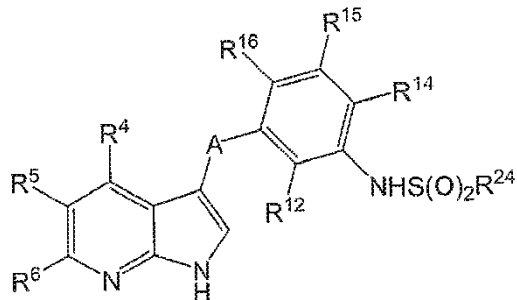


Fórmula II d

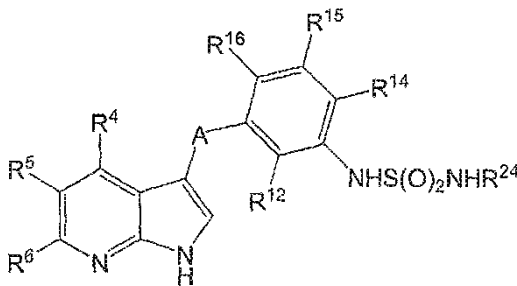


Fórmula II e

5



Fórmula II f



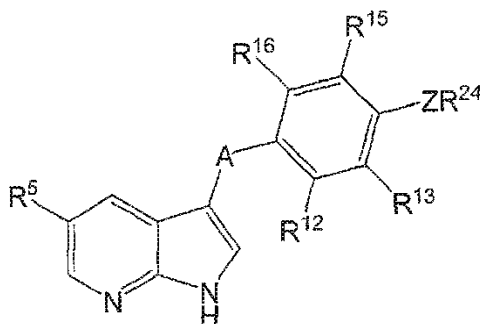
Fórmula II g

10

15 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos, en los que A, X, R⁴, R⁵, R⁶, R¹², R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R²⁴ son como se ha definido para la fórmula II. En algunas realizaciones de los compuestos de las fórmulas II c, II d, II e, II f o II g, A es -CH₂- o -C(O)-. En algunas realizaciones, uno cualquiera de R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ es distinto de hidrógeno. En algunas realizaciones, dos cualesquiera de R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son distintos de hidrógeno. En algunas realizaciones, tres cualesquiera de R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son distintos de hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son distintos de hidrógeno. En algunas realizaciones, A es -CH₂- o -C(O)- y R¹²,

R^{14} , R^{15} y R^{16} son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, A es $-\text{CH}_2-$, uno cualquiera de R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y el resto de R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es $-\text{CH}_2-$, R^{12} , R^{14} y R^{15} son hidrógeno y R^{16} es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, A es $-\text{CH}_2-$, dos cualesquiera de R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son de forma independiente halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y los dos restantes de R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es $-\text{CH}_2-$, R^{14} y R^{15} son hidrógeno y R^{12} y R^{16} son de forma independiente halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, A es $-\text{C}(\text{O})-$, uno cualquiera de R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y el resto de R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^{12} , R^{14} y R^{15} son hidrógeno y R^{16} es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno y R^{12} es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, A es $-\text{C}(\text{O})-$, dos cualesquiera de R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son de forma independiente halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y los dos restantes de R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^{14} y R^{15} son hidrógeno y R^{12} y R^{16} son de forma independiente halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmulas IIc, II d, II e, II f, y II g, R^4 y R^6 son hidrógeno o R^5 y R^6 son hidrógeno o R^4 y R^5 son hidrógeno.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula II tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula IIh:



Fórmula IIh

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos, en los que A, R^5 , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{16} y R^{24} son como se ha definido para la fórmula II, y Z es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NH}-$. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IIh, R^{24} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{24} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido y al menos uno de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor, o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y los demás de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno; en realizaciones adicionales, R^{13} es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor, o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y R^{12} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno; en realizaciones adicionales, A es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{O})-$.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIh, Z es $-\text{O}-$ o $-\text{NH}-$, R^{24} es hidrógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o alquilo inferior opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido y al menos uno de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor o alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor y los demás de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno; en realizaciones adicionales, R^{13} es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor o alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor y R^{12} , R^{15} y R^{16} son hidrógeno; en realizaciones adicionales, A es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{O})-$.

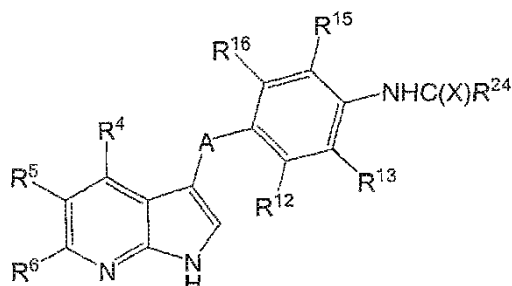
5 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIIh, Z es -O- o -NH-, R²⁴ es hidrógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o alquilo inferior opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, R¹³ es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor o alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor y uno de R¹², R¹⁵ y R¹⁶ son halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor o alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor y los demás de R¹², R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno; en realizaciones adicionales, A es -CH₂- o -C(O)-.

10 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIIh, Z es -O- o -NH-, R²⁴ es hidrógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o alquilo inferior opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, R¹³ es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor o alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor y dos de R¹², R¹⁵ y R¹⁶ son de forma independiente halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor o alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor y el otro de R¹², R¹⁵ y R¹⁶ es hidrógeno; en realizaciones adicionales, A es -CH₂- o -C(O)-.

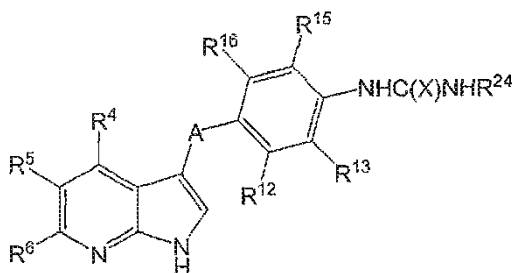
15 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIIh, Z es -O- o -NH-, R²⁴ es hidrógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o alquilo inferior opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor o alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor; en realizaciones adicionales, A es -CH₂- o -C(O)-.

20

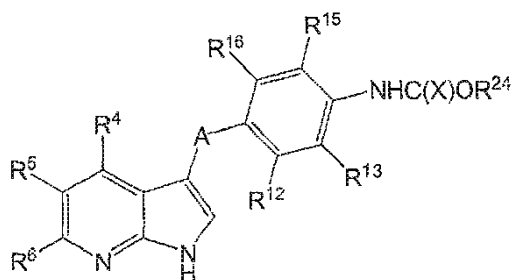
En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula II tienen la estructura de acuerdo con las siguientes estructuras subgenéricas de fórmulas IIIi, IIIj, IIIk, IIIl o IIIn:



Fórmula IIIi

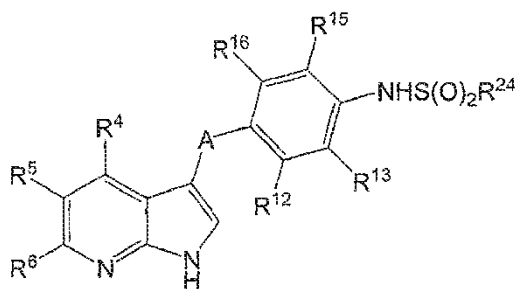


Fórmula IIIj

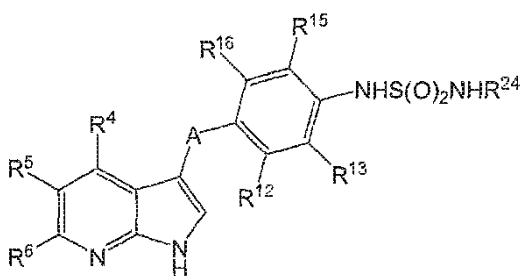


Fórmula IIIk

25



Fórmula II m o

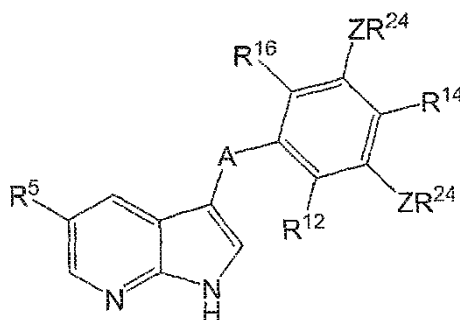


Fórmula II n

- 5 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos, en los que A, X, R⁴, R⁵, R⁶, R¹², R¹³, R¹⁵, R¹⁶ y R²⁴ son como se ha definido para la fórmula II. En algunas realizaciones de los compuestos de las fórmulas IIi, IIj, IIk, IIl o IIm o II n, A es -CH₂- o -C(O)-. En algunas realizaciones, uno de R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ es distinto de hidrógeno. En algunas realizaciones, dos de R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son distintos de hidrógeno. En una realización, tres de R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son distintos de hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son distintos de hidrógeno.
- 10 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmulas IIi, IIj, IIk, IIl o II n, A es -CH₂- o C(O)-, R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, A es -CH₂-, uno cualquiera de R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y el resto de R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es -CH₂-, R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y R¹² es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, A es -CH₂-, R¹², R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y R¹³ es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, A es -CH₂-, dos cualesquiera de R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son de forma independiente halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y los dos restantes de R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es -CH₂-, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y R¹² y R¹³ son de forma independiente halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, A es -CH₂-, R¹³ y R¹⁶ son hidrógeno y R¹² y R¹⁵ son de forma independiente halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, A es -CH₂-, R¹³ y R¹⁵ son hidrógeno y R¹² y R¹⁶ son de forma independiente halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, A es -CH₂-, R¹² y R¹⁶ son hidrógeno y R¹³ y R¹⁵ son de forma independiente halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor.
- 25 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmulas IIi, IIj, IIk, IIl, o II n, A es -C(O)-, uno cualquiera de R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y los otros de R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es -C(O)-, R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y R¹² es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, A es -C(O)-, R¹², R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y R¹³ es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, A es -C(O)-, dos de R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son de forma independiente halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y los dos restantes de R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno. En algunas realizaciones, A es -C(O)-, R¹⁵ y R¹⁶ son hidrógeno y R¹² y R¹³ son de forma independiente halógeno,
- 35
- 40

alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, A es $-C(O)-$, R^{13} y R^{16} son hidrógeno y R^{12} y R^{15} son de forma independiente halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, A es $-C(O)-$, R^{13} y R^{15} son hidrógeno y R^{12} y R^{16} son de forma independiente halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones, A es $-C(O)-$, R^{12} y R^{16} son hidrógeno y R^{13} y R^{15} son de forma independiente halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor. En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula IIa, R^4 y R^6 son hidrógeno o R^5 y R^6 son hidrógeno o R^4 y R^5 son hidrógeno.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula II tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula Ilo:



Fórmula Ilo

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos, en los que R^5 , R^{12} , R^{14} , R^{16} y R^{24} son como se ha definido para la fórmula II, en la que cada R^{24} se selecciona de forma independiente y cada Z es de forma independiente $-O-$, $-S-$ o $-NH-$. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula Ilo, cada R^{24} es de forma independiente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada R^{24} es de forma independiente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido y R^{12} , R^{14} y R^{16} son hidrógeno.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula Ilo, cada R^{24} es de forma independiente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido y al menos uno de R^{12} , R^{14} y R^{16} es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y los demás de R^{12} , R^{14} y R^{16} son hidrógeno; en realizaciones adicionales, R^{12} es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y R^{14} y R^{16} son hidrógeno; en realizaciones adicionales, A es $-CH_2-$ o $-C(O)-$.

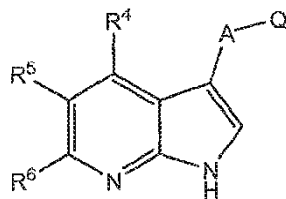
En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula Ilo, cada R^{24} es de forma independiente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido y al menos dos de R^{12} , R^{14} y R^{16} son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y el otro de R^{12} , R^{14} y R^{16} es hidrógeno; en realizaciones adicionales, R^{12} y R^{16} son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y R^{14} es hidrógeno; en realizaciones adicionales, A es $-CH_2-$ o $-C(O)-$.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula Ilo, L es $-O-$ o $-NH-$, cada R^{24} es de forma independiente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido, R^{12} y R^{16} son de forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con flúor o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con flúor y R^{14} es hidrógeno; en realizaciones adicionales, A es $-CH_2-$ o $-C(O)-$.

Los compuestos de las Fórmulas IIa–Ilo, y todas las subrealizaciones detalladas en el presente documento, se pueden usar para tratar a un sujeto que sufre alguna de las enfermedades mediadas por proteína cinasa contempladas en el presente documento o que está en riesgo de sufrirla.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura

subgenérica de fórmula III:

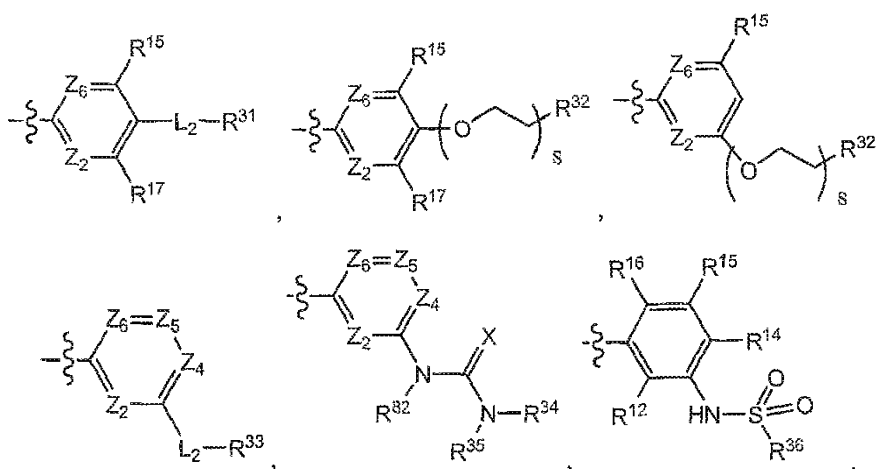


Fórmula III

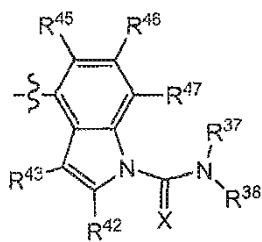
todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos,

5 en la que:

Q tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en



y



10

en las que



indica el punto de unión de Q a A de fórmula III;

Z₂ es N o CR¹²; Z₄ es N o CR¹⁴; Z₅ es N o CR¹⁵; Z₆ es N o CR¹⁶;

15

L₂ se selecciona del grupo que consiste en -(CR¹⁰R¹¹)_p-NR²⁵-(CR¹⁰R¹¹)_q-, -(CR¹⁰R¹¹)_p-O-(CR¹⁰R¹¹)_q-, -(CR¹⁰R¹¹)_p-S-(CR¹⁰R¹¹)_q-, -(CR¹⁰R¹¹)_q-C(O)-(CR¹⁰R¹¹)_q-, -(CR¹⁰R¹¹)_p-C(S)-(CR¹⁰R¹¹)_q-, -(CR¹⁰R¹¹)_p-S(O)-(CR¹⁰R¹¹)_q-, -(CR¹⁰R¹¹)_p-S(O)₂-(CR¹⁰R¹¹)_q-, -(CR¹⁰R¹¹)_pC(O)NR²⁵-(CR¹⁰R¹¹)_q-, -(CR¹⁰R¹¹)_p-C(S)NR²⁵-(CR¹⁰R¹¹)_q-, -(CR¹⁰R¹¹)_p-S(O)₂NR²⁵-(CR¹⁰R¹¹)_q-, -(CR¹⁰R¹¹)_p-, -(CR¹⁰R¹¹)_p-NR²⁵C(O)-(CR¹⁰R¹¹)_q-, -(CR¹⁰R¹¹)_p-NR²⁵C(S)-(CR¹⁰R¹¹)_q- y -(CR¹⁰R¹¹)_p-NR²⁵S(O)₂-(CR¹⁰R¹¹)_q-;

20

p y q son de forma independiente 0, 1 o 2 con la condición de que, sin embargo, al menos uno de p y q es 0;

s es 1 o 2;

X es O o S;

A se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S-, -CR³R^b-, -NR¹-, -C(O)-, -C(S)-, -S(O)- y -S(O)₂-;

R^a y R^b cada vez que aparecen se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, dialquilamino, y -NR⁸R⁹, en el que la o las cadenas de alquilo del alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino o dialquilamino están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de la cadena alquilo unido a O del alcoxi, S del tialquilo o N de mono- o dialquilamino sea flúor; o

10 R^a y R^b se combinan para formar un cicloalquilo monocíclico de 3-7 miembros o heterocicloalquilo monocíclico de 5-7 miembros, en el que el cicloalquilo monocíclico o el heterocicloalquilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino.

15 R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -S(O)₂R⁷, -C(O)NHR⁷, -C(S)NHR⁷ y -S(O)₂NHR⁷, en el que alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, dialquilamino, y -NR⁸R⁹, en el que la o las cadenas de alquilo de alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, o dialquilamino están opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de la cadena alquilo unido al O del alcoxi, S del tialquilo o N de mono- o dialquilamino es flúor, con la condición adicional de que cuando R¹ es alquilo inferior, cualquier sustitución en el carbono del alquilo inferior unido al N de -NR¹- es flúor, y en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

30 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, dialquilamino, y -NR⁸R⁹, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono del alquilo unido al N O del alcoxi, S del tialquilo o N de mono- o dialquilamino es flúor, con la condición adicional de que, sin embargo, cuando R¹ es alquilo inferior, cualquier sustitución en el carbono del alquilo inferior unido al N de -C(O)NHR⁷, -C(S)NHR⁷ o -S(O)₂NHR⁷ es flúor, en el que la o las cadenas de alquilo del alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, o dialquilamino están opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de la cadena alquilo unido a O del alcoxi, S del tialquilo o N del mono- o dialquilamino es flúor, y en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OR, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

45 R⁴, R⁵, R⁶, R¹², R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R⁴², R⁴³, R⁴⁵, R⁴⁶ y R⁴⁷ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquino inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -CN, -NO₂, -CR^aR^bR²⁶ y -LR²⁶;

50 L cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en -(alq)_a-S-(alq)_b-, -(alq)_a-O-(alq)_b-, -(alq)_a-NR²⁵-(alq)_b-, -(alq)_a-C(O)-(alq)_b-, -(alq)_a-C(S)-(alq)_b-, -(alq)_a-S(O)-(alq)_b-, -(alq)_a-S(O)₂-(alq)_b-, -(alq)_a-OC(O)-(alq)_b-, -(alq)_a-C(O)O-(alq)_b-, -(alq)_a-OC(S)-(alq)_b-, -(alq)_a-C(S)O-(alq)_b-, -(alq)_a-C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -(alq)_a-C(S)NR²⁵-(alq)_b-, -(alq)_a-S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-, -(alq)_a-NR²⁵C(O)-(alq)_b-, -(alq)_a-NR²⁵C(S)-(alq)_b-, -(alq)_a-NR²⁵S(O)₂-(alq)_b-, -(alq)_a-NR²⁵C(O)O-(alq)_b-, -(alq)_a-NR²⁵C(S)O-(alq)_b-, -(alq)_a-OC(O)NR²⁵-(alq)_b-, -(alq)_a-OC(S)NR²⁵-(alq)_b-, -(alq)_a-NR²⁵C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -(alq)_a-NR²⁵C(S)NR²⁵-(alq)_b- y -(alq)_a-NR²⁵S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-;

a y b son, de forma independiente, 0 o 1;

alq es alqueno C₁₋₃ o alqueno C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, dialquilamino, y -NR⁸R⁹, en el que el alquilo inferior o la o las cadenas alquilo del alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino

o dialquilamino están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de la cadena alquilo unido a O del alcoxi, S del tioalquilo o N de mono- o dialquilamino es flúor;

R²⁵ cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R²⁶ cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, con la condición de que, sin embargo, el hidrógeno no esté unido a ninguno de S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de L, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R²⁶ es alqueno inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono de alqueno del mismo está unido a N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de L, alquino inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R²⁶ es alquino inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono de alquino del mismo está unido a N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de L, cicloalquilo opcionalmente sustituido, hetero cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R¹⁰ y R¹¹ cada vez que aparecen se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo inferior y alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, y cicloalquilamino; o

dos cualesquiera de R¹⁰ y R¹¹ en los mismos átomos de carbono u adyacentes se combinan para formar un cicloalquilo monocíclico de 3–7 miembros o heterocicloalquilo monocíclico de 5–7 miembros, y otros cualesquiera de R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo inferior y alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, y en el que el cicloalquilo monocíclico o heterocicloalquilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

R⁸ y R⁹ se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5–7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior y alquiltio inferior sustituido con flúor;

R¹⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido y -OR¹⁸;

R³¹ y R³³ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R³⁶ se selecciona del grupo que consiste en metilo sustituido, alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R³⁶ es alqueno inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono del alqueno del mismo está unido al S(O)₂ de S(O)₂R³⁶, alquino inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R³⁶ es alquino inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono del alquino del mismo está unido al S(O)₂ de S(O)₂R³⁶, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y -NR¹⁹R²⁰;

R¹⁹, R²⁰, R³⁴, R³⁵, R³⁷ y R³⁸ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R¹⁹, R²⁰, R³⁴, R³⁵, R³⁷ o R³⁸ es alqueno inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono del alqueno del mismo se une al N de NR¹⁹R²⁰, NR³⁴R³⁵ o NR³⁷R³⁸, alquino inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R¹⁹, R²⁰, R³⁴, R³⁵, R³⁷ o R³⁸ es alquino inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono del alquino del mismo se une al N de NR¹⁹R²⁰, NR³⁴R³⁵ o NR³⁷R³⁸, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido; o

R³⁴ y R³⁵ junto con el nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilo de 5–7 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 7 miembros opcionalmente sustituido; o

R³⁷ y R³⁸ junto con el nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilo de 5–7 miembros opcionalmente

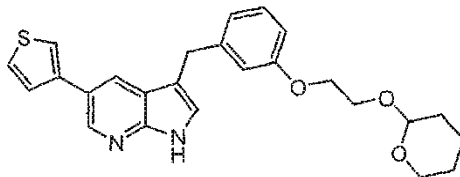
sustituido o heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 7 miembros opcionalmente sustituido;

R³² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y -OR¹⁸;

5 R⁸² se selecciona de hidrógeno o alquilo inferior; y

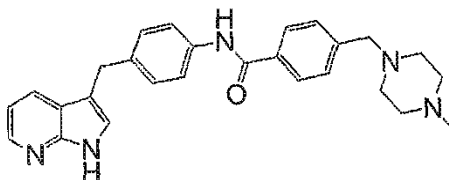
R¹⁸ es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido;

con la condición de que, sin embargo, el compuesto no sea 3-{3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etoxi]-bencil}-5-tiofen-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, que tiene la estructura



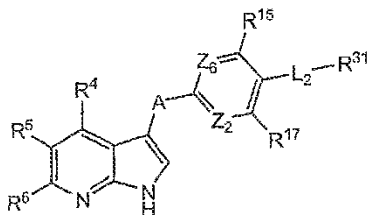
10 o

4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-benzamida, que tiene la estructura



15 Los compuestos de fórmula III, y todas las subrealizaciones detalladas en el presente documento, se pueden usar para tratar a un sujeto que sufre alguna de las enfermedades mediadas por proteína cinasa contempladas en el presente documento o que está en riesgo de sufrirla.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula III tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula IIIa:



20 **Fórmula IIIa**

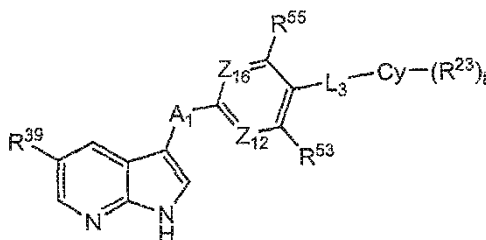
todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos, en los que A, L₂, Z₂, Z₆, R⁴, R⁵, R⁶, R¹⁵, R¹⁷ y R³¹ son como se ha definido para la fórmula III.

25 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIIa, R⁴ y R⁶ son hidrógeno, A es -O-, -CR^aR^b-, -NR¹-, o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-, más preferentemente -CH₂-, R¹⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución en el carbono alquilo unido al -O- de alcoxi inferior es flúor y R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor.

35 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIIa, R⁴ y R⁶ son hidrógeno, A es -O-, -CR^aR^b-, -NR¹-, o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-, R¹⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o del alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂), alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino,

5 dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución en el carbono del alquilo unido al -O- del alcoxi inferior es flúor, R^{15} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor, Z_2 es N o CR^{12} , Z_6 es N o CR^{16} , R^{12} y R^{16} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor, y R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y $NR^{21}R^{22}$, en el que R^{21} es hidrógeno o alquilo inferior, y R^{22} es hidrógeno, alquilo inferior, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, y en el que la cadena alquilo de R^5 , R^{21} o R^{22} , cuando alquilo inferior, o la cadena alquilo del alcoxi inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula III tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula IIIb:



15 Fórmula IIIb

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos,

en la que:

A_1 es -O-, $-CR^{40}R^{41}$ - $-C(O)$ - o $-NR^{48}$ -;

Z_{12} es N o CR^{52} ;

20 Z_{16} es N o CR^{56} ;

R^{40} y R^{41} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino; o

25 R^{40} y R^{41} se combinan para formar un cicloalquilo monocíclico de 3-7 miembros o heterocicloalquilo monocíclico de 5-7 miembros, en el que el cicloalquilo monocíclico o el heterocicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino.

30 L_3 se selecciona del grupo que consiste en $-NR^{48}$ -, $-S$ -, $-O$ -, $-NR^{48}CH(R^{49})$ -, $-SCH(R^{49})$ -, $-OCH(R^{49})$ -, $-C(O)NR^{48}$ -, $-S(O)_2NR^{48}$ -, $-CH(R^{49})NR^{48}$ -, $-CH(R^{49})O$ -, $-CH(R^{49})S$ -, $-NR^{48}C(O)$ -, y $-NR^{48}S(O)_2$ -;

35 R^{53} y R^{55} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o el alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino o cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución en el carbono del alquilo unido al -O- del alcoxi inferior es flúor;

R^{52} y R^{56} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor;

R^{49} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido con flúor;

Cy se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

40 R^{39} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, heteroarilo, y $NR^{50}R^{51}$, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o el alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, y en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes

independientes R²³;

R⁵⁰ es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

5 R⁵¹ es arilo o heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R²³ independientes;

10 R²³ cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁷, -SR⁵⁷, -NR⁴⁸R⁵⁷, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁷, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁷, -S(O)₂R⁵⁷, -C(O)R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁷, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como R²³, o como sustituyentes de alquilo inferior, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁸, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸, -S(O)₂R⁵⁸, -C(O)R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y cicloalquilamino;

20 R⁵⁷ se selecciona de del grupo que consiste en alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono del alquilo unido a O, S, o N of -OR⁵⁷, -SR⁵⁷, -NR⁴⁸R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁷, o -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷ es flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como R⁵⁷, o como sustituyentes de alquilo inferior, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁸, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸, -S(O)₂R⁵⁸, -C(O)R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y cicloalquilamino;

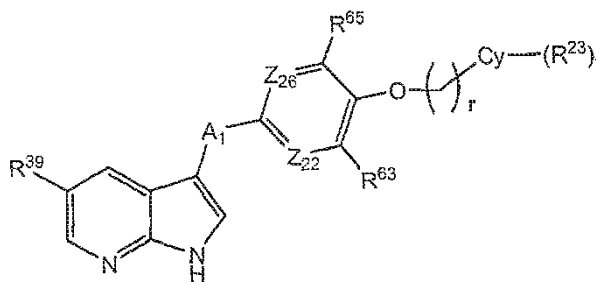
30 R⁵⁸ cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en alquilo inferior, heterocicloalquilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de alquilo unido a O, S, o N de -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, o -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸ sea flúor;

35 R⁴⁸ cada vez que aparece se selecciona de forma independiente de hidrógeno o alquilo inferior; y

t es 0, 1, 2 o 3.

40 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula of IIIb, A₁ es -CR⁴⁰R⁴¹- o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-, más preferentemente -CH₂-. En algunas realizaciones, A₁ es -CR⁴⁰R⁴¹- o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-, más preferentemente -CH₂-, y R⁵³ y R⁵⁵ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor. En algunas realizaciones, L₃ es -NR⁴⁸CH(R⁴⁹)-, -SCH(R⁴⁹)-, o -OCH(R⁴⁹)-, preferentemente -OCH(R⁴⁹)-. En algunas realizaciones, A₁ es -CR⁴⁰R⁴¹- o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-, más preferentemente -CH₂-, y L₃ es -NR⁴⁸CH(R⁴⁹)-, -SCH(R⁴⁹)-, o -OCH(R⁴⁹)-, preferentemente -OCH(R⁴⁹)-

45 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula III tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula IIIp:



Fórmula IIIp

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos,

en la que:

A_1 es -O-, -CR⁴⁰R⁴¹-, -C(O)- o -NR⁴⁸-;

Z₂₂ es N o CR⁶²;

5 Z₂₆ es N o CR⁶⁶;

r es 0, 1 o 2;

R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino; o

10 R⁴⁰ y R⁴¹ se combinan para formar un cicloalquilo monocíclico de 3–7 miembros o heterocicloalquilo monocíclico de 5–7 miembros, en el que el cicloalquilo monocíclico o el heterocicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

15 R⁶², R⁶³, R⁶⁵ y R⁶⁶ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o el alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución en el carbono del alquilo unido al -O- del alcoxi inferior es flúor;

20 Cy se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R³⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, heteroarilo, y NR⁵⁰R⁵¹, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o el alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, y en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientes R²³;

25 R⁵⁰ es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

30 R⁵¹ es arilo o heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R²³ independientes;

35 R²³ cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁷, -SR⁵⁷, -NR⁴⁸R⁵⁷, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁷, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁷, -S(O)₂R⁵⁷, -C(O)R¹⁷, -C(O)OR⁵⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁷, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como R²³, o como sustituyentes de alquilo inferior, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁸, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸, -S(O)₂R⁵⁸, -C(O)R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y cicloalquilamino;

45 R⁵⁷ se selecciona de del grupo que consiste en alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono del alquilo unido al S o N de -OR⁵⁷, -SR⁵⁷, -NR⁴⁸R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁷, o -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷ es flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como R⁵⁷, o como sustituyentes de alquilo inferior, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁸, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸, -S(O)₂R⁵⁸, -C(O)R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y cicloalquilamino;

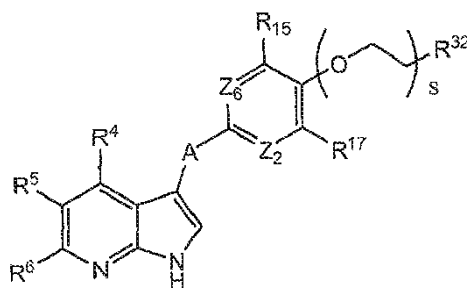
R⁵⁸ cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en alquilo inferior, heterocicloalquilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de alquilo unido a O, S, o N de -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, o -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸ sea flúor;

R⁴⁸ cada vez que aparece se selecciona de forma independiente de hidrógeno o alquilo inferior; y

t es 0, 1,2 o 3.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula of IIIp, A₁ es -CR⁴⁰R⁴¹- o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-. En algunas realizaciones, A₁ es -CR⁴⁰R⁴¹- o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-, y R⁶², R⁶⁴, R⁶⁵ y R⁶⁶ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula III tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula IIIc:



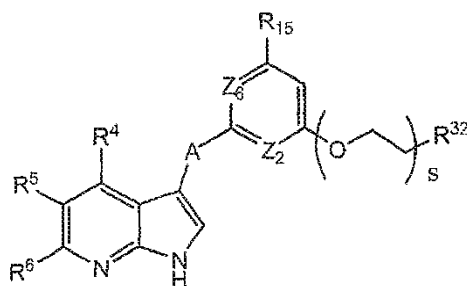
Fórmula IIIc

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos, en la que A, s, L₂, Z₂, Z₆, R⁴, R⁵, R⁶, R¹⁵, R¹⁷ y R³² son como se ha definido para la fórmula III.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIIc, R⁴ y R⁶ son hidrógeno, A es -O-, -CR^aR^b-, -NR¹-, o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-, más preferentemente -CH₂-, R¹⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución en el carbono alquilo unido al -O- de alcoxi inferior es flúor y R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIIc, R⁴ y R⁶ son hidrógeno, A es -O-, -CR^aR^b-, -NR¹-, o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-, R¹⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o del alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución en el carbono del alquilo unido al -O- del alcoxi inferior es flúor, R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor, Z₂ es N o CR¹², Z₆ es N o CR¹⁶, R¹² y R¹⁶ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor, y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y -NR²¹R²², en el que R²¹ es hidrógeno o alquilo inferior, y R²² es hidrógeno, alquilo inferior, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, y en el que la cadena alquilo de R⁵, R²¹ o R²², cuando alquilo inferior, o la cadena alquilo del alcoxi inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, adicionalmente en el que R³² es alquilo inferior opcionalmente sustituido o -OR¹⁸, en el que R¹⁸ es como se ha definido para la fórmula III.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula III tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula IIIn:



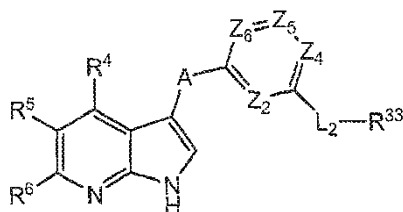
Fórmula IIIa

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos, en la que A, s, Z₂, Z₆, R⁴, R⁵, R⁶, R¹⁵ y R³² son como se ha definido para la fórmula III.

5 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula ITIn, R⁴ y R⁶ son hidrógeno, A es -O-, -CR^aR^b-, -NR¹-, o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-, más preferentemente -CH₂-, y R¹⁵ se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor.

10 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIIc, R⁴ y R⁶ son hidrógeno, A es -O-, -CR^aR^b-, -NR¹-, o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-, R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor, Z₂ es N o CR¹², Z₆ es N o CR¹⁶, R¹² y R¹⁶ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor, y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
15 opcionalmente sustituido, y -NR²¹R²², en el que R²¹ es hidrógeno o alquilo inferior, y R²² es hidrógeno, alquilo inferior, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, y en el que la cadena alquilo de R⁵, R²¹ o R²², cuando el alquilo inferior, o la cadena alquilo del alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino,
20 adicionalmente en el que R³² es alquilo inferior opcionalmente sustituido o -OR¹⁸, en el que R¹⁸ es como se ha definido para la fórmula III.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula III tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula IIIo:



Fórmula IIIo

25 todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos, en la que A, L₂, Z₂, Z₄, Z₃, Z₆, R⁴, R⁵, R⁶ y R³³ son como se ha definido para la fórmula III.

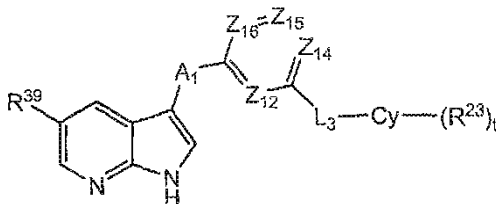
30 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIIo, R⁴ y R⁶ son hidrógeno, A es -O-, -CR^aR^b-, -NR¹-, o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-, Z₂ es N o CR¹², Z₄ es N o CR¹⁴, Z₅ es N o CR¹⁵, Z₆ es N o CR¹⁶ y R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución en el carbono del alquilo unido al -O- de alcoxi inferior sea flúor.
35

40 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIIo, R⁴ y R⁶ son hidrógeno, A es -O-, -CR^aR^b-, -NR¹-, o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-, Z₂ es N o CR¹², Z₄ es N o CR¹⁴, Z₅ es N o CR¹⁵, Z₆ es N o CR¹⁶, R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o el alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con

la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución en el carbono del alquilo unido al -O- of del alcoxi inferior sea flúor, y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y NR²¹R²², en el que R²¹ es hidrógeno o alquilo inferior, y R²² es hidrógeno, alquilo inferior, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, y en el que la cadena del alquilo de R⁵, R²¹ o R²², cuando alquilo inferior, o la cadena alquilo del alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIIo, R⁴ y R⁶ son hidrógeno, A es -O-, -CR^aR^b-, -NR¹- o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-, Z₂ es N o CR¹², Z₄ es N o CR¹⁴, Z₅ es N o CR¹⁵, Z₆ es N o CR¹⁶, R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor, y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y NR²¹R²², en el que R²¹ es hidrógeno o alquilo inferior, y R²² es hidrógeno, alquilo inferior, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, y en el que la cadena alquilo de R⁵, R²¹ o R²², cuando es alquilo inferior, o la cadena alquilo del alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino,

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula III tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula IIIq:



Fórmula IIIq

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos,

en la que:

A₁ es -O-, -CR⁴⁰R⁴¹-, -C(O)- o -NR⁴⁸-;

Z₁₂ es N o CR⁵²;

Z₁₄ es N o CR⁵⁴;

Z₁₅ es N o CR⁵⁵;

Z₁₆ es N o CR⁵⁶;

R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino; o

R⁴⁰ y R⁴¹ se combinan para formar un cicloalquilo monocíclico de 3-7 miembros o heterocicloalquilo monocíclico de 5-7 miembros, en el que el cicloalquilo monocíclico o el heterocicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino.

L₃ se selecciona del grupo que consiste en -NR⁴⁸-, -S-, -O-, -NR⁴⁸CH(R⁴⁹)-, -SCH(R⁴⁹)-, -OCH(R⁴⁹)-, -C(O)NR⁴⁸-, -S(O)₂NR⁴⁸-, -CH(R⁴⁹)NR⁴⁸-, -CH(R⁴⁹)O-, -CH(R⁴⁹)S-, -NR⁴⁸C(O)-, y -NR⁴⁸S(O)₂-;

R⁵⁴ y R⁵⁵ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o el alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino o cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución en el carbono del alquilo unido al -O- del alcoxi inferior es flúor;

R⁵² y R⁵⁶ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor;

R⁴⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido con flúor;

Cy se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R³⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, heteroarilo, y NR⁵⁰R⁵¹, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o el alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, y en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientes R²³;

R⁵⁰ es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

R⁵¹ es arilo o heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R²³ independientes;

R²³ cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁷, -SR⁵⁷, -NR⁴⁸R⁵⁷, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁷, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁷, -S(O)₂R⁵⁷, -C(O)R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁷, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como R²³, o como sustituyentes de alquilo inferior, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁸, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸, -S(O)₂R⁵⁸, -C(O)R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y cicloalquilamino; R⁵⁷ se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono del alquilo unido a O, S o N de -OR⁵⁷, -SR⁵⁷, -NR⁴⁸R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁷, o -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷ es flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como R⁵⁷ o como sustituyentes del alquilo inferior están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁸, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸, -S(O)₂R⁵⁸, -C(O)R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y cicloalquilamino;

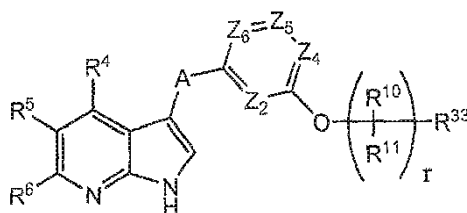
R⁵⁸ cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en alquilo inferior, heterocicloalquilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de alquilo unido al O, S, o N de -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, o -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸ sea flúor;

R⁴⁸ cada vez que aparece se selecciona de forma independiente de hidrógeno o alquilo inferior; y

t es 0, 1, 2 o 3.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula of IIIq, A₁ es -CR⁴⁰R⁴¹- o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-, más preferentemente -CH₂-. En algunas realizaciones, A₁ es -CR⁴⁰R⁴¹- o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-, más preferentemente -CH₂-, y R₅₄ y R⁵⁵ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor. En algunas realizaciones, L₃ es -NR⁴⁸CH(R⁴⁹)-, -SCH(R⁴⁹)-, o -OCH(R⁴⁹)-, preferentemente -OCH(R⁴⁹)-. En algunas realizaciones, A₁ es -CR⁴⁰R⁴¹- o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-, más preferentemente -CH₂-, y L₃ es -NR⁴⁸CH(R⁴⁹)-, -SCH(R⁴⁹)-, o -OCH(R⁴⁹)-, preferentemente -OCH(R⁴⁹)-

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula III tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula IIIid:



Fórmula IIIc

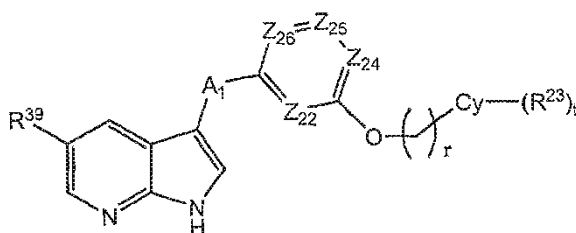
todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos, en la que Z_2 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{10} , R^{11} y R^{33} son como se ha definido para la fórmula III, y r es 0, 1 o 2.

- 5 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIIc, R^4 y R^6 son hidrógeno, A es $-O-$, $-CR^aR^b-$, $-NR^1-$, o $-C(O)-$, preferentemente $-CH_2-$ o $-C(O)-$, Z_2 es N o CR^{12} , Z_4 es N o CR^{14} , Z_5 es N o CR^{15} , Z_6 es N o CR^{16} y R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución en el carbono del alquilo unido al $-O-$ de alcoxi inferior sea flúor.

- 15 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIIc, R^4 y R^6 son hidrógeno, A es $-O-$, $-CR^aR^b-$, $-NR^1-$, o $-C(O)-$, preferentemente $-CH_2-$ o $-C(O)-$, Z_2 es N o CR^{12} , Z_4 es N o CR^{14} , Z_5 es N o CR^{15} , Z_6 es N o CR^{16} , R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o el alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución en el carbono del alquilo unido al $-O-$ del alcoxi inferior sea flúor, R^{10} y R^{11} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido con flúor, y R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y $NR^{21}R^{22}$, en el que R^{21} es hidrógeno o alquilo inferior, y R^{22} es hidrógeno, alquilo inferior, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, y en el que la cadena alquilo de R^5 , R^{21} o R^{22} , cuando es alquilo inferior, o la cadena alquilo del alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino.

- 30 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIIc, R^4 y R^6 son hidrógeno, A es $-O-$, $-CR^aR^b-$, $-NR^1-$ o $-C(O)-$, preferentemente $-CH_2-$ o $-C(O)-$, Z_2 es N o CR^{12} , Z_4 es N o CR^{14} , Z_5 es N o CR^{15} , Z_6 es N o CR^{16} , R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor, R^{10} y R^{11} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido con flúor, y R^5 se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y $NR^{21}R^{22}$, en el que R^{21} es hidrógeno o alquilo inferior y R^{22} es hidrógeno, alquilo inferior, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, y en el que la cadena alquilo de R^5 , R^{21} o R^{22} , cuando es alquilo inferior, o la cadena alquilo del alcoxi inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcoxi inferior, flúor, alcoxi inferior sustituido, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, y cicloalquilamino,

- 40 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula III tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula IIIe:



Fórmula IIIe

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos,

en la que:

A_1 es $-O-$, $-CR^{40}R^{41}-$, $-C(O)-$ o $-NR^{48}-$;

Z_{22} es N o CR^{62} ;

Z_{24} es N o CR^{64} ;

5 Z_{25} es N o CR^{65} ;

Z_{26} es N o CR^{66} ;

r es 0, 1 o 2;

10 R^{40} y R^{41} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino; o

15 R^{40} y R^{41} se combinan para formar un cicloalquilo monocíclico de 3–7 miembros o heterocicloalquilo monocíclico de 5–7 miembros, en el que el cicloalquilo monocíclico o el heterocicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-NH_2$, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

20 R^{62} , R^{64} , R^{65} y R^{66} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o el alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución en el carbono del alquilo unido al $-O-$ del alcoxi inferior es flúor;

Cy se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

25 R^{39} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, heteroarilo, y $NR^{50}R^{51}$, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o el alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, y en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientes R^{23} ;

30 R^{50} es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

R^{51} es arilo o heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{23} independientes;

35 R^{23} cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-S(O)_2NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-OR^{57}$, $-SR^{57}$, $-NR^{48}R^{57}$, $-NR^{48}C(O)R^{57}$, $-NR^{48}S(O)_2R^{57}$, $-S(O)_2R^{57}$, $-C(O)R^{57}$, $-C(O)OR^{57}$, $-C(O)NR^{45}R^{57}$, $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como R^{23} , o como sustituyentes de alquilo inferior, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-S(O)_2NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-OR^{58}$, $-SR^{58}$, $-NR^{48}R^{58}$, $-NR^{48}C(O)R^{58}$, $-NR^{48}S(O)_2R^{58}$, $-S(O)_2R^{58}$, $-C(O)R^{58}$, $-C(O)OR^{58}$, $-C(O)NR^{48}R^{58}$, $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y cicloalquilamino;

45 R^{57} se selecciona de del grupo que consiste en alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono del alquilo unido al O, S o N de $-OR^{57}$, $-SR^{57}$, $-NR^{48}R^{57}$, $-C(O)OR^{57}$, $-C(O)NR^{48}R^{57}$, o $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ es flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como R^{57} , o como sustituyentes de alquilo inferior, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OK$, $-S(O)_2NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-OR^{58}$, $-SR^{58}$, $-NR^{48}R^{58}$, $-NR^{48}C(O)R^{58}$, $-NR^{48}S(O)_2R^{58}$, $-S(O)_2R^{58}$, $-C(O)R^{58}$, $-C(O)OR^{58}$, $-C(O)NR^{48}R^{58}$, $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y

cicloalquilamino;

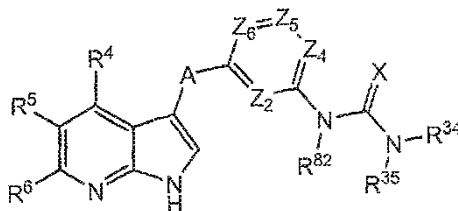
- 5 R^{58} cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en alquilo inferior, heterocicloalquilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de alquilo unido a O, S, o N de $-OR^{58}$, $-SR^{58}$, $-NR^{48}R^{58}$, $-C(O)OR^{58}$, $-C(O)NR^{48}R^{58}$, o $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ sea flúor;

R^{48} cada vez que aparece se selecciona de forma independiente de hidrógeno o alquilo inferior; y

t es 0, 1, 2 o 3.

- 10 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula of IIIe, A_1 es $-CR^{40}R^{41}-$ o $-C(O)-$, preferentemente $-CH_2-$ o $-C(O)-$. En algunas realizaciones, A_1 es $-CR^{40}R^{41}-$ o $-C(O)-$, preferentemente $-CH_2-$ o $-C(O)-$, y R^{62} , R^{64} , R^{65} y R^{66} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor.

- 15 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula III tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula IIIf:



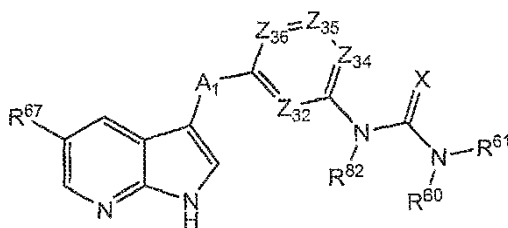
Fórmula IIIf

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos, en la que A, Z_2 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , X, R^4 , R^5 , R^6 , R^{34} , R^{35} y R^{82} son como se ha definido para la fórmula III.

- 20 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIIf, R^4 y R^6 son hidrógeno, A es $-O-$, $-CR^aR^b-$, $-NR^1-$, o $-C(O)-$, preferentemente $-CH_2-$ o $-C(O)-$, Z_2 es N o CR^{12} , Z_4 es N o CR^{14} , Z_5 es N o CR^{15} , Z_6 es N o CR^{16} y R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución en el carbono del alquilo unido al $-O-$ de alcoxi inferior sea flúor.

- 30 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIIf, R^4 y R^6 son hidrógeno, A es $-O-$, $-CR^aR^b-$, $-NR^1-$, o $-C(O)-$, preferentemente $-CH_2-$ o $-C(O)-$, Z_2 es N o CR^{12} , Z_4 es N o CR^{14} , Z_5 es N o CR^{15} , Z_6 es N o CR^{16} y R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, $-OR$, $-NH_2$, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución en el carbono del alquilo unido al $-O-$ de alcoxi inferior sea flúor y uno de R^{34} y R^{35} se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, y el otro de R^{34} y R^{35} es hidrógeno o alquilo inferior, o R^{34} y R^{35} junto con el nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilo de 5-7 opcionalmente sustituido o heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 7 miembros.

- 40 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula III tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula IIIg:



Fórmula IIIg

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos,

en la que:

- 5 A₁ es -O-, -CR⁴⁰R⁴¹-, -C(O)- o -NR⁴⁸-;
 Z₃₂ es N o CR⁷²;
 Z₃₄ es N o CR⁷⁴;
 Z₃₅ es N o CR⁷⁵;
 Z₃₆ es N o CR⁷⁶;
- 10 X es O o S;
 R⁴⁸ cada vez que aparece se selecciona de forma independiente de hidrógeno o alquilo inferior;
 R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino; o
- 15 R⁴⁰ y R⁴¹ se combinan para formar un cicloalquilo monocíclico de 3–7 miembros o heterocicloalquilo monocíclico de 5–7 miembros, en el que el cicloalquilo monocíclico o el heterocicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino.
- 20 R⁷², R⁷⁴, R⁷⁵ y R⁷⁶ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o el alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución en el carbono del alquilo unido al -O- del alcoxi inferior es flúor;
- 25 R⁶⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)NH₂, -NR⁶⁹C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)NH₂, -NR⁶⁹C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂NH₂, -NR⁶⁹S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)R⁶⁸ y -S(O)₂R⁶⁸;
- 30 uno de R⁶⁰ y R⁶¹ es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, o -(CH₂)₀₋₂R⁷⁰, y el otro de R⁶⁰ y R⁶¹ es hidrógeno o alquilo inferior;
- 35 o R⁶⁰ y R⁶¹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilo de 5–7 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 7 miembros opcionalmente sustituido;
- 40 R⁶⁸ se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R⁶⁸ es alqueno inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono del alqueno del mismo está unido a N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)NH₂, -NR⁶⁹C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)NH₂, -NR⁶⁹C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂NH₂, -NR⁶⁹S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)R⁶⁸, o -S(O)₂R⁶⁸, alquino inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R⁶⁸ es alquino inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono del alquino del mismo está unido a N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸,

-C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)NH₂, -NR⁶⁹C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)NH₂, -NR⁶⁹C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂NH₂, -NR⁶⁹S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)R⁶⁸, o -S(O)₂R⁶⁸, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

5 R⁶⁹ es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido;

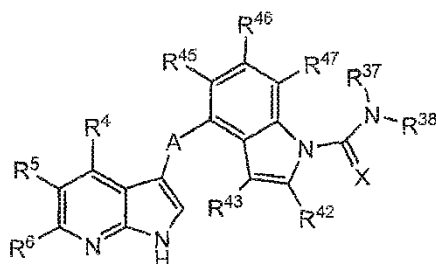
R⁷⁰ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R⁸² es hidrógeno o alquilo inferior.

10 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula of IIIg, A₁ es -CR⁴⁰R⁴¹- o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-.

15 En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula IIg, A₁ es -CR⁴⁰R⁴¹- o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-, y R⁶⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquino inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -CN, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -S(O)R⁶⁸ y -S(O)₂R⁶⁸.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula III tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula IIIh:

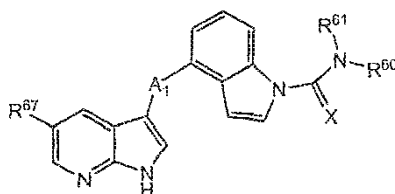


20 Fórmula IIIh

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos, en la que A, X, R⁴, R⁵, R⁶, R³⁷, R³⁸, R⁴², R⁴³, R⁴⁵, R⁴⁶ y R⁴⁷ son como se ha definido para la fórmula III.

25 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmulas IIIh, R⁴ y R⁶ son hidrógeno, A es -O-, -CR^aR^b-, -NR¹-, o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-, y R⁴², R⁴³, R⁴⁵, R⁴⁶ y R⁴⁷ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, adicionalmente en los que al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o, preferentemente todos, de R⁴², R⁴³, R⁴⁵, R⁴⁶ y R⁴⁷ son hidrógeno.

30 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula III tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula IIIi:



Fórmula IIIi

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos,

en la que:

35 A₁ es -O-, -CR⁴⁰R⁴¹-, -C(O)- o -NR⁴⁸-;

X es O o S;

R⁴⁸ cada vez que aparece se selecciona de forma independiente de hidrógeno o alquilo inferior;

R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino; o

5 R⁴⁰ y R⁴¹ se combinan para formar un cicloalquilo monocíclico de 3–7 miembros o heterocicloalquilo monocíclico de 5–7 miembros, en el que el cicloalquilo monocíclico o el heterocicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino.

10 R⁶⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OH, -NN₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)NH₂, -NR⁶⁹C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)NH₂, -NR⁶⁹C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹S(P)₂NH₂, -NR⁶⁹S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)R⁶⁸ y -S(O)₂R⁶⁸;

uno de R⁶⁰ y R⁶¹ es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, o -(CH₂)₀₋₂R⁷⁰, y el otro de R⁶⁰ y R⁶¹ es hidrógeno o alquilo inferior;

20 o R⁶⁰ y R⁶¹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilo de 5–7 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 7 miembros opcionalmente sustituido;

25 R⁶⁸ se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R⁶⁸ es alqueno inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono del alqueno del mismo está unido a N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)NH₂, -NR⁶⁹C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)NH₂, -NR⁶⁹C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂NH₂, -NR⁶⁹S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)R⁶⁸, o -S(O)₂R⁶⁸, alquino inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R⁶⁸ es alquino inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono del alquino del mismo está unido a N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)NH₂, -NR⁶⁹C(C)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)NH₂, -NR⁶⁹C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂NH₂, -NR⁶⁹S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)R⁶⁸, o -S(O)₂R⁶⁸, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R⁶⁹ es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido; y

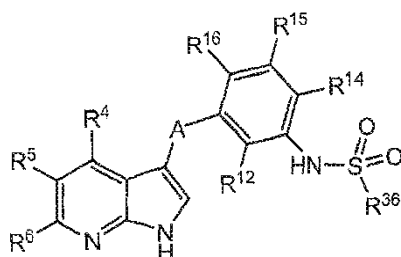
35 R⁷⁰ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula of IIIi, A₁ es -CR⁴⁰R⁴¹- o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-.

40 En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula IIIi, A₁ es -CR⁴⁰R⁴¹- o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-, y R⁶⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquino inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -CN, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹(O)₂R⁶⁸, -S(O)R⁶⁸ y -S(O)₂R⁶⁸,

45 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIIi, A₁ es -CR⁴⁰R⁴¹- o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-, más preferentemente -C(O)-, R⁶⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y NR²¹R²², en el que R²¹ es hidrógeno o alquilo inferior, y R²² es hidrógeno, alquilo inferior, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, y en el que la cadena alquilo de R⁶⁷, R²¹ o R²², cuando es alquilo inferior, o la cadena alquilo del alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, flúor, alcoxi inferior sustituido, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, y uno de R⁶⁰ y R⁶¹ es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor, y el otro de R⁶⁰ y R⁶¹ es hidrógeno o alquilo inferior. En algunas realizaciones, A₁ es -C(O)-, R⁶⁷ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, y uno de R⁶⁰ y R⁶¹ es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor, y el otro de R⁶⁰ y R⁶¹ es hidrógeno o alquilo inferior.

55 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula III tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula IIIj:



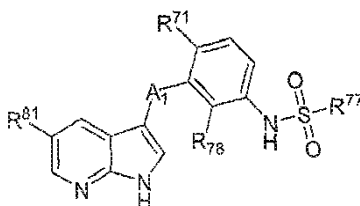
Fórmula IIIj

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos, en la que A, R⁴, R⁵, R⁶, R¹², R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R³⁶ son como se ha definido para la fórmula III.

- 5 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIIj, R⁴ y R⁶ son hidrógeno, A es -O-, -CR^aR^b-, -NR¹-, o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-, y R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución en el carbono alquilo unido al -O- de alcoxi inferior es flúor, preferentemente en los que R¹⁴ y R¹⁵ son hidrógeno, más preferentemente en los que R¹² es flúor, R¹⁶ es hidrógeno, flúor o cloro, y R¹⁴ y R¹⁵ son hidrógeno.

- 15 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIIj, R⁴ y R⁶ son hidrógeno, A es -O-, -CR^aR^b-, -NR¹-, o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-, y R¹², R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución en el carbono alquilo unido al -O- de alcoxi inferior es flúor, preferentemente en los que R¹⁴ y R¹⁵ son hidrógeno, más preferentemente en los que R¹² es flúor, R¹⁶ es hidrógeno, flúor o cloro, y R¹⁴ y R¹⁵ son hidrógeno y R³⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y -NR¹⁹R²⁰, en el que R¹⁹ y R²⁰ son como se ha definido para la fórmula III, en el que adicionalmente uno de R¹⁹ y R²⁰ es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido, y el otro de R¹⁹ y R²⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula III tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula IIIk:



Fórmula IIIk

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos,

en la que:

A₁ es -O-, -CR⁴⁴R⁴-, -C(O)- o -NR⁴⁸-;

- 35 R⁵¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁵⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)NH₂, -NR⁶⁹C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)NH₂, -NR⁶⁹C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂NH₂, -NR⁵⁹S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)R⁶⁸ y -S(O)₂R⁶⁸;

R⁷¹ y R⁷⁸ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₃ y

alquilo C₁₋₃ sustituido con flúor;

R⁷⁷ se selecciona del grupo que consiste en metilo sustituido, alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y -NR⁷⁹R⁸⁰, en el que el metilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R⁶⁸ se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R⁶⁸ es alqueno inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono del alqueno del mismo está unido a N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)NH₂, -NR⁶⁹C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)NH₂, -NR⁶⁹C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂NH₂, -NR⁶⁹S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂R⁶⁸, o -S(O)R⁶⁸, alquino inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R⁶⁸ es alquino inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono del alquino del mismo está unido a N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)NH₂, -NR⁶⁹C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)NH₂, -NR⁶⁹C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂NH₂, -NR⁶⁹S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)R⁶⁸, o -S(O)₂R⁶⁸, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

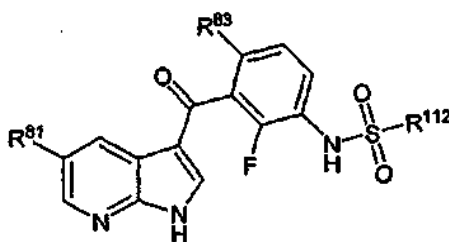
R⁶⁹ es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido; y

R⁷⁹ y R⁸⁰ son de forma independiente hidrógeno o alquilo inferior sustituido opcionalmente, o R⁷⁹ y R⁸⁰ se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar heterocicloalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido;

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula of IIIk, A₁ es -CR⁴⁰R⁴¹- o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-, más preferentemente -C(O)-.

En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula IIIk, A₁ es -CR⁴⁰R⁴¹- o -C(O)-, preferentemente -CH₂- o -C(O)-, más preferentemente -C(O)-, y R³¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquino inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -CN, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -S(O)R⁶⁸ y -S(O)₂R⁶⁸.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula III tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula IIIm:



Fórmula IIIm

y sales, profármacos, tautómeros e isómeros de los mismos,

en la que:

R⁸¹ se selecciona desde el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquino inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)NH₂, -NR⁶⁹C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)NH₂, -NR⁶⁹C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -NH⁶⁹S(O)₂NH₂, -NR⁶⁹S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)R⁶⁸ y -S(O)₂R⁶⁸;

R⁸³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y cloro;

R¹¹² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente

sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y $-NR^{79}R^{80}$;

R^{68} se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R^{68} sea opcionalmente alqueno inferior opcionalmente sustituido, no esté unido ningún carbono de alqueno del mismo a N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de $-OR^{68}$, $-SR^{68}$, $-NR^{69}R^{68}$, $-C(O)R^{68}$, $-C(S)R^{68}$, $-C(O)OR^{68}$, $-C(O)NR^{69}R^{68}$, $-C(S)NR^{69}R^{68}$, $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$, $-NR^{69}C(O)R^{68}$, $-NR^{69}C(S)R^{68}$, $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$, $-NR^{69}C(O)NH_2$, $-NR^{69}C(O)NR^{69}R^{68}$, $-NR^{69}C(S)NR_2$, $-NR^{69}C(S)NR^{69}R^{68}$, $-NR^{69}S(O)_2NH_2$, $-NR^{69}S(O)_2NR^{69}R^{68}$, $-S(O)R^{68}$, o $-S(O)_2R^{68}$, alquino inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R^{68} sea alquino inferior opcionalmente sustituido, no esté unido ningún carbono de alquino del mismo a N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de $-OR^{68}$, $-SR^{68}$, $-NR^{69}R^{68}$, $-C(O)R^{68}$, $-C(S)R^{68}$, $-C(O)OR^{68}$, $-C(O)NR^{69}R^{68}$, $-C(S)NR^{69}R^{68}$, $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$, $-NR^{69}C(O)R^{68}$, $-NR^{69}C(S)R^{68}$, $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$, $-NR^{69}C(O)NH_2$, $-NR^{69}C(O)NR^{69}R^{68}$, $-NR^{69}C(S)NH_2$, $-NR^{69}C(S)NR^{69}R^{68}$, $-NR^{69}S(O)_2NH_2$, $-NR^{69}S(O)_2NR^{69}R^{68}$, $-S(O)R^{68}$, o $-S(O)_2R^{68}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

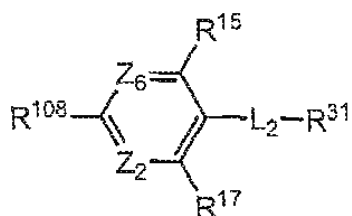
R^{69} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y opcionalmente alquilo inferior sustituido; y

R^{79} y R^{80} son independientemente hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido, o R^{79} y R^{80} combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar heterocicloalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido.

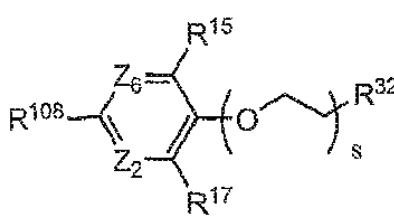
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula IIIm, R^{81} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-CN$, $-S(O)_2NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-OR^{68}$, $-SR^{68}$, $-NR^{69}R^{68}$, $-C(O)R^{68}$, $-C(S)R^{68}$, $-C(O)NR^{69}R^{68}$, $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$, $-NR^{69}C(O)R^{68}$, $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$, $-S(O)R^{68}$ y $-S(O)_2R^{68}$.

Los compuestos de Fórmula IIIa-IIIq y todas las subrealizaciones detalladas en el presente documento, se pueden usar para tratar un sujeto que sufre de o que está en riesgo de cualquiera de las enfermedades o afecciones mediadas por proteína cinasa contempladas en el presente documento.

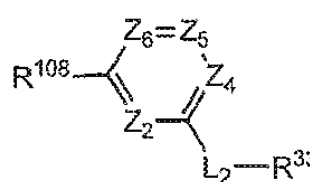
En el presente documento también se divulgan compuestos que son útiles como intermedios en la preparación de compuestos de fórmula III, teniendo los compuestos una estructura seleccionada del grupo que consiste en la fórmula IV, la fórmula V, la fórmula VI, la fórmula VII, la fórmula VIII y la fórmula IX siguientes:



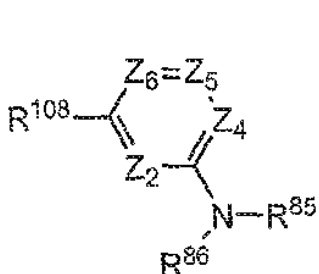
Fórmula IV



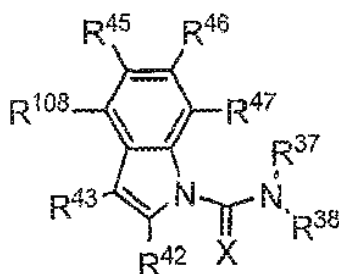
Fórmula V



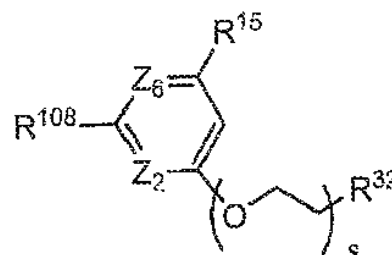
Fórmula VI



Fórmula VII



Fórmula VIII



Fórmula IX

en las que:

$Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, L_2, X, s, R^{15}, R^{17}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{37}, R^{38}, R^{42}, R^{43}, R^{45}, R^{46}$ y R^{47} son como se ha definido en la fórmula III;

R¹⁰⁸ se selecciona del grupo que consiste en -C(O)R⁸⁴, -CH₂I, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂OH y -CH₂OS(O)₂R¹⁰⁹;

R¹⁰⁹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior y arilo;

R⁸⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi inferior, -OH y -Cl;

5 R⁸⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo protector de nitrógeno, -S(O)₂R⁸⁷, -C(O)NR⁸⁸R⁸⁹ y -C(S)NR⁸⁸R⁸⁹;

R⁸⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y un grupo protector de nitrógeno;

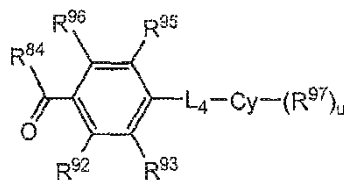
10 R⁸⁷ se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R⁸⁷ es alqueno inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono del alqueno del mismo está unido a S(O)₂, alquilo inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R⁸⁷ es alquilo inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono del alquilo del mismo está unido a S(O)₂, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y -NR⁹⁰R⁹¹; y

15 R⁸⁸, R⁸⁹, R⁹⁰ y R⁹¹ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o

R⁸⁸ y R⁸⁹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilo de 5–7 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 7 miembros opcionalmente sustituido;

20 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmulas IV, V, VI, VII, o VIII, R¹⁰⁸ es -C(O)R⁸⁴, preferentemente en el que R⁸⁴ es hidrógeno. En algunas realizaciones de los compuestos de fórmulas IV, V, VI, VII, o VIII, Z₂ es N o CR¹², Z₄ es N o CR¹⁴, Z₅ es N o CR¹⁵, y Z₆ es N o CR¹⁶ y R¹², R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R⁴², R⁴³, R⁴⁵, R⁴⁶ y R⁴⁷ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula IV tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula IVa:



25

Fórmula IVa

en la que:

R⁸⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi inferior, -OH y -Cl;

30 R⁹², R⁹³, R⁹⁵ y R⁹⁶ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor;

L₄ se selecciona del grupo que consiste en -NR⁴⁸-, -S-, -O-, -NR⁴⁸CH(R⁴⁹)-, -SCH(R⁴⁹)-, -OCH(R⁴⁹)-, -C(O)NR⁴⁸-, -S(O)₂NR⁴⁸-, -CH(R⁴⁹)NR⁴⁸-, -CH(R⁴⁹)O-, -CH(R⁴⁹)S-, -NR⁴⁸C(O)-, y -NR⁴⁸S(O)₂-;

Cy se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

35 R⁹⁷ cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁷, -SR⁵⁷, -NR⁴⁸R⁵⁷, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁷, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁷, -S(O)₂R⁵⁷, -C(O)R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁷, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como R⁹⁷, o como sustituyentes de alquilo inferior, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -NN₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁸, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸, -S(O)₂R⁵⁸, -C(O)R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y cicloalquilamino;

45 R⁴⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido con flúor;

5 R^{57} se selecciona de del grupo que consiste en alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono del alquilo unido al O, S o N de $-OR^{57}$, $-SR^{57}$, $-NR^{48}R^{57}$, $-C(O)OR^{57}$, $-C(O)NR^{48}R^{57}$, o $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ es flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como R^{57} , o como sustituyentes de alquilo inferior, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-S(O)_2NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-OR^{58}$, $-SR^{58}$, $-NR^{48}R^{58}$, $-NR^{48}C(O)R^{58}$, $-NR^{48}S(O)_2R^{58}$, $-S(O)_2R^{58}$, $-C(O)R^{58}$, $-C(O)OR^{58}$, $-C(O)NR^{48}R^{58}$, $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y cicloalquilamino; y

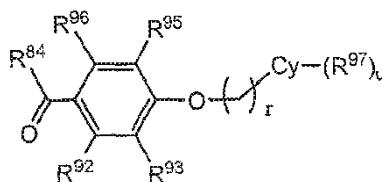
10 R^{58} cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en alquilo inferior, heterocicloalquilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de alquilo unido al O, S, o N de $-OR^{58}$, $-SR^{58}$, $-NR^{48}R^{58}$, $-C(O)OR^{58}$, $-C(O)NR^{48}R^{58}$, o $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ sea flúor;

R^{48} cada vez que aparece se selecciona de forma independiente de hidrógeno o alquilo inferior; y

u es 0, 1, 2 o 3.

20 En una realización de los compuestos de fórmula IVa, al menos dos de R^{42} , R^{93} , R^{95} y R^{96} son hidrógeno. En una realización, al menos dos de R^{92} , R^{93} , R^{95} y R^{96} son hidrógeno, L_4 es $-NR^{48}CH(R^{49})-$, $-SCH(R^{49})-$, o $-OCH(R^{49})-$, preferentemente L_4 es $-OCH_2-$, Cy es arilo o heteroarilo, y cada R^{97} se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor.

25 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula IV tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula IVb:

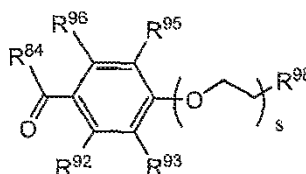


Fórmula IVb

en la que R^{84} , R^{92} , R^{93} , R^{95} , R^{96} , R^{97} , Cy y u son como se ha definido en la fórmula IVa y r es 0, 1 o 2.

30 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IVb, al menos dos de R^{92} , R^{93} , R^{95} y R^{96} son hidrógeno. En algunas realizaciones, al menos dos de R^{92} , R^{93} , R^{95} y R^{96} son hidrógeno, Cy es arilo o heteroarilo, y cada R^{97} se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor.

35 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula V tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula Va:



Fórmula Va

en la que:

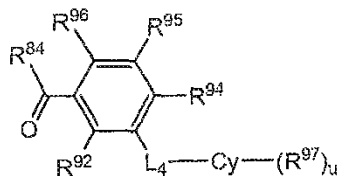
R^{84} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi inferior, $-OH$ y $-Cl$;

40 R^{92} , R^{93} , R^{95} y R^{96} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor;

R^{98} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor; y

s es 0, 1 o 2;

5 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula VI tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula VIa:



Fórmula VIa

en la que:

R^{84} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi inferior, -OH y -Cl;

10 R^{92} , R^{94} , R^{95} y R^{96} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor;

L_4 se selecciona del grupo que consiste en $-NR^{48}$, $-S-$, $-O-$, $-NR^{48}CH(R^{49})-$, $-SCH(R^{49})-$, $-OCH(R^{49})-$, $-C(O)NR^{48}$, $-S(O)_2NR^{48}$, $-CH(R^{49})NR^{48}$, $-CH(R^{49})O-$, $-CH(R^{49})S-$, $-NR^{48}C(O)-$, y $-NR^{48}S(O)_2-$;

Cy se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

15 R^{97} cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en -OH, -NH, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁷, -SR⁵⁷, -NR⁴⁸R⁵⁷, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁷, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁷, -S(O)₂R⁵⁷, -C(O)R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁷, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como R⁹⁷, o como sustituyentes de alquilo inferior, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁸, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸, -S(O)₂R⁵⁸, -C(O)R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y cicloalquilamino;

20

25

R^{49} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido con flúor;

R^{57} se selecciona de del grupo que consiste en alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono del alquilo unido a O, S, o N de -OR⁵⁷, -SR⁵⁷, -NR⁴⁸R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁷, o -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷ es flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como R⁵⁷, o como sustituyentes de alquilo inferior, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁸, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸, -S(O)₂R⁵⁸, -C(O)R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y cicloalquilamino;

30

35

R^{58} cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en alquilo inferior, heterocicloalquilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de alquilo unido a O, S, o N de -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, o -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸ sea flúor;

40

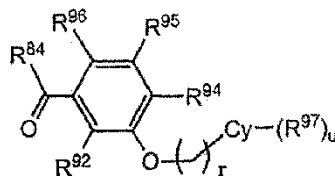
R^{48} cada vez que aparece se selecciona de forma independiente de hidrógeno o alquilo inferior; y

45 u es 0, 1, 2 o 3.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula VIa, al menos dos de R^{92} , R^{94} , R^{95} y R^{96} son hidrógeno. En algunas realizaciones, al menos dos de R^{92} , R^{94} , R^{95} y R^{96} son hidrógeno, L_4 es $-NR^{48}CH(R^{49})-$, $-SCH(R^{49})-$, o -

OCH(R⁴⁹)-, preferentemente L₄ es -OCH₂-, Cy es arilo o heteroarilo, y cada R⁹⁷ se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor.

5 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula VI tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula VIb:

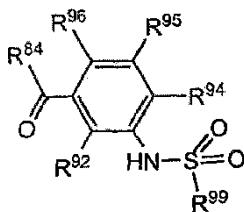


Fórmula VIb

en la que R⁸⁴, R⁹², R⁹⁴, R⁹⁵, R⁹⁶, R⁹⁷, Cy y u son como se ha definido en la fórmula VIa y r es 0, 1 o 2.

10 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula VIb, al menos dos de R⁹², R⁹⁴, R⁹⁵ y R⁹⁶ son hidrógeno. En algunas realizaciones, al menos dos de R⁹², R⁹⁴, R⁹⁵ y R⁹⁶ son hidrógeno, Cy es arilo o heteroarilo, y cada R⁹⁷ se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor.

La materia sujeto de la presente invención son compuestos que tienen la estructura de acuerdo con la siguiente fórmula VIIa:



Fórmula VIIa

en la que:

20 R⁸⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi inferior, -OH y -Cl; R⁹² es halógeno; R⁹⁴, R⁹⁵ y R⁹⁶ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor;

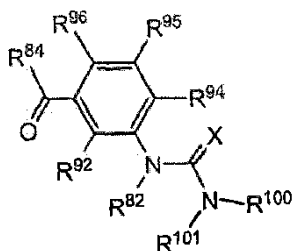
R⁹⁹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior sustituido opcionalmente, fenilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente y -NR⁷⁹R⁸⁰; y

25 R⁷⁹ y R⁸⁰ son de forma independiente hidrógeno o alquilo inferior sustituido opcionalmente, o R⁷⁹ y R⁸⁰ se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar heterocicloalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido;

En algunas realizaciones de acuerdo con la presente invención de compuestos de fórmula VIIa, R⁹² es flúor y R⁹⁶ es hidrógeno, flúor o cloro; en realizaciones adicionales, R⁹² y R⁹⁶ son ambos flúor.

En algunas realizaciones de acuerdo con la presente invención de compuestos de fórmula VIIa, R⁹⁴ y R⁹⁵ son hidrógeno.

30 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula VI tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula VIb:



Fórmula VIIb

en la que:

X es O o S;

R^{84} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi inferior, -OH y -Cl;

- 5 R^{92} , R^{94} , R^{95} y R^{96} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor;

R^{82} es hidrógeno o alquilo inferior;

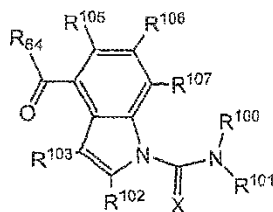
uno de R^{100} y R^{101} es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, o $-(CH_2)_{0-2}R^{70}$, y el otro de R^{100} y R^{101} es hidrógeno o alquilo inferior; o

- 10 R^{100} y R^{101} junto con el nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilo de 5–7 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 7 miembros opcionalmente sustituido; y

R^{70} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

- 15 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula VIIb, al menos dos de R^{92} , R^{94} , R^{95} y R^{96} son hidrógeno. En algunas realizaciones, al menos dos de R^{92} , R^{94} , R^{95} y R^{96} son hidrógeno, y R^{70} es arilo o heteroarilo, en el que cada arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor.

- 20 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula VIII tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula VIIIa:



Fórmula VIIIa

en la que:

X es O o S;

- 25 R^{84} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi inferior, -OH y -Cl;

R^{102} , R^{103} , R^{105} , R^{106} y R^{107} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor;

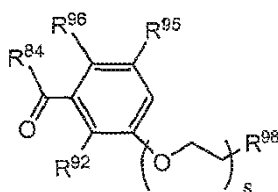
uno de R^{100} y R^{101} es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, o $-(CH_2)_{0-2}R^{70}$, y el otro de R^{100} y R^{101} es hidrógeno o alquilo inferior;

- 30 o R^{100} y R^{101} junto con el nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilo de 5–7 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 7 miembros opcionalmente sustituido; y

R^{70} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

- 35 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula VIIIa, al menos dos, también al menos tres, también al menos cuatro o todos de R^{102} , R^{103} , R^{105} , R^{106} y R^{107} son hidrógeno. En algunas realizaciones, al menos dos, también al menos tres, también al menos cuatro o todos de R^{102} , R^{103} , R^{105} , R^{106} y R^{107} son hidrógeno, y R^{70} es arilo o heteroarilo, en el que cada arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor.

- 40 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula IX tienen la estructura de acuerdo con la siguiente estructura subgenérica de fórmula IXa:



Fórmula IXa

en la que:

R^{84} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi inferior, -OH y -Cl;

- 5 R^{92} , R^{95} , y R^{96} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor;

R^{98} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor; y

s es 0, 1 o 2;

- 10 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmulas IVa, IVb, Va, VIa, VIb, VIIa, VIIb, VIIIa, o IXa, R^{84} es hidrógeno.

- En algunas realizaciones de los compuestos anteriores, están excluidos compuestos donde N (salvo donde N es un átomo de anillo heteroarílico), O, o S está unido a un carbono que está unido también a N (salvo donde N es un átomo de anillo heteroarílico), O, o S, o donde N (salvo donde N es un átomo de anillo heteroarílico), O, C(S), C(O), o S(O)_n (n es 0-2) está unido a carbono de alqueno de un grupo alquenoil o unido a un carbono de alquino de un grupo alquinilo; en consecuencia, en algunas realizaciones compuestos que incluyen uniones tales como las siguientes están excluidos de la presente invención: -NR-CH₂-NR-, -O-CH₂-NR-, -S-CH₂-NR-, -NR-CH₂-O-, -O-CH₂-O-, -S-CH₂-O-, -NR-CH₂-S-, -O-CH₂-S-, -S-CH₂-S-, -NR-CH=CH-, -CH=CH-NR-, -NR-C≡C-, -C≡C-NR-, -O-CH=CH-, -CH=CH-O-, -O-C≡C-, -C≡C-O-, -S(O)₀₋₂-CH=CH-, -CH=CH-S(O)₀₋₂-, -S(O)₀₋₂-C≡C-, -C≡C-S(O)₀₋₂-, -C(O)-CH=CH-, -CH≡CH-C(O)-, -C≡C-C(O)-, o -C(O)-C≡C-, -C(S)-CH=CH-, -CH=CH-C(S)-, -C≡C-C(S)-, o -C(S)-C≡C-.
- 15
20

- En referencia a compuestos en el presente documento, la especificación de un compuesto o grupo de compuestos incluye sales farmacéuticamente aceptables de tal(es) compuesto(s), a menos que se indique claramente lo contrario. En referencia a composiciones, kits, procedimientos de uso, etc. de compuestos de Fórmula I descritos en el presente documento, se entiende que un compuesto de Fórmula I incluye compuestos de Fórmulas Ia-Iz, y todas las sub-realizaciones del mismo, los compuestos de Fórmula II, incluyen compuestos de Fórmulas IIa-IIo, y todas las sub-realizaciones de los mismos, y los compuestos de Fórmula III, incluyen los de Fórmulas IIIa-IIIq, y todas las sub-realizaciones de los mismos, a menos que se indique lo contrario. En referencia a composiciones, kits, procedimientos de uso, etc. de compuestos de Fórmula II descritos en el presente documento, se entiende que esta incluye compuestos de Fórmulas IIa-IIo, y todas las sub-realizaciones de los mismos, a menos que se indique lo contrario. En referencia a composiciones, kits, procedimientos de uso, etc. de compuestos de Fórmula III descritos en el presente documento, se entiende que esta incluye compuestos de Fórmulas IIIa-IIIq, y todas las sub-realizaciones de los mismos, a menos que se indique lo contrario.
- 25
30

- En el presente documento también se divulgan procedimientos para tratar una afección o enfermedad mediada por proteína cinasa en un sujeto animal, en el que el procedimiento implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I. Los términos "tratar", "terapia" y similares se refieren a la administración de material, por ejemplo, compuesto de Fórmula IIIm, en una cantidad efectiva para evitar, aliviar, o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o afección, es decir, indicación, y/o para prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando. El término "enfermedad o afección mediada por proteína cinasa" hace referencia a una enfermedad o afección en la que la función biológica de una proteína cinasa afecta al desarrollo y/o curso de la enfermedad o afección, y/o en la que la modulación de la proteína cinasa altera el desarrollo, curso, y/o síntomas de la enfermedad o afección. Una enfermedad o afección mediada por proteína cinasa incluye una enfermedad o afección para la que la modulación proporciona un beneficio terapéutico, por ejemplo el tratamiento con inhibidores de proteína cinasa, incluyendo compuestos descritos en el presente documento, proporciona un beneficio terapéutico al sujeto que sufre de o en riesgo de enfermedad o afección. En un aspecto, el uso implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula IIIm en combinación con uno o más terapias distintas para la enfermedad o afección.
- 35
40
45

En el presente documento también se divulgan procedimientos para tratar una afección o enfermedad mediada por proteína cinasa en un sujeto animal, en el que el procedimiento implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de uno cualquiera o más de la fórmula Ia a la fórmula Iz y todas las subrealizaciones de los mismos.

En el presente documento también se divulgan procedimientos para tratar una afección o enfermedad mediada por

proteína cinasa en un sujeto animal, en el que el procedimiento implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula II.

5 En el presente documento también se divulgan procedimientos para tratar una afección o enfermedad mediada por proteína cinasa en un sujeto animal, en el que el procedimiento implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de uno cualquiera o más de la fórmula IIa a la fórmula IIo y todas las subrealizaciones de los mismos.

En el presente documento también se divulgan procedimientos para tratar una afección o enfermedad mediada por proteína cinasa en un sujeto animal, en el que el procedimiento implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula III.

10 En el presente documento también se divulgan procedimientos para tratar una afección o enfermedad mediada por proteína cinasa en un sujeto animal, en el que el procedimiento implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de uno cualquiera o más de la fórmula IIIa a la fórmula IIIo y todas las subrealizaciones de los mismos.

15 En el presente documento también se divulgan procedimientos para tratar una afección o enfermedad mediada por proteína cinasa Raf en un sujeto animal, en el que el procedimiento implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I. Los términos "enfermedad o afección mediadas por proteína cinasa Raf", "enfermedad o afección mediadas por Raf" y similares hacen referencia a una enfermedad o afección en la que la función biológica de una cinasa Raf, incluyendo cualquier mutación de la misma, afecta al desarrollo y/o curso de la enfermedad o afección, y/o en la que la modulación de la proteína cinasa Raf altera el desarrollo, el curso, y/o los síntomas de la enfermedad o afección. La proteína cinasa Raf incluye, pero no está limitada a, B-Raf, mutaciones de B-Raf, c-Raf-1 y mutaciones de ofc-Raf-1. En algunas realizaciones, la proteína cinasa Raf es la mutación V600E de B-Raf. En otras realizaciones, la enfermedad o afección es un cáncer que es susceptible a tratamiento con un inhibidor de la B-Raf mutante en V600E. Una enfermedad o afección mediada por proteína cinasa Raf incluye una enfermedad o afección para la que la inhibición de Raf proporciona un disolvente terapéutico, por ejemplo en el que el tratamiento con inhibidores de Raf, incluyendo compuestos descritos en el presente documento, proporciona un beneficio terapéutico para el sujeto que sufre de o que está en riesgo de la enfermedad o afección. En un aspecto, el uso implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula IIIm en combinación con una o más terapias distintas para la enfermedad o afección.

25 En el presente documento también se divulgan procedimientos para tratar una afección o enfermedad mediada por proteína cinasa Raf en un sujeto animal, en el que el procedimiento implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula IIa o III. En un aspecto, el procedimiento implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula IIa o III en combinación con una o más de otras terapias para la enfermedad, en el que adicionalmente el compuesto es de fórmula IIIj, IIIk o IIIm. La proteína cinasa Raf incluye, pero no se limita a, B-Raf, mutaciones de B-Raf, c-Raf 1 y mutaciones de c-Raf-1. En algunas realizaciones, la proteína cinasa Raf es la mutación V600E de B-Raf. En realizaciones adicionales, la enfermedad o afección es un cáncer que es apropiado para tratamiento por un inhibidor de la B-Raf mutante en V600E.

35 En el presente documento se divulgan procedimientos para tratar una enfermedad o afección mediada por la proteína cinasa Fms en un sujeto animal, en el que el procedimiento implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I. Los términos "enfermedad o afección mediada por proteína cinasa Fms", "enfermedad o afección mediada por Fms" y similares hacen referencia a una enfermedad o afección en la que la función biológica de una proteína cinasa Fms, incluyendo cualquiera mutación de la misma, afecta al desarrollo y/o curso de la enfermedad o afección, y/o en la que la modulación de Fms altera el desarrollo, el curso, y/o los síntomas de la enfermedad o afección. Una enfermedad o afección mediada por Fms incluye una enfermedad o afección para la que la inhibición de Fms proporciona un beneficio terapéutico, en el que el tratamiento con inhibidores de Fms, incluyendo compuestos descritos en el presente documento, proporciona un beneficio terapéutico para el sujeto que sufre la enfermedad o afección o está en riesgo de sufrirla. En un aspecto, el procedimiento implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I en combinación con una o más de otras terapias para la enfermedad o afección.

40 En el presente documento se divulgan procedimientos para tratar una enfermedad o afección mediada por la proteína cinasa Kit en un sujeto animal, en el que el procedimiento implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I. Los términos "enfermedad o afección mediada por proteína cinasa Kit", "enfermedad o afección mediada por Kit" y similares hacen referencia a una enfermedad o afección en la que la función biológica de una proteína cinasa Kit, incluyendo cualquier mutación de la misma, afecta al desarrollo y/o curso de la enfermedad o afección, y/o en la que la modulación de Kit altera el desarrollo, el curso, y/o los síntomas de la enfermedad o afección. Una enfermedad o afección mediada por Kit incluye una enfermedad o afección para la que la inhibición de Kit proporciona un beneficio terapéutico, en el que el tratamiento con inhibidores de Kit, incluyendo compuestos descritos en el presente documento, proporciona un beneficio terapéutico para el sujeto que sufre la enfermedad o afección o está en riesgo de sufrirla. En un aspecto, el procedimiento implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I en combinación con una o más de otras terapias para la enfermedad o afección.

En el presente documento se divulgan procedimientos para tratar una enfermedad o afección mediada por la proteína cinasa Jnk en un sujeto animal, en el que el procedimiento implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I. Los términos "enfermedad o afección mediada por proteína cinasa Jnk", "enfermedad o afección mediada por Jnk" y similares hacen referencia a una enfermedad o afección en la que la función biológica de una proteína cinasa Jnk, por ejemplo Jnk1, Jnk2, Jnk3, o cualquier mutación de las mismas, afecta al desarrollo y/o curso de la enfermedad o afección, y/o en la que la modulación de la Jnk cinasa altera el desarrollo, el curso, y/o los síntomas de la enfermedad o afección. Una enfermedad o afección mediada por Jnk incluye una enfermedad o afección para la que la inhibición de Jnk proporciona un beneficio terapéutico, en el que el tratamiento con inhibidores de Jnk, incluyendo compuestos descritos en el presente documento, proporciona un beneficio terapéutico para el sujeto que sufre la enfermedad o afección o está en riesgo de sufrirla. En un aspecto, el procedimiento implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I en combinación con una o más de otras terapias para la enfermedad o afección. La proteína cinasa Jnk incluye, entre otros, Jnk1, Jnk2 o Jnk3.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I tendrá una CI_{50} de menos de 500 nM, de menos de 100 nM, de menos de 50 nM, de menos de 20 nM, de menos de 10 nM, de menos de 5 nM o de menos de 1 nM según se determina en un ensayo de actividad de cinasa generalmente aceptado. En algunas realizaciones, un compuesto de cualquiera de Fórmula I tendrá una CI_{50} de menos de 500 nM, de menos de 100 nM, de menos de 50 nM, de menos de 20 nM, de menos de 10 nM, de menos de 5 nM, o de menos de 1 nM con respecto al menos una cinasa seleccionada del grupo que consiste en Ab1, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, B-Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3 α , Gsk3 β , HCK, Her2/ErbB2, Her4/ErbB4, IGF1R, IKK beta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Kdr, Kit, LCK, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC alpha, PKC beta, PKC theta, Plk1, Pyk2, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, Yes, y Zap70, incluyendo cualquier mutación de las mismas.

En algunas realizaciones, un compuesto de cualquiera de Fórmula I tendrá una CI_{50} de menos de 500 nM, de menos de 100 nM, de menos de 50 nM, de menos de 20 nM, de menos de 10 nM, de menos de 5 nM, o de menos de 1 nM con respecto al menos una cinasa seleccionada del grupo que consiste en Ab1, Akt 1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, B-Raf, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, Fms, Fyn, Gsk3 α , Gsk3 β , HCK, Her2/ErbB2, Her4/ErbB4, IGF1R, IKK beta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Kit, LCK, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC alpha, PKC beta, PKC theta, PIK1, Pyk2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, Yes y Zap70, incluyendo cualquier mutación de las mismas.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula I tendrá una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM o menos de 1 nM con respecto a al menos una cinasa seleccionada del grupo que consiste en Ab1, B-Raf, Btk, c-Raf-1, EGFR, EphB2, Erk2, Fak, FGFR1, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Irak4, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Kdr, Kit, MAP2K1, MAPKAP cinasa 2, Met, p38, PDGFRB, Pim1, PKC theta, Pyk2, Ret, Src, Stk6, Yes y Zap70, incluyendo cualquier mutación de las mismas.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula I tendrá una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM o menos de 1 nM con respecto a al menos una cinasa seleccionada del grupo que consiste en Ab1, B-Raf, Btk, c-Raf-1, EGFR, EphB2, Erk2, Fak, Fms, Irak4, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Kit, MAP2K1, MAPKAP cinasa 2, Met, p38, Pim1, PKC theta, Pyk2, Src, Stk6, Yes y Zap70, incluyendo cualquier mutación de las mismas.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula II tendrá una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM o menos de 1 nM con respecto a al menos una cinasa seleccionada del grupo que consiste en B-Raf, B-Raf V600E mutante, c-Raf-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Met, Pim1, Pim2, Pim3, Pyk2, Kdr y Ret, incluyendo cualquier mutación de las mismas.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula III tendrá una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM o menos de 1 nM con respecto a al menos una cinasa seleccionada del grupo que consiste en B-Raf, c-Raf-1, Fms, Jnk1, Jnk2, Jnk3 y Kit, y cualquier mutación de las mismas. En algunas realizaciones, un compuesto cualquiera de fórmula III tendrá una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM o menos de 1 nM con respecto a al menos una cinasa seleccionada del grupo que consiste en B-Raf, B-Raf V600E mutante, c-Raf-1, Fms, Jnk1, Jnk2, Jnk3 y Kit, preferentemente B-Raf B-Raf V600E mutante o c-Raf-1.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula III es un inhibidor de una Raf cinasa y tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, de menos de 100 nM, de menos de 50 nM, de menos de 20 nM, de menos de 10 nM, de menos de 5 nM o de menos de 1 nM según se determina en un ensayo de actividad de Raf cinasa generalmente aceptado. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula III tendrá una CI_{50} de menos de 500 nM, de menos de 100 nM, de menos de 50 nM, de menos de 20 nM, de menos de 10 nM, de menos de 5 nM o de menos de 1 nM con respecto a B-Raf, c-Raf 1 o B-Raf V600E mutante. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula III inhibirá

selectivamente una Raf cinasa en relación a una o más Raf cinasas distintas. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula III inhibirá selectivamente una mutación de la Raf cinasa en relación a la cinasa de tipo silvestre, por ejemplo B-Raf V600E en relación a B-Raf de tipo silvestre.

5 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula III es un inhibidor de una Cinasa Fms y tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, de menos de 100 nM, de menos de 50 nM, de menos de 20 nM, de menos de 10 nM, de menos de 5 nM o de menos de 1 nM según se determina en un ensayo de actividad de Cinasa Fms generalmente aceptado. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula III inhibirá de forma selectiva la Cinasa Fms respecto a la cinasa Kit.

10 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula III es un inhibidor de una cinasa Kit y tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, de menos de 100 nM, de menos de 50 nM, de menos de 20 nM, de menos de 10 nM, de menos de 5 nM o de menos de 1 nM según se determina en un ensayo de actividad de cinasa Kit generalmente aceptado.

15 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula III es un inhibidor de una cinasa Jnk y tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, de menos de 100 nM, de menos de 50 nM, de menos de 20 nM, de menos de 10 nM, de menos de 5 nM o de menos de 1 nM según se determina en un ensayo de actividad de cinasa Jnk generalmente aceptado. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula III es un inhibidor de una cinasa Jnk1 y tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, de menos de 100 nM, de menos de 50 nM, de menos de 20 nM, de menos de 10 nM, de menos de 5 nM o de menos de 1 nM según se determina en un ensayo de actividad de cinasa Jnk1 generalmente aceptado. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula III es un inhibidor de una cinasa Jnk2 y tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, de menos de 100 nM, de menos de 50 nM, de menos de 20 nM, de menos de 10 nM, de menos de 5 nM o de menos de 1 nM según se determina en un ensayo de actividad de cinasa Jnk2 generalmente aceptado. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula III es un inhibidor de una cinasa Jnk3 y tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, de menos de 100 nM, de menos de 50 nM, de menos de 20 nM, de menos de 10 nM, de menos de 5 nM o de menos de 1 nM según se determina en un ensayo de actividad de cinasa Jnk3 generalmente aceptado. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula III inhibirá de forma selectiva una cinasa Jnk respecto a una o más de otras cinasas Jnk, tal como inhibir de forma selectiva la Jnk1 respecto a Jnk2 y/o Jnk3, inhibir de forma selectiva la Jnk2 respecto a Jnk3 y/o Jnk1 o inhibir de forma selectiva la Jnk3 con respecto a Jnk1 y/o Jnk2.

25 Adicionalmente a cualesquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, un compuesto divulgado inhibirá también los efectos de una mutación de la cinasa, incluyendo, pero no limitada a, una mutación que se refiere a un estado morbozo, tal como cáncer. Por ejemplo, la B-Raf mutante en V600B está presente en un alto porcentaje de algunos cánceres, tales como melanoma y compuestos de la invención inhibirán la actividad cinasa de este mutante.

30 Adicionalmente a cualquiera de las realizaciones anteriores, un compuesto divulgado puede inhibir selectivamente una cinasa en relación a una o más cinasas, donde preferentemente la invención es selectiva con respecto a cualquiera de las otras cinasas, si se discute aquí una cinasa, u otras cinasas. En algunas realizaciones, el compuesto puede inhibir selectivamente los efectos de una mutación de la cinasa en relación a la cinasa de tipo silvestre, por ejemplo B-Raf V600E en relación con B-Raf de tipo silvestre. En algunas realizaciones, el compuesto puede inhibir selectivamente Fms relativos a kit. La inhibición selectiva de una cinasa en relación a otra es tal que la CI_{50} para la cinasa concreta puede ser de al menos aproximadamente 2 veces, también 5 veces, también 10 veces, también 20 veces, también 50 veces, o al menos aproximadamente 100 veces menos que la CI_{50} para cualesquiera de las otras cinasas como se determina en un ensayo de actividad cinasa generalmente aceptado.

35 En el presente documento también se divulgan composiciones que incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I y al menos un vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición puede incluir una pluralidad de diferentes compuestos farmacológicamente activos, que puede incluir una pluralidad de compuestos de fórmula I. En otro aspecto, la composición puede incluir uno o más compuestos de fórmula I, fórmula II o fórmula III, junto con uno o más compuestos que son terapéuticamente efectivos para la misma indicación de enfermedad. En un aspecto, la composición incluye uno o más compuestos de Fórmula I, fórmula II o fórmula III junto con uno o más compuestos que son terapéuticamente efectivos para la misma indicación de enfermedad, en la que los compuestos tienen un efecto sinérgico sobre la indicación de enfermedad.

40 En el presente documento también se divulgan composiciones que incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula III y al menos un vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición puede incluir una pluralidad de compuestos farmacológicamente activos diferentes, que puede incluir una pluralidad de compuestos de fórmula III, o puede incluir al menos un compuesto de fórmula III junto con al menos un compuesto que es terapéuticamente eficaz para la misma indicación de enfermedad. En un aspecto, el al menos un compuesto de fórmula III y el al menos un compuesto que es terapéuticamente eficaz para la misma indicación de enfermedad tienen un efecto sinérgico sobre la indicación de enfermedad. En un aspecto, la composición incluye uno o más compuestos de Fórmula III eficaces en tratar un cáncer y uno o más de otros compuestos que son eficaces en tratar el cáncer, adicionalmente en la que los compuestos son eficaces sinérgicamente en tratar el cáncer.

45 En el presente documento se divulga adicionalmente un procedimiento para modular la actividad de una proteína cinasa seleccionada del grupo que consiste en Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, B-Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4,

CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3 α , Gsk3 β , HCK, Her2/ErbB2, Her4/ErbB4, IGF1R, IKK beta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Kdr, Kit, LCK, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC alpha, PKC beta, PKC theta, Plk1, Pyk2, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, Yes, o Zap70 poniendo en contacto la proteína cinasa con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

5

En el presente documento también se divulgan procedimientos para tratar una afección o enfermedad mediada por proteína cinasa en un sujeto animal, en el que el procedimiento implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición, incluyendo un compuesto de fórmula I.

10 En el presente documento se divulgan adicionalmente procedimientos para tratar una enfermedad o afección mediada por una proteína cinasa seleccionada del grupo que consiste en Abl, Akt 1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, B-Raf, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Fyn, Gsk3 α , Gsk3 β , HCK, Her2/ErbB2, Her4/ErbB4, IGF1R, IKK beta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Kdr, Kit, LCK, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC alpha, PKC beta, PKC theta, Plk1, Pyk2, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, Yes y Zap70 administrando al sujeto una cantidad eficaz de una composición, incluyendo un compuesto de fórmula I.

15

En el presente documento se divulgan adicionalmente procedimientos para tratar una enfermedad o afección mediada por una proteína cinasa seleccionada del grupo que consiste en Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, B-Raf, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, Fms, Fyn, Gsk3 α , Gsk3 β , HCK, Her2/ErbB2, Her4/ErbB4, IGF1R, IKK beta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Kit, LCK, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC alpha, PKC beta, PKC theta, Plk1, Pyk2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, Yes y Zap70 administrando al sujeto una cantidad eficaz de una composición, incluyendo un compuesto de fórmula I.

20

25 En el presente documento se divulgan adicionalmente procedimientos para tratar una enfermedad o afección mediada por una proteína cinasa seleccionada del grupo que consiste en Abl, B-Raf, Btk, c-Raf-1, EGFR, EphB2, Erk2, Fak, FGFR1, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Irak4, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Kdr, Kit, MAP2K1, MAPKAPK2, Met, p38, PDGFRB, Pim1, PKC theta, Pyk2, Ret, Src, Stk6, Yes y Zap70 administrando al sujeto una cantidad eficaz de una composición, incluyendo un compuesto de Fórmula I.

30 En el presente documento se divulgan adicionalmente procedimientos para tratar una enfermedad o afección mediada por una proteína cinasa seleccionada del grupo que consiste en Abl, B-Raf, Btk, c-Raf-1, EGFR, EphB2, Erk2, Fak, Fms, Irak4, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Kit, MAP2K1, MAPKAPK2, Met, p38, Pim1, PKC theta, Pyk2, Src, Stk6, Yes y Zap70 administrando al sujeto una cantidad eficaz de una composición, incluyendo un compuesto de Fórmula I.

35 En el presente documento se divulgan adicionalmente procedimientos para tratar una enfermedad o afección mediada por una proteína cinasa seleccionada del grupo que consiste en B-Raf, B-Raf V600E mutante, c-Raf-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Met, Pim1, Pim2, Pim3, Pyk2, Kdr y Ret administrando al sujeto una cantidad eficaz de una composición, incluyendo un compuesto de Fórmula I.

40 En el presente documento se divulgan adicionalmente procedimientos para tratar una enfermedad o afección mediada por una proteína cinasa seleccionada del grupo que consiste en B-Raf, c-Raf-1, Fms, Jnk1, Jnk2, Jnk3, y Kit, y cualquier mutación de las mismas, administrando al sujeto una cantidad eficaz de una composición, incluyendo un compuesto de Fórmula III.

45 En el presente documento se divulgan adicionalmente procedimientos para tratar una enfermedad o afección mediada por B-Raf, c-Raf-1, o B-Raf V600E administrando al sujeto una cantidad eficaz de una composición, incluyendo un compuesto de Fórmula II o de fórmula III, en la que en realizaciones adicionales el compuesto es de fórmula IIa o de fórmula III. En un aspecto se divulgan procedimientos para tratar una enfermedad o afección mediada por B-Raf, c-Raf-1, o B-Raf V600E administrando al sujeto una cantidad eficaz de una composición que incluye un compuesto de fórmula IIIj, IIIk, o IIIm en combinación con una o más otras terapias adecuadas para tratar la enfermedad. Se divulgan procedimientos para tratar un cáncer mediado por la mutante B-Raf V600E administrando al sujeto una cantidad eficaz de una composición de fórmula IIIj, IIIk, o IIIm en combinación con una o más otras terapias anticancerosas adecuadas tales como uno o más fármacos quimioterapéuticos.

50 En el presente documento se divulga adicionalmente un procedimiento de tratar un cáncer administrando al sujeto una cantidad eficiente de la composición que incluye un compuesto de fórmula I o en la que el compuesto es de fórmula III, o en la que el compuesto es de fórmula IIIj, IIIk, o IIIm, en combinación con una o más de otras terapias o procedimientos médicos eficaces en tratar el cáncer. Otros tratamientos o procedimientos médicos incluyen terapia anticancerosa adecuada (por ejemplo, terapia de fármacos, terapia de vacunas, terapia fotodinámica) o procedimiento médico (por ejemplo, cirugía, tratamiento de radiación, calentamiento de hipertermia, trasplante de médula ósea o de células madre). En un aspecto, la una o más terapias anticancerosas adecuadas o procedimientos médicos adecuados se seleccionan del tratamiento con un agente quimioterapéutico (por ejemplo, fármaco

55

quimioterápico), tratamiento de radiación (por ejemplo rayos x, rayos γ , o haz de electrones, de protones, de neutrones, o de partículas α), calentamiento por hipertermia (por ejemplo ablación por microondas, ultrasonidos, radiofrecuencia), terapia de vacunas (por ejemplo, vacuna de carcinoma hepatocelular de gen AFP, vacuna de vector adenoviral AFP, AG-858, vacuna de cáncer de mama de secreción de GM-CSF alogénica, vacunas de péptidos de células dendríticas), terapia génica (por ejemplo, vector Ad5CMV-p5, adenovector que codifica MDA7, factor alfa de necrosis tumoral de adenovirus 5), terapia fotodinámica (por ejemplo ácido aminolevulínico, motexafina luteo), cirugía y trasplante de médula ósea y de células madre.

En el presente documento se divulga adicionalmente un procedimiento de tratar un cáncer administrando al sujeto una cantidad eficiente de la composición que incluye un compuesto de fórmula I o en la que el compuesto es de fórmula III, o en la que el compuesto es de fórmula IIIj, IIIk, o IIIl, en combinación con uno o más agentes quimioterápicos adecuados. En un aspecto, los uno o más agentes quimioterápicos adecuados se seleccionan a partir de un agente alquilante, incluyendo, pero no limitado a, adozelesina, altretamina, bizelesina, busulfán, carboplatino, carbocina, carmustina, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, fotemustina, hepsulfam, ifosfamida, improsulfano, irofulvén, lomustina, mecloretamina, melfalán, oxaliplatino, piposulfano, semustina, estreptozocina, temozolomida, tiotepa y treosulfano; un antibiótico, incluyendo, pero no limitado a, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, menogarilo, mitomicina, mitoxantrona, neocarzinostatina, pentostatina y plicamicina; un antimetabolito, incluyendo, pero no limitado a, azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, citarabina, decitabina, floxuridina, fludarabina, 5-fluorouracilo, florafur, gemcitabina, hidroxiurea, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, raltitrexed, tioguanina y trimetrexato; una inmunoterapia, incluyendo, pero no limitada a, alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, galiximab, gemtuzumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab e ibritumomab tiuxetano con Y90; una hormona o un antagonista de hormonas, incluyendo, pero no limitado a, anastrozol, andrógenos, buserelina, dietilestilbestrol, exemestano, flutamida, fulvestrant, goserelina, idoxifeno, letrozol, leuprolida, megestrol, raloxifeno, tamoxifeno y toremifeno; un taxano, incluyendo, pero no limitado a, DJ-927, docetaxel, TPI 287, paclitaxel y DHA-paclitaxel; un retinoide, incluyendo, pero no limitado a, alitretinoína, bexaroteno, fenretinida, isotretinoína y tretinoína; un alcaloide, incluyendo, pero no limitado a, etopósido, homoharringtonina, tenipósido, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina; un agente antiangiogénico, incluyendo, pero no limitado a, AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-metoxiestradiol, lenalidomida y talidomida; un inhibidor de topoisomerasa, incluyendo, pero no limitado a, amsacrina, edotecarina, exatecán, irinotecán (también metabolito activo SN-38 (7-etil-10-hidroxi-camptotecina)), rubitecán, topotecán y 9-aminocamptotecina; un inhibidor de cinasa, incluyendo, pero no limitado a, erlotinib, gefitinib, flavopiridol, mesilato de imatinib, lapatinib, sorafenib, malato de sunitinib, AEE-788, AG-013736, AMG 706, AMN107, BMS-354825, BMS-599626, UCN-01 (7-hidroxiestaurosporina) y vatalanib; un inhibidor de transducción de señal diana incluyendo, pero no limitado a bortezomib, geldanamicina y rapamicina; un modificador de respuesta biológica, incluyendo, pero no limitado a, imiquimod, interferón- α e interleucina-2; y otros productos quimioterápicos, incluyendo, pero no limitados a 3-AP (3-amino-2-carboxialdehído tiosemicarbazona), aminoglutetimida, asparraginas, briostatina-1, cilengitida, E7389, ixabepilona, procarbazona, sulindaco, temsirolimus, tipifarnib. Preferentemente, el procedimiento de tratar un cáncer implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición de Fórmula I (más preferentemente de Fórmula III, e incluso más preferentemente Fórmulas IIIj, IIIk o IIIl) en combinación con un agente quimioterápico seleccionado a partir de 5-fluorouracilo, carboplatino, dacarbazina, gefitinib, oxaliplatino, paclitaxel, SN-38, temozolomida, vinblastina, bevacizumab, cetuximab o erlotinib.

En el presente documento también se divulga un procedimiento de tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección en un mamífero mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco. El compuesto puede estar solo o puede formar parte de una composición. En otro aspecto, se divulga un procedimiento de tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección en un mamífero mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula III, un profármaco de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco en combinación con una o más de otras terapias adecuadas para la enfermedad o afección.

En el presente documento también se divulgan composiciones que incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula III y al menos un vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición puede incluir una pluralidad de compuestos farmacológicamente activos diferentes que pueden incluir una pluralidad de compuestos de fórmula III.

En el presente documento también se divulgan kits que incluyen una composición como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la composición está envasada, por ejemplo, en un vial, frasco, matraz, que puede estar envasado adicionalmente, por ejemplo, dentro de una caja, sobre, o bolsa; la composición está aprobada por la U.S. Food and Drug Administration o por agencia reguladora similar para administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano; la composición está aprobada para administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, para una enfermedad o afección mediada por una proteína cinasa; el kit incluye instrucciones escritas de uso y/u otra indicación de que la composición es adecuada o está aprobada para la administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, para una enfermedad o afección mediada por una proteína cinasa; y la composición se envasa en forma de dosis unitaria o de dosis única, por ejemplo, píldoras de

dosis única, cápsulas de dosis única, o similares.

En aspectos que implican el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección con los compuestos de Fórmula I, la enfermedad o afección es, por ejemplo, sin limitaciones, enfermedades neurológicas, tales como ictus isquémico, isquemia cerebrovascular, demencia multiinfarto, lesión cerebral, lesión en la médula espinal, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, demencia senil, corea senil y enfermedad de Huntington; enfermedades neoplásicas y complicaciones asociadas, incluyendo hipoxia inducida por quimioterapias, tumores estromales gastrointestinales (TEGI), tumores de próstata, tumores de mastocitos (incluyendo tumores de mastocitos caninos), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, melanoma, mastocitosis, gliomas, glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, sarcomas (por ejemplo, sarcomas de origen neuroectodérmico, leiomiomas), carcinomas (por ejemplo, de pulmón, de mama, pancreático, de colon, hepatocelular, renal, del tracto genital femenino, de células escamosas, carcinoma *in situ*), linfoma (por ejemplo, linfoma histiocítico, linfoma no Hodgkin), síndromes MEN2, neurofibromatosis (incluyendo neoplasia de células de Schwann), síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral, y cánceres de tiroides, hígado, hueso, piel, cerebro, sistema nervioso central, páncreas, pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico), de mama, colon, vejiga urinaria, próstata, tracto gastrointestinal, endometrio, trompas de Falopio, testículos y ovarios; dolor de origen neuropático o inflamatorio, incluyendo dolor agudo, dolor crónico y migraña; enfermedades cardiovasculares incluyendo insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, trombosis (por ejemplo, síndromes de microangiopatía trombótica), aterosclerosis, daño por reperfusión e isquemia (por ejemplo, isquemia cerebrovascular, isquemia hepática); inflamación incluyendo, aunque sin limitaciones, poliquistosis renal (PKD), degeneración macular relacionada con la edad, artritis reumatoide, rinitis alérgica, enfermedad intestinal inflamatoria (EII), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, eritematosis lúpica sistémica, síndrome de Sjögren, granulomatosis de Wegener, psoriasis, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, miastenia gravis, esclerosis múltiple, artrosis, endometriosis, cicatrización (por ejemplo, tejido dérmico), reestenosis vascular, trastornos fibróticos, hipereosinofilia, inflamación del SNC, pancreatitis, nefritis, dermatitis atópica y hepatitis; enfermedades por inmunodeficiencia (por ejemplo, inmunodeficiencia combinada severa (IDCS)), rechazo de trasplante de órgano, enfermedad del injerto contra el huésped; enfermedades renales o prostáticas, incluyendo nefropatía diabética, nefrosclerosis, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, hiperplasia prostática, insuficiencia renal crónica, necrosis tubular, complicaciones renales asociadas con la diabetes e hipertrofia; enfermedades metabólicas, incluyendo diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, obesidad, esteatosis hepática, resistencia a la insulina, hiperglucemia, lipólisis y obesidad; infección, incluyendo, aunque sin limitaciones, *Helicobacter pylori* y el virus de la gripe, fiebre, septicemia; enfermedades pulmonares, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), asma, alergia, bronquitis, enfisema y fibrosis pulmonar; enfermedades genéticas del desarrollo, tales como síndrome de Noonan, síndrome de Crouzon, acrocefalosindactilia de tipo I, síndrome de Pfeiffer, síndrome de Jackson–Weiss, síndrome de Costello, (síndrome faciocutaneoesquelético), síndrome de lentiginosis múltiple, síndrome cardio–faciocutáneo (CFC) y anomalías del síndrome de la cresta neural que causan enfermedades cardiovasculares, esqueléticas, intestinales, de la piel, el cabello y endocrinas; trastornos de la estructura ósea o mineralización, incluyendo osteoporosis, aumento del riesgo de fracturas, hipercalcemia y metástasis óseas; enfermedad de Graves; enfermedad de Hirschsprung; linfedema; defecto selectivo de linfocitos T (DST); agammaglobulinemia ligada al cromosoma X; retinopatía diabética; alopecia; disfunción eréctil; y esclerosis tuberosa.

En un aspecto relacionado, los compuestos de fórmula I, adicionalmente en los que el compuesto es de fórmula III, pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por B-Raf, seleccionada del grupo que consiste en enfermedades neurológicas tales como ictus isquémico, demencia multiinfarto, lesión cerebral, lesión en la médula espinal, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson; enfermedades neoplásicas incluyendo, aunque sin limitaciones, melanoma, glioma, sarcoma, carcinoma (por ejemplo, de pulmón, de mama, pancreático, renal), linfoma (por ejemplo linfoma histiocítico) y cáncer del tiroides, pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico), hígado, mama, ovario y colon, neurofibromatosis, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral; dolor de origen neuropático o inflamatorio, incluyendo dolor agudo, dolor crónico y migraña; enfermedades cardiovasculares incluyendo insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, trombosis (por ejemplo síndromes de microangiopatía trombótica), aterosclerosis, daño por reperfusión; inflamación incluyendo, aunque sin limitaciones, psoriasis, poliquistosis renal (PKD), artritis y enfermedades y afecciones autoinmunes, artrosis, endometriosis, cicatrización, restenosis vascular, trastornos fibróticos, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino (EII); enfermedades de inmunodeficiencia, rechazo de trasplante de órganos, enfermedad del injerto contra el huésped; enfermedades renales o prostáticas incluyendo nefropatía diabética, nefrosclerosis, glomerulonefritis, hiperplasia de próstata; trastornos metabólicos, obesidad; infección, incluyendo, aunque sin limitaciones, *Helicobacter pylori* y virus de la gripe fiebre, septicemia, enfermedades pulmonares incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SDRA); enfermedades genéticas del desarrollo tales como síndrome de Noonan, síndrome de Costello, (síndrome faciocutaneoesquelético), síndrome de lentiginosis múltiple, síndrome cardiofaciocutáneo (CFC) y anomalías del síndrome de la cresta neural que causan enfermedades cardiovasculares, esqueléticas, intestinales, de la piel, del cabello y endocrinas.

En un aspecto relacionado, los compuestos de Fórmula III, adicionalmente en los que el compuesto es de fórmula III,

se pueden usar en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por c-Raf-1 seleccionada del grupo que consiste en carcinoma colorrectal, ovárico, pulmonar y de células renales, leucemia mieloide aguda, síndromes mielodisplásicos, angiogénesis tumoral y tumores neuroendocrinos tales como cáncer de tiroides medular, carcinoide, cáncer de pulmón microcítico y feocromocitoma.

5 En un aspecto relacionado, los compuestos de Fórmula III, adicionalmente en los que el compuesto es de fórmula III, se pueden usar en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Fms seleccionada del grupo que consiste en trastornos inmunitarios, incluyendo artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), granulomatosis de Wegener y rechazo de trasplante, enfermedades inflamatorias, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema y aterosclerosis, trastornos metabólicos, incluyendo resistencia a la insulina, hiperglucemia y lipólisis, trastornos de la estructura ósea o mineralización, incluyendo osteoporosis, aumento del riesgo de fractura, hipercalcemia, y metástasis ósea, enfermedades renales, incluyendo nefritis (por ejemplo, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica), necrosis tubular, complicaciones renales asociadas con la diabetes, e hipertrofia y cánceres, incluyendo mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica (LMC), cáncer de mama y cáncer de ovarios.

15 En un aspecto relacionado, los compuestos de Fórmula III, adicionalmente en los que el compuesto es de fórmula III, se pueden usar en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Jnk seleccionada del grupo que consiste en enfermedades metabólicas, incluyendo diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, obesidad y esteatosis hepática; enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis, isquemia (por ejemplo, isquemia cerebrovascular, isquemia hepática), daño por reperfusión, hipertrofia cardíaca; enfermedades renales tales como insuficiencia renal crónica; enfermedades neoplásicas y complicaciones asociadas, incluyendo hipoxia inducida por quimioterapias, tumores de próstata, leucemia mieloide y cánceres del hígado, huesos, la piel, cerebro, páncreas, pulmón, mama, colon, próstata y ovarios; rechazo de trasplante; dolor de origen neuropático o inflamatorio, incluyendo dolor agudo y crónico; enfermedades inflamatorias y autoinmunes, incluyendo degeneración macular relacionada con la edad, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, psoriasis, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, miastenia gravis y esclerosis múltiple e inflamación en otros órganos, incluyendo inflamación del SNC, pancreatitis, nefritis, dermatitis atópica y hepatitis; enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias tales como asma, alergia, bronquitis, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades neurológicas tales como ictus, isquemia cerebrovascular, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, demencia, corea senil, traumatismo cerebral y de la médula espinal, y enfermedad de Huntington.

25 En un aspecto relacionado, los compuestos de Fórmula III, adicionalmente en los que el compuesto es de fórmula III, se pueden usar en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Jnk1 seleccionada del grupo que consiste en diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, obesidad y esteatosis hepática.

35 En un aspecto relacionado, los compuestos de Fórmula III, adicionalmente en los que el compuesto es de fórmula III, se pueden usar en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Jnk, tal como aterosclerosis.

40 En un aspecto relacionado, los compuestos de Fórmula III, adicionalmente en los que el compuesto es de fórmula III, se pueden usar en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Jnk3 seleccionada del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias, incluyendo enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, síndrome intestinal inflamatorio, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, psoriasis y esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias tales como asma, alergia, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, e inflamación en otros órganos, tales como inflamación del SNC, pancreatitis, nefritis, y hepatitis; enfermedades neurológicas tales como ictus, isquemia cerebrovascular, y enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington; y enfermedades neoplásicas, tales como tumores de próstata y leucemia mieloide.

50 En un aspecto relacionado, los compuestos de Fórmula III, adicionalmente en los que el compuesto es de fórmula III, se pueden usar en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Kit seleccionada del grupo que consiste en neoplasias, incluyendo tumores de mastocitos, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de testículos, tumores estromales gastrointestinales (TEGI), glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, carcinomas del tracto genital femenino, sarcomas de origen neuroectodérmico, carcinoma colorrectal, carcinoma *in situ*, neoplasia de células de Schwann asociado con neurofibromatosis, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, mastocitosis, melanoma, y tumores de mastocitos caninos, y enfermedades inflamatorias, incluyendo asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, esclerosis múltiple, síndrome intestinal inflamatorio, rechazo de trasplantes e hipereosinofilia.

60 Los compuestos de fórmula I con actividad cinasa de CI_{50} inferior a $10 \mu M$ como se determina en un ensayo estándar descrito en el presente documento se pueden usar para tratar enfermedades y afecciones mediadas por proteína cinasa relacionadas con las siguientes proteínas cinasas, por ejemplo, sin limitaciones:

- Abl, relacionada con leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia mielógena aguda (LMA);
- 5 Akt1, relacionada con cáncer gástrico, de próstata, colorrectal, de ovarios, pancreático y de mama, glioblastoma y leucemia, así como esquizofrenia y trastornos bipolares, y también se usa en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos;
- Akt2, relacionada con hiperglucemia debido a resistencia periférica a la insulina y producción hepática no suprimible de glucosa, acompañado de hiperinsulinemia compensatoria inadecuada, también relacionada con cáncer de páncreas, ovarios y mama;
- Akt3, relacionada con melanoma, cáncer de próstata y de mama;
- 10 ALK, relacionada con linfomas no Hodgkin, tales como linfoma difuso de células B grandes y linfoma de células B anaplásicas;
- Alk5 relacionada con cánceres pancreáticos y biliares, y linfoma de células T cutáneo;
- B-Raf, relacionada con enfermedades neurológicas tales como ictus isquémico, demencia multiinfarto, lesión cerebral, lesión en la médula espinal, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson; enfermedades neoplásicas incluyendo, aunque sin limitaciones, melanoma, glioma, sarcoma, carcinoma (por ejemplo, de pulmón, de mama, pancreático, renal), linfoma (por ejemplo linfoma histiocítico) y cáncer del tiroides, pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico), hígado, mama, ovario y colon, neurofibromatosis, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral; dolor de origen neuropático o inflamatorio, incluyendo dolor agudo, dolor crónico y migraña; enfermedades cardiovasculares incluyendo insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, trombosis (por ejemplo síndromes de microangiopatía trombótica), aterosclerosis, daño por reperfusión; inflamación incluyendo, aunque sin limitaciones, psoriasis, poliquistosis renal (PKD), artritis y enfermedades y afecciones autoinmunes, artrosis, endometriosis, cicatrización, restenosis vascular, trastornos fibróticos, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino (EII); enfermedades de inmunodeficiencia, rechazo de trasplante de órganos, enfermedad del injerto contra el huésped; enfermedades renales o prostáticas incluyendo nefropatía diabética, nefrosclerosis, glomerulonefritis, hiperplasia de próstata; trastornos metabólicos, obesidad; infección, incluyendo, aunque sin limitaciones, *Helicobacter pylori* y virus de la gripe fiebre, septicemia, enfermedades pulmonares incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SDRA); enfermedades genéticas del desarrollo tales como síndrome de Noonan, síndrome de Costello, (síndrome faciocutáneo esquelético), síndrome de lentiginosis múltiple, síndrome cardiovascuocutáneo (CFC) y anomalías del síndrome de la cresta neural que causan enfermedades cardiovasculares, esqueléticas, intestinales, de la piel, del cabello y endocrinas;
- 15
- 20
- 25
- 30 c-Raf-1, relacionada con carcinoma colorrectal, de ovarios, de pulmón y de células renales, leucemia mieloide aguda, síndromes mielodisplásicos, angiogénesis tumoral y tumores neuroendocrinos, tales como cáncer de tiroides medular, carcinoide, cáncer de pulmón microcítico y feocromocitoma;
- 35 Brk, relacionada con cáncer de mama y de colon, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello;
- Btk, relacionada con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, leucemia linfocítica aguda, enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y enfermedad de Graves, supresión inmunitaria en el trasplante de órganos y sensibilidad a fármacos de células de linaje B;
- Cdk2, relacionada con cáncer de próstata, de mama, colorrectal y de ovarios;
- 40 Cdk24, relacionada con glioblastoma (por ejemplo, glioblastoma multiforme), astrocitoma anaplásico y cáncer de mama;
- Cdk5, relacionada con enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad con cuerpos de Lewy;
- 45 Cdk6, relacionada con glioblastoma multiforme, linfoma no Hodgkin, linfoma de la zona marginal esplénica, linfoma linfoblástico de células T (LLB-T) y leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T);
- CHK1, relacionada con la reparación de daños en el ADN, sensibiliza las células a los agentes quimioterapéuticos;
- Csk, relacionada con los carcinomas de colon y pancreático, y patología autoinmune tales como diabetes de tipo 1, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico;
- 50 EGFR, relacionado con cáncer de mama, colorrectal, de vejiga urinaria, de próstata y de pulmón microcítico, carcinomas de células escamosas de cáncer de cabeza y cuello, cáncer de la cavidad oral y esófago y glioblastoma multiforme;

- EphA1, relacionado con el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, hepatoma y cáncer de pulmón;
- EphA2, relacionada con guía axonal mediada por contacto de rango corto aberrante, cánceres de vejiga urinaria, de mama, de próstata, de colon, de piel, cervical, de ovarios, de páncreas y de pulmón, y melanoma metastásico;
- 5 EphB2, relacionada con trastorno de angiogénesis (por ejemplo, enfermedad de angiogénesis ocular tal como retinopatía), y cáncer (por ejemplo, glioblastoma, cáncer de mama y hepático);
- EphB4, relacionada con cáncer colorrectal (CCR), carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, y tumores de la próstata, de mama, de endometrio y de vejiga urinaria;
- 10 Erk2, relacionada con regulación aberrante de la proliferación, diferenciación, transcripción y del desarrollo y puede ser útil en el tratamiento de la inflamación, por ejemplo inflamación asociada con neuroborreliosis de Lyme y en el tratamiento de cánceres, tal como cáncer gástrico;
- Fak, relacionada con tumores de colon y de mama, y también está relacionada con el carcinoma de células escamosas esofágicas, melanoma, astrocitoma anaplásico, glioblastoma, carcinoma ductal *in situ*, carcinoma de próstata y hepatocelular, y metástasis tumorales, y también puede proporcionar efectos sinérgicos cuando se usa con otros fármacos quimioterapéuticos;
- 15 FGFR1, relacionada con el síndrome mieloproliferativo 8p11;
- FGFR2, relacionada con el síndrome de Crouzone, síndrome de Jackson–Weiss, síndrome de Apert, craneosinostosis, síndrome de Pfeiffer, acrocefalia-sindactilia de tipo V y síndrome de Beare–Stevenson Cutis Gyrata;
- 20 FGFR3, relacionada con angiogénesis, cicatrización de heridas, acondroplasia, craneosinostosis de Muenke, síndrome de Crouzon, acantosis nigricans, displasia tanatofórica, carcinomas de vejiga urinaria y mieloma múltiple;
- FGFR4, relacionada con cáncer de mama, de pulmón, de colon, de tiroides medular, de páncreas, de ovarios, de próstata, de endometrio y de las trompas de Falopio, carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello y leiomiomas;
- 25 Flt1, relacionada con el carcinoma de pulmón no microcítico, carcinoma de próstata y cáncer colorrectal;
- Flt3, relacionada con leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia linfoblástica aguda;
- Flt4, relacionada con linfedema primario;
- 30 Fms, relacionada con trastornos inmunitarios, incluyendo artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), granulomatosis de Wegener, y rechazo de trasplantes, enfermedades inflamatorias, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, y aterosclerosis, trastornos metabólicos, incluyendo resistencia a la insulina, hiperglucemia y lipólisis, trastornos de la estructura ósea o mineralización, incluyendo osteoporosis, aumento del riesgo de fracturas, hipercalcemia y metástasis óseas, enfermedades renales, incluyendo nefritis (por ejemplo, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica), necrosis tubular, complicaciones renales asociadas con la diabetes, e hipertrofia y cánceres, incluyendo mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda,
- 35 leucemia mieloide crónica (LMC), cáncer de mama y cáncer de ovarios;
- Frk, relacionada con leucemia mieloide aguda y diabetes de tipo 1;
- Fyn, relacionada con enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y prevención de metástasis, por ejemplo en el melanoma y el carcinoma de células escamosas;
- 40 GSK3 (Gsk3 α y/o Gsk3 β), relacionada con trastornos del SNC, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, diabetes de tipo II, trastornos bipolares, ictus, cáncer, enfermedad inflamatoria crónica, leucopenia, esquizofrenia, dolor crónico, dolor neuropático y lesión cerebral traumática;
- HCK, relacionada con leucemia mielógena crónica y leucemia linfocítica aguda;
- Her2/ErbB2, relacionada con cáncer de próstata y de mama;
- 45 Her4/ErbB4, relacionada con meduloblastoma de la infancia;
- IGF1R, relacionada con cáncer de próstata, carcinoma hepatocelular;
- IKK beta, relacionada con leucemia de células T, necrosis, resistencia a la insulina y neoplasias malignas; Irak4, relacionada con infecciones bacterianas, síndrome de inmunodeficiencia, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, bronquitis crónica, hipertrofia cardíaca e hipertensión renal;

Itk, relacionada con asma alérgica;

Jak1, relacionada con infección con el virus de la hepatitis C;

5 Jak2, relacionada con trastornos mieloproliferativos, tales como policitemia vera, mielofibrosis, trombocitemia esencial, metaplasia mieloide y leucemias, incluyendo leucemia linfoblástica aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia mielomonocítica juvenil, LMMC, LMC negativa para el cromosoma Filadelfia, leucemia megacariocítica, y leucemia eritroide aguda;

10 Jak3, relacionada con inmunodeficiencia combinada severa ligada al cromosoma X, trastornos mieloproliferativos, rechazo de trasplantes y enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, síndrome del intestino inflamatorio, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, psoriasis y esclerosis múltiple;

15 Jnk (Jnk1, Jnk2, Jnk3) relacionada con enfermedades metabólicas, incluyendo diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, obesidad y esteatosis hepática; enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis, isquemia (por ejemplo, isquemia cerebrovascular, isquemia hepática), daño por reperfusión, hipertrofia cardíaca; enfermedades renales tales como insuficiencia renal crónica; enfermedades neoplásicas y complicaciones asociadas, incluyendo hipoxia inducida por quimioterapias, tumores de próstata, leucemia mieloide y cánceres del hígado, huesos, la piel, cerebro, páncreas, pulmón, mama, colon, próstata y ovarios; rechazo de trasplante; dolor de origen neuropático o inflamatorio, incluyendo dolor agudo y crónico; enfermedades inflamatorias y autoinmunes, incluyendo degeneración macular relacionada con la edad, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, psoriasis, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, miastenia gravis y esclerosis múltiple e inflamación en otros órganos, incluyendo inflamación del SNC, pancreatitis, nefritis, dermatitis atópica y hepatitis; enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias tales como asma, alergia, bronquitis, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades neurológicas tales como ictus, isquemia cerebrovascular, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, demencia, corea senil, traumatismo cerebral y de la médula espinal, y enfermedad de Huntington. Más particularmente, Jnk1 está relacionada con diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, obesidad y esteatosis hepática, Jnk2 está relacionada con aterosclerosis, y Jnk3 está relacionada con enfermedades inflamatorias, incluyendo enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, síndrome intestinal inflamatorio, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, psoriasis y esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias tales como asma, alergia, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, e inflamación en otros órganos, tales como inflamación del SNC, pancreatitis, nefritis, y hepatitis; enfermedades neurológicas tales como ictus, isquemia cerebrovascular y enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington; y enfermedades neoplásicas tales como tumores de próstata y leucemia mieloide;

35 Kdr, relacionada con anti-angiogénesis para el tratamiento del crecimiento de tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de ovarios, de pulmón, de mama, pancreáticos, de próstata, de colon, tumores estromales gastrointestinales, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer epidermoide), metástasis, psoriasis, artritis reumatoide, retinopatía diabética y degeneración macular relacionada con la edad;

40 Kit, relacionada con neoplasias malignas, incluyendo tumores de mastocitos, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de testículos, tumores estromales gastrointestinales (TEGI), glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, carcinomas del tracto genital femenino, sarcomas de origen neuroectodérmico, carcinoma colorrectal, carcinoma *in situ*, neoplasia de células de Schwann asociada con neurofibromatosis, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, mastocitosis, melanoma y tumores de mastocitos caninos, y enfermedades inflamatorias, incluyendo asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, esclerosis múltiple, síndrome del intestino inflamatorio, rechazo de trasplantes e hipereosinofilia;

LCK, relacionada con leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células T, linfopenia, carcinoma renal, carcinoma de colon, inmunodeficiencia combinada severa, esclerosis múltiple, intestino inflamatorio y diabetes de tipo 1;

MAP2K1, relacionada con leucemia mieloide aguda, cáncer de mama, de ovarios y de hígado;

50 MAP2K2, relacionada con cáncer e inflamación;

MAP4K4, relacionada con cáncer y metástasis tumorales, diabetes y síndrome metabólico;

MAPKAPK2, cáncer (por ejemplo, de próstata, de mama), ictus, meningitis y trastornos inflamatorios;

Met, relacionada con cánceres de riñón, de mama, de vejiga urinaria, de pulmón no microcítico, colorrectal y de vejiga urinaria, y carcinoma hepatocelular;

55 Mnk1, relacionada con afecciones asociadas con el shock térmico, privación de nutrientes, tensión oxidativa u

osmótica, e infección de las células de mamífero (por ejemplo, con virus tales como adenovirus (Ad) o el virus de la gripe), y enfermedades autoinmunes;

MLK1, relacionada con enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson y trastornos inflamatorios;

5 p38, relacionada con el síndrome coronario agudo, ictus, aterosclerosis, y enfermedades autoinmunes inflamatorias tales como artritis reumatoide, enfermedad del intestino inflamatorio y enfermedad de Crohn;

10 PDGFR (PDGFRA, PDGFRB), relacionada con el síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, glioma, tumores estromales gastrointestinales (TEGI), leucemia mielomonocítica juvenil, meduloblastoma metastásico, aterogénesis y reestenosis. Más particularmente, PDGFRA relacionada con el síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, glioma, tumores estromales gastrointestinales (TEGI), leucemia mielomonocítica juvenil, meduloblastoma metastásico, aterogénesis y reestenosis, y PDGFRB relacionada con el síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mielomonocítica juvenil y meduloblastoma metastásico;

PDFK1, relacionada con cáncer y diabetes;

15 Pim1, relacionada con cánceres tales como cánceres hematopoyéticas (por ejemplo, leucemias mieloide aguda y linfoide aguda) y cánceres de próstata, y linfomas no Hodgkin;

Pim2, relacionada con linfomas;

Pim3, relacionada con carcinoma hepatocelular;

20 PKC alfa, relacionada con tumores de la hipófisis y disfunción cortical prefrontal tales como distracción, alteración del juicio, impulsividad, y trastorno del pensamiento, también se puede usar para sensibilizar a la quimioterapia en cánceres de mama, de colon y de pulmón no microcítico;

PKC beta, relacionada con retinopatía diabética;

PKC-theta, relacionada con resistencia a la insulina, linfoma de células T;

25 Plk1, relacionada con cánceres (por ejemplo, linfoma del tiroides, linfoma no Hodgkin, cánceres colorrectales, leucemias y melanoma), también útiles como sensibilizador en quimioterapia;

Pyk2, relacionada con inflamación (por ejemplo, osteoporosis, poliquistosis renal, artritis reumatoide y enfermedad intestinal inflamatoria), enfermedad del SNC (por ejemplo, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer), ictus y cánceres (por ejemplo, gliomas, cáncer de mama y cáncer pancreático);

30 Ret, relacionada con cáncer de tiroides, neuroblastoma, carcinoma de tiroides medular familiar (CTMF), neoplasia endocrina múltiple de tipo IIA e IIB (MEN2A, MEN2B), y trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Hirschsprung, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica);

35 ROCK (ROCK-1, ROCK-2), relacionada con cánceres (por ejemplo, cáncer de ovarios, carcinoma hepatocelular, cáncer de páncreas), enfermedad ocular (por ejemplo, glaucoma), hipertrofia cardíaca, perfusión renal mejorada, rechazo de transplantes y síndrome de dificultad respiratoria aguda;

Ron, relacionada con cáncer e inflamación;

Src, relacionada con cáncer y osteoporosis;

Stk6, relacionada con cánceres gástrico, de vejiga urinaria, de mama, de pulmón, del SNC, de ovarios, de riñón, de colon, de próstata, de páncreas y cervical, melanoma, leucemia y neuroblastoma;

40 Syk, relacionada con linfomas (por ejemplo, linfoma de células del manto);

TEC, relacionada con septicemia, shock séptico, inflamación, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, enfermedad del intestino irritable (EII) y colitis ulcerosa;

Tie2 (TEK), relacionada con cáncer, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide) y aterosclerosis;

45 TrkA, relacionada con el dolor (por ejemplo, dolor crónico, dolor neuropático), cáncer, artritis, retinopatía diabética, degeneración macular y psoriasis;

Yes, relacionada con varios cánceres, incluyendo carcinoma de células escamosas esofágico; y

Zap70, relacionada con SIDA, lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, aterosclerosis, rechazo de órganos

o tejidos transplantados, rechazo de aloinjerto, incluyendo rechazo de aloinjerto agudo y crónico, enfermedad del injerto contra el huésped, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis sistémica, dermatitis atópica, dermatitis eczematosa, alopecia e inflamación de la membrana mucosa nasal, incluyendo todas las formas de rinitis.

5 Los aspectos adicionales y las realizaciones serán patentes a partir de la siguiente descripción detallada y a partir de las reivindicaciones.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Tal como se usan en el presente documento, las siguientes definiciones son aplicables a menos que se indique claramente lo contrario.

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

10 "Hidroxilo" o "hidroxi" se refieren al grupo -OH.

"Tiol" se refiere al grupo -SH.

"Alquilo inferior" solo o en combinación significa un radical derivado de alcano que contiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono (a menos que se defina específicamente) que incluye un alquilo de cadena lineal o un alquilo de cadena ramificada. El grupo alquilo de cadena lineal o ramificada está unido en cualquier punto disponible para producir un compuesto estable. En muchas realizaciones, un alquilo inferior es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1-6, 1-4, o 1-2 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo y similares. Un "alquilo inferior sustituido" denota alquilo inferior que está independientemente sustituido, a menos que se indique lo contrario, con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 ó 5, también 1, 2, o 3 sustituyentes, unidos a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, en el que los sustituyentes están seleccionados a partir del grupo que consiste en -F, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^o, -SR^o, -OC(O)R^o, -OC(S)R^o, -C(O)R^o, -C(S)R^o, -C(O)OR^o, -C(S)OR^o, -S(O)R^o, -S(O)₂R^o, -C(O)NHR^o, -C(S)NHR^o, -C(O)NR^o, -C(S)NR^oR^o, -S(O)₂NHR^o, -S(O)₂NR^oR^o, -C(NH)NHR^o, -C(NH)NR^oR^o, -NHC(O)R^o, -NHC(S)R^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(S)R^o, -NHS(O)₂R^o, -NR^oS(O)₂R^o, -NHC(O)NHR^o, -NHC(S)NHR^o, -NR^oC(O)NH₂, -NR^oC(S)NH₂, -NR^oC(O)NHR^o, -NR^oC(S)NHR^o, NHC(O)NR^oR^o, -NHC(S)NR^oR^o, -NR^oC(O)NR^oR^o, -NR^oC(S)NR^oR^o, -NHS(O)₂NHR^o, -NR^oS(O)₂NH₂, -NR^oS(O)₂NHR^o, -NHS(O)₂NR^oR^o, -NR^oS(O)₂NR^oR^o, -NHR^o, -NR^oR^o, -R^e, -R^f y -R^g. Además, las posibles sustituciones incluyen subgrupos de estas sustituciones, tal como se indica en el presente documento, por ejemplo, en la descripción de compuestos de la Fórmula III, unidos a cualquier átomo disponible para producir un control estable. Por ejemplo "alquilo menor fluoro sustituido" denota un grupo alquilo menor sustituido con uno o más átomos de fluoro, tales como perfluoroalquilo, donde preferentemente el alquilo inferior está sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de fluoro, también con 1, 2, o 3 átomos de fluoro. Mientras que se entiende que las sustituciones se acoplan a cualquier átomo disponible produciendo un compuesto estable, cuando el alquilo opcionalmente sustituido es un grupo R de un resto tal como -OR (por ejemplo alcoxi), -SR (por ejemplo tioalquilo), -NHR (por ejemplo alquilamino), -C(O)NHR y similares, la sustitución del grupo R alquilo es tal que la sustitución del carbono de alquilo unido a cualquiera de O, S o N del resto (salvo donde N es un anillo heteroarílico) excluye sustituyentes que puedan dar como resultado cualquiera de O, S, o N del sustituyente (salvo donde N es un anillo heteroarílico) que están unidos al carbono de alquilo unido a cualquiera de O, S, o N del resto. "Alquilo C₂₋₆" denota alquilo inferior que contiene 2-6 átomos de carbono. Un "alquilo C₂₋₆ sustituido" denota opcionalmente alquilo inferior sustituido que contiene 2-6 átomos de carbono. Un "metilo sustituido" denota metilo que está sustituido independientemente, a menos que se indique lo contrario, con 1, 2, o 3 sustituyentes, en el que los sustituyentes están seleccionados de acuerdo con alquilo inferior opcionalmente sustituido.

"Alquilenilo C₁₋₃" se refiere a un radical derivado de alcano divalente que contiene 1-3 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, de la que se toman dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o de átomos de carbono diferentes. Alquilenilo C₁₋₃ incluye metilen-CH₂-, etilen-CH₂CH₂-, propilen-CH₂CH₂CH₂- e isopropilen-CH(CH₃)CH₂- o -CH₂CH(CH₃)-. Alquilenilo C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes indica alquilenilo C₁₋₃ que está sustituido de forma independiente con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 o 5, también 1, 2, o 3 sustituyentes como está indicado, unidos a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable.

"Alquenilo inferior" solo o en combinación quiere decir un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 2-6 átomos de carbono (a menos que se defina específicamente) y al menos un, preferentemente 1-3, más preferentemente 1-2, lo más preferentemente uno, doble enlace carbono-carbono. Los dobles enlaces carbono-carbono pueden bien estar contenidos dentro de una cadena lineal o bien estar contenidos dentro de una parte ramificada. Ejemplos de grupos alquenilo inferiores incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo y similares. Un "alquenilo inferior sustituido" denota alquenilo inferior que está sustituido por sí mismo, a menos que se indique lo contrario, con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 o 5, también 1, 2, o 3 sustituyentes, unido a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en -F, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, OR^o, -SR^o, -OC(O)R^o, -OC(S)R^o, -C(O)R^o, -C(S)R^o, -

$C(O)OR^o$, $-C(S)OR^o$, $-S(O)R^o$, $-S(O)_2R^o$, $-C(O)NHR^o$, $-C(S)NHR^o$, $-C(O)NR^oR^o$, $-C(S)NR^oR^o$, $-S(O)_2NHR^o$, $-S(O)_2NR^oR^o$, $-C(NH)NHR^o$, $-C(NH)NR^oR^o$, $-NHC(O)R^o$, $-NHC(S)R^o$, $-NR^oC(O)R^o$, $-NR^oC(S)R^o$, $-NHS(O)_2R^o$, $-NR^oS(O)_2R^o$, $-NHC(O)NHR^o$, $-NHC(S)NHR^o$, $-NR^oC(O)NH_2$, $-NR^oC(S)NH_2$, $-NR^oC(O)NHR^o$, $-NR^oC(S)NHR^o$, $-NHC(O)NR^oR^o$, $-NHC(S)NR^oR^o$, $-NR^oC(O)NR^oR^o$, $-NR^oC(S)NR^oR^o$, $-NHS(O)_2NHR^o$, $-NR^oS(O)_2NH_2$, $NR^oS(O)_2NHR^o$, $-NHS(O)_2NR^oR^o$, $-NR^oS(O)_2NR^o$, $-NHR^o$, $-NR^oR^o$, $-R^d$, $-R^f$ y $-R^g$. Adicionalmente, las sustituciones posibles incluyen subgrupos de estas sustituciones, tales como se indican en el presente documento, por ejemplo, en la descripción de los compuestos de Fórmula III, unidos en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable. Por ejemplo "alquenilo inferior fluoro sustituido" denota un grupo alquenilo inferior sustituido con uno o más átomos de fluoro, donde preferentemente el alquenilo inferior está sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de fluoro, también 1, 2, o 3 átomos de fluoro. Aunque se entiende que las sustituciones están unidas en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, la sustitución de grupos alquenilo es tal que $-F$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NH)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$, $-S-$, o N (salvo donde N es un átomo de anillo heteroarílico), no están unidos a un carbono de alqueno de los mismos. Adicionalmente, donde alquenilo es un sustituyente de otro resto de un grupo R de un resto tal como $-OR$, $-NHR$, $-C(O)R$, y similares, la sustitución del resto es tal que cualquier $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$, $-S-$, o N del mismo (salvo donde N es un anillo heteroarílico) no están unidos a un átomo de carbono del sustituyente alquenilo o del grupo R. Adicionalmente, donde alquenilo es un sustituyente de otro resto o un R grupo de un resto tal como $-OR$, $-NHR$, $-C(O)NHR$ y similares, la sustitución del grupo R alquenilo es tal que sustitución del carbono de alquenilo unido a cualquier O, S, o N del resto (salvo donde N es un anillo heteroarílico) excluye sustituyentes que darían como resultado que cualquier O, S, o N del sustituyente (salvo donde N es un anillo heteroarílico) se una al carbono de alquenilo unido a cualquier O, S, o N del resto. Un "carbono de alquenilo" hace referencia a cualquier carbono dentro de un grupo alquenilo, sea saturado o parte del doble enlace carbono carbono. Un "carbono de alqueno" hace referencia a un carbono dentro de un grupo alquenilo que es parte del doble enlace carbono carbono.

"Alquinilo inferior" solo o en combinación significa un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 2-6 átomos de carbono (a menos que se defina específicamente) que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono, preferentemente uno. Ejemplos de radicales alquinilo incluyen etinilo, propinilo, butinilo, octinilo y similares. Un "alquinilo inferior sustituido" denota alquinilo inferior que está sustituido independientemente, a menos que se indique lo contrario, con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 ó 5, también 1, 2, o 3 sustituyentes, unidos a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en $-F$, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(S)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-OR^o$, $-SR^o$, $-OC(O)R^o$, $-OC(S)R^o$, $-C(O)R^o$, $-C(S)R^o$, $-C(O)OR^o$, $-C(S)OR^o$, $-S(O)R^o$, $-S(O)_2R^o$, $-C(O)NHR^o$, $-C(S)NHR^o$, $-C(O)NR^oR^o$, $-C(S)NR^oR^o$, $-S(O)_2NHR^o$, $-S(O)_2NR^oR^o$, $-C(NH)NHR^o$, $-C(NH)NR^oR^o$, $-NHC(O)R^o$, $-NHC(S)R^o$, $-NR^oC(O)R^o$, $-NR^oC(S)R^o$, $-NHS(O)_2R^o$, $-NR^oS(O)_2R^o$, $-NHC(O)NHR^o$, $-NHC(S)NHR^o$, $-NR^oC(O)NH_2$, $-NR^oC(S)NH_2$, $-NR^oC(O)NHR^o$, $-NR^oC(S)NHR^o$, $-NHC(O)NR^oR^o$, $-NHC(S)NR^oR^o$, $-NR^oC(O)NR^oR^o$, $-NR^oC(S)NR^oR^o$, $-NHS(O)_2NHR^o$, $-NR^oS(O)_2NH_2$, $-NR^oS(O)_2NHR^o$, $-NHS(O)_2NR^oR^o$, $-NR^oS(O)_2NR^oR^o$, $-NHR^o$, $-NR^oR^o$, $-R^d$, $-R^e$ y $-R^g$. Adicionalmente, las sustituciones posibles incluyen subgrupos de estas sustituciones, tales como se indican en el presente documento, por ejemplo, en la descripción de los compuestos de Fórmula III, unidos en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, por ejemplo "alquinilo menor fluoro sustituido" denota un grupo alquinilo sustituido con uno o más átomos de fluoro, donde preferentemente el alquinilo inferior está sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de fluoro, también 1, 2, o 3 átomos de fluoro. Aunque se entiende que las sustituciones están unidas en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, la sustitución de grupos alquenilo es tal que $-F$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NH)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$, $-S-$, o N (salvo donde N es un átomo de anillo heteroarílico), no están unidos a un carbono de alquino de los mismos. Adicionalmente, donde alquinilo es un sustituyente de otro resto o un grupo R de un resto tal como $-OR$, $-NHR$, $-C(O)R$ y similares, la sustitución del resto es tal que cualquier $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$, $-S-$, o N del mismo (salvo donde N es un átomo de anillo heteroarílico) no están unidos a un átomo de carbono del sustituyente alquinilo o del grupo R. Adicionalmente, donde alquinilo es un sustituyente de otro resto o un R grupo de un resto tal como $-OR$, $-NHR$, $-C(O)NHR$ y similares, la sustitución del grupo R alquinilo es tal que sustitución del carbono de alquinilo unido a cualquier O, S, o N del resto (salvo donde N es un anillo heteroarílico) excluye sustituyentes que darían como resultado que cualquier O, S, o N del sustituyente (salvo donde N es un anillo heteroarílico) esté unido al carbono de alquenilo unido a cualquier O, S, o N del resto. Un "carbono de alquinilo" hace referencia a cualquier carbono dentro de un grupo alquinilo, sea saturado o parte del triple enlace carbono carbono. Un "carbono de alquino" hace referencia a un carbono dentro de un grupo alquinilo que es parte de un triple enlace carbono-carbono.

"Cicloalquilo" hace referencia a sistemas de anillos saturados o insaturados, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos no aromáticos de 3-10, también 3-8, más preferentemente 3-6, miembros de anillo por anillo, tales como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo y similares. Un "cicloalquilo sustituido" es un cicloalquilo que está independientemente sustituido, a menos que se indique otra cosa, con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 ó 5, también 1, 2, o 3 sustituyentes, unidos en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(S)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-OR^o$, $-SR^o$, $-OC(O)R^o$, $-OC(S)R^o$, $-C(O)R^o$, $-C(S)R^o$, $-C(O)OR^o$, $-C(S)OR^o$, $-S(O)R^o$, $-S(O)_2R^o$, $-C(O)NHR^o$, $-C(S)NHR^o$, $-C(O)NR^oR^o$, $-C(S)NR^oR^o$, $-S(O)_2NHR^o$, $-S(O)_2NR^oR^o$, $-C(NH)MHR^o$, $-C(NH)NR^oR^o$, $-NHC(O)R^o$, $-NHC(S)R^o$, $-NR^oC(O)R^o$, $-NR^oC(S)R^o$, $-NHS(O)_2R^o$, $-NR^oS(O)_2R^o$, $-NHC(O)NHR^o$, $-NHC(S)NHR^o$, $-NR^oC(O)NH_2$, $-NR^oC(S)NH_2$,

$-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{NHR}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{NHR}^\circ$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^\circ$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{NHR}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{R}^d$, $-\text{R}^c$, $-\text{R}^f$ y $-\text{R}^g$.

5 "Heterocicloalquilo" hace referencia a un grupo cicloalquilo no aromático saturado o insaturado que tiene desde 5 hasta 10 átomos en los que a partir de 1 a 3 átomos de carbono en el anillo se reemplazan por heteroátomos de O, S o N y están opcionalmente condensados con benzo o heteroarilo de 5-6 miembros de anillo. Heterocicloalquilo también se desea para incluir S o N oxidados tales como sulfinilo, sulfonilo y N-óxido de un nitrógeno de anillo terciario. Heterocicloalquilo también se desea para incluir compuestos en los que un carbono de anillo puede estar oxosustituido, es decir el carbono de anillo es un grupo carbonilo tal como lactonas y lactamas. El punto de unión del anillo heterocicloalquilo es un átomo de carbono o de nitrógeno tal que se retiene un anillo estable. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, morfolino, tetrahidrofuranilo, dihidropiridinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperolidonilo, piperazinilo, dihidrobenzofurilo y dihidroindolilo. Un "heterocicloalquilo sustituido" es un heterocicloalquilo que está independientemente sustituido, a menos que se indique otra cosa, con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 ó 5, también 1, 2, o 3 sustituyentes, unidos a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, en el que los sustituyentes están seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{OR}^\circ$, $-\text{SR}^\circ$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^\circ$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^\circ$, $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^\circ$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^\circ$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^\circ$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^\circ$, $\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{NHR}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{NHR}^\circ$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^\circ$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, NHR° , $-\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{R}^d$, $-\text{R}^e$, $-\text{R}^f$ y $-\text{R}^g$.

25 "Arilo" solo o en combinación hace referencia a un sistema de anillos monocíclicos o bicíclicos que contiene hidrocarburos aromáticos tales como fenilo o naftilo, que pueden estar condensados opcionalmente con un cicloalquilo o preferentemente 5-7, más preferentemente 5-6, miembros de anillo. "Arieno" es un arilo divalente. Un "arilo sustituido" es un arilo que está sustituido independientemente, a menos que se indique lo contrario, con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, también 1, 2, o 3 sustituyentes, unidos a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{OR}^\circ$, $-\text{SR}^\circ$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^\circ$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^\circ$, $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^\circ$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^\circ$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^\circ$, $\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^\circ$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^\circ$, $-\text{R}^\circ\text{CC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{NHR}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{NHR}^\circ$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NTR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^\circ$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{NHR}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{R}^d$, $-\text{R}^c$, $-\text{R}^f$ y $-\text{R}^g$. Un "arileno sustituido" es un arilo sustituido divalente.

40 "Heteroarilo" solo o en combinación hace referencia a una estructura de anillo aromático monocíclico que contiene 5 ó 6 átomos de anillo, o un grupo aromático bicíclico que tiene 8 a 10 átomos, que contiene uno o más, preferentemente 1-4, más preferentemente 1-3, incluso más preferentemente 1-2, heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, S y N. Heteroarilo se desea también para incluir S o N oxidados, tales como sulfinilo, sulfonilo y N-óxido de un nitrógeno de anillo terciario. Un átomo de carbono o nitrógeno es el punto de unión de la estructura de anillo heteroarílico de tal forma que se produce un compuesto estable. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinaoxalilo, indolizínilo, benzo[b]tienilo, quinazolinilo, purinilo, indolilo, quinolinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, isoxazolilo, oxatiadiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, triazolilo, furanilo, benzofurilo e indolilo. "Heteroarilo conteniendo nitrógeno" hace referencia a heteroarilo en el que cualesquiera heteroátomos son N. "Heteroarileno" es un heteroarilo divalente. Un "heteroarilo sustituido" es un heteroarilo que está independientemente sustituido, a menos que se indique lo contrario, con uno o más preferentemente 1, 2, 3, 4 ó 5, también 1, 2, o 3 sustituyentes, unidos a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, en el que los sustituyentes están seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{OR}^\circ$, $-\text{SR}^\circ$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^\circ$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^\circ$, $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^\circ$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^\circ$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^\circ$, $\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^\circ$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{NHR}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{NHR}^\circ$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{MR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^\circ$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{NHR}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$, $-\text{R}^d$, $-\text{R}^c$, $-\text{R}^f$ y $-\text{R}^g$. "Heteroarileno sustituido" es un heteroarilo sustituido divalente.

Las variables R° , R^p , R^c , R^d , R^e , R^f y R^g como se usan en la descripción de sustituyentes opcionales para alquilo, alquenilo, alquínilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo se definen como sigue:

60 cada R° , R^p y R^c están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en R^d , R^e , R^f y R^g , o R^p y R^c se combinan con el nitrógeno al que están unidas para formar un heterocicloalquilo de 5-7 miembros o un heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros, en el que el heterocicloalquilo de 5-7 miembros o el

heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 ó 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 ó 5, también 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, -CN, -OH, -NH₂, -OR^u, -SR^u, -NHR^u, -NR^uR^u, -R^x y -R^y;

5 cada R^d es independientemente alquilo inferior, en el que alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente, 1, 2, 3, 4 ó 5, también 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^k, -SR^k, -OC(O)R^k, -OC(S)R^k, -C(O)R^k, -C(S)R^k, -C(O)OR^k, -C(S)OR^k, -S(O)R^k, -S(O)₂R^k, -C(O)NHR^k, -C(S)NHR^k, -C(O)NR^kR^k, -C(S)NR^kR^k, -S(O)₂NHR^k, -S(O)₂NR^kR^k, -C(NH)NHR^k, -CWN^mRⁿ, -NHC(O)R^k, NHC(S)R^k, -NR^kC(O)R^k, -NR^kC(S)R^k, -NHS(O)₂R^k, -NR^kS(O)₂R^k, NHC(O)NHR^k, -NHC(S)NHR^k, -NR^kC(O)NH₂, -NR^kC(S)NH₂, -NR^kC(O)NHR^k, -NR^kC(S)NHR^k, NHC(O)NR^kR^k, NHC(S)NR^kR^k, NR^kC(O)NR^kR^k, NR^kC(S)NR^kR^k, -NHS(O)₂NHR^k, -NR^kS(O)₂NH₂, -NR^kS(O)₂NHR^k, -NHS(O)₂NR^kR^k, -NR^kS(O)₂NR^kR^k, -NHR^k, -NR^kR^k, -Rⁱ y R^j;

15 cada R^e es independientemente alqueno inferior, en el que el alqueno inferior está opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 ó 5, también 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en fluoro, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^k, -SR^k, -OC(O)R^k, -OC(S)R^k, -C(O)R^k, -C(S)R^k, -C(O)OR^k, -C(S)OR^k, -S(O)R^k, -S(O)₂R^k, -C(O)NHR^k, -C(S)NHR^k, -C(O)NR^kR^k, -C(S)NR^kR^k, -S(O)₂NHR^k, -S(O)₂NR^kR^k, -C(NH)NHR^k, -C(NH)NR^mRⁿ, -NHC(O)R^k, -NHC(S)R^k, -NR^kC(O)R^k, -NR^kC(S)R^k, -NHS(O)₂R^k, -NR^kS(O)₂R^k, -NHC(O)NHR^k, -NHC(S)NHR^k, -NR^kC(O)NH₂, -NR^kC(S)NH₂, -NR^kC(O)NHR^k, -NR^kC(S)NHR^k, -NHC(O)NR^kR^k, -NHC(S)NR^kR^k, -NR^kC(O)NR^kR^k, -NR^kC(S)NR^kR^k, -NHS(O)₂NHR^k, -NR^kS(O)₂NH₂, -NR^kS(O)₂NHR^k, -NHS(O)₂NR^kR^k, -NR^kS(O)₂NR^kR^k, -MHR^k, -NR^kR^k, -R^h y -Rⁱ;

20 cada R^f es independientemente alquino inferior, en el que el alquino inferior está opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 ó 5, también 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, -OH, NH₂, NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^k, -SR^k, -OC(O)R^k, -OC(S)R^k, -C(O)R^k, -C(S)R^k, -C(O)OR^k, -C(S)OR^k, -S(O)R^k, -S(O)₂R^k, -C(O)NHR^k, -C(S)NHR^k, -C(O)NR^kR^k, -C(S)NR^kR^k, -S(O)₂NHR^k, -S(O)₂NR^kR^k, -C(NH)NHR^k, -C(NH)NR^mRⁿ, -NHC(O)R^k, -NHC(S)R^k, -NR^kC(O)R^k, -NR^kC(S)R^k, -NHS(O)₂R^k, -NR^kS(O)₂R^k, -NHC(O)NHR^k, -NHC(S)NHR^k, -NR^kC(O)NH₂, -NR^kC(S)NH₂, -NR^kC(O)NHR^k, -NR^kC(S)NHR^k, -NHC(O)NR^kR^k, -NHC(S)NR^kR^k, -NR^kC(O)NR^kR^k, -NR^kC(S)NR^kR^k, -NHS(O)₂NHR^k, -NR^kS(O)₂NH₂, -NR^kS(O)₂NHR^k, -NHS(O)₂NR^kR^k, -NR^kS(O)₂NR^kR^k, -NHR^k, -NR^kR^k, -R^h y -Rⁱ;

25 cada R^g está independientemente seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 ó 5, también 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^k, -SR^k, -OC(O)R^k, -OC(S)R^k, -C(O)R^k, -C(S)R^k, -C(O)OR^k, -C(S)OR^k, -S(O)R^k, -S(O)₂R^k, -C(O)NHR^k, -C(S)NHR^k, -C(O)NR^kR^k, -C(S)NR^kR^k, -S(O)₂NHR^k, -S(O)₂NR^kR^k, -C(NH)NHR^k, -C(NH)NR^mRⁿ, -NHC(O)R^k, -NHC(S)R^k, -NR^kC(O)R^k, -NR^kC(S)R^k, -NHS(O)₂R^k, -NR^kS(O)₂R^k, -NHC(O)NHR^k, -NHC(S)NHR^k, -NR^kC(O)NH₂, -NR^kC(S)NH₂, -NR^kC(O)NHR^k, -NR^kC(S)NHR^k, -NHC(O)NR^kR^k, -NHC(S)NR^kR^k, -NR^kC(O)NR^kR^k, -NR^kC(S)NR^kR^k, -NHS(O)₂NHR^k, -NR^kS(O)₂NH₂, -NR^kS(O)₂NHR^k, -NHS(O)₂NR^kR^k, -NR^kS(O)₂NR^kR^k, -NHR^k, -NR^kR^k, -R^h, -Rⁱ y -R^j;

30 en los que R^k, R^m y Rⁿ cada vez que aparecen están independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^h, Rⁱ y R^j, o R^m y Rⁿ combinan con el nitrógeno al que están unidas formando un heterocicloalquilo de 5-7 miembros o un heteroarilo conteniendo nitrógeno de 5 a 7 miembros, en el que el heterocicloalquilo de 5-7 miembros o el heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 ó 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 ó 5, también 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, -CN, -OH, -NH₂, OR^u, -SR^u, -NHR^u, -NR^uR^u, -R^x y -R^y;

35 en los que cada R^h es independientemente alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 ó 5, también 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados desde el grupo que consiste en fluoro, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^f, -SR^f, -OC(O)R^f, -OC(S)R^f, -C(O)R^f, -C(S)R^f, -C(O)OR^f, -C(S)OR^f, -S(O)R^f, -S(O)₂R^f, -C(O)NHR^f, -C(S)NHR^f, -C(O)NR^fR^f, -C(S)NR^fR^f, -S(O)₂NHR^f, -S(O)₂NR^fR^f, -C(NH)NHR^f, -C(NH)NR^sR^t, -NHC(O)R^f, -NHC(S)R^f, -NR^fC(O)R^f, -NR^fC(S)R^f, -NHS(O)₂R^f, -NR^fS(O)₂R^f, -NHC(O)NHR^f, -NHC(S)NHR^f, -NR^fC(O)NH₂, -NR^fC(S)NH₂, -NR^fC(O)NHR^f, -NR^fC(S)NHR^f, -NHC(O)NR^fR^f, -NHC(S)NR^fR^f, -NR^fC(O)NR^fR^f, -NR^fC(S)NR^fR^f, -NHS(O)₂NHR^f, -NR^fS(O)₂NH₂, -NR^fS(O)₂NHR^f, -NHS(O)₂NR^fR^f, -NR^fS(O)₂NR^fR^f, -NHR^f, -NR^fR^f, -Rⁱ y -R^j;

55 en los que cada Rⁱ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en alqueno inferior y alquino inferior, en el que alqueno inferior o alquino inferior están opcionalmente sustituidos con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 ó 5, también 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^f, -SR^f, -OC(O)R^f, -OC(S)R^f, -C(O)R^f, -C(S)R^f, -C(O)OR^f, -C(S)OR^f, -S(O)R^f, -S(O)₂R^f, -C(O)NHR^f, -C(S)NHR^f, -C(O)NR^fR^f, -C(S)NR^fR^f, -S(O)₂NHR^f, -S(O)₂NR^fR^f, -C(NH)NHR^f, -C(NH)NR^sR^t, -NHC(O)R^f, NHC(S)R^f, -

fluoro, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

en los que cada R^y está seleccionado a partir del grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 o 5, también 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino.

En algunas realizaciones, todas las apariciones de alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, o alquino inferior opcionalmente sustituido están opcionalmente sustituidas con uno o más, también 1, 2 ó 3 grupos o sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, -NO₂, -CN, -OR^{1a}, -SR^{1a}, -NR^{1a}R^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(S)R^{1a}, -C(O)R^{1a}, -C(S)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(S)OR^{1a}, -C(O)NR^{1a}R^{1a}, -C(S)NR^{1a}R^{1a}, -S(O)₂NR^{1a}R^{1a}, -C(NH)NR^{1a}R^{1a}, -NR^{1a}C(O)R^{1a}, -NR^{1a}C(S)R^{1a}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1a}, -NR^{1a}C(O)NR^{1a}R^{1a}, -NR^{1a}C(S)NR^{1a}R^{1a}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1a}R^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más, también 1, 2 ó 3 grupos o sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, -CN, -OR^{1a}, -SR^{1a}, NR^{1a}R^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(S)R^{1a}, -C(O)R^{1a}, -C(S)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(S)OR^{1a}, -C(O)NR^{1a}R^{1a}, -C(S)NR^{1a}R^{1a}, -S(O)₂NR^{1a}R^{1a}, -C(NH)NR^{1a}R^{1a}, -NR^{1a}C(O)R^{1a}, -NR^{1a}C(S)R^{1a}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1a}, -NR^{1a}C(O)NR^{1a}BR^{1a}, -NR^{1b}C(S)NR^{1a}R^{1a}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1a}R^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -R^{1b} y alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más, también 1, 2 ó 3 grupos o sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con fluoro, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y -R^{1b} y todas las apariciones de cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arileno opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarileno opcionalmente sustituido, o heteroarilo conteniendo nitrógeno de 5 ó 7 miembros opcionalmente sustituido están opcionalmente sustituidos con uno o más, también 1, 2, o 3 grupos o sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, -CN, -OR^{1a}, -SR^{1a}, -NR^{1a}R^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(S)R^{1a}, -C(O)R^{1a}, -C(S)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(S)OR^{1a}, -C(O)NR^{1a}R^{1a}, -C(S)NR^{1a}R^{1a}, -S(O)₂NR^{1a}R^{1a}, -C(NH)NR^{1a}R^{1a}, -NR^{1a}C(O)R^{1a}, -NR^{1a}C(S)R^{1a}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1a}, -NR^{1a}C(O)NR^{1a}R^{1a}, -NR^{1a}C(S)NR^{1a}R^{1a}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1a}R^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -R^{1b} y alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más, también 1, 2 ó 3 grupos o sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y -R^{1b}, en el que R^{1a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, con la condición de que, sin embargo, el nitrógeno no esté unido a cualquiera de C(S), C(O), S(O), o S(O)₂ de -OC(O)R^{1a}, -OC(S)R^{1a}, -C(O)R^{1a}, -C(S)R^{1a}, -NTR^{1a}C(O)R^{1a}, -NR^{1a}C(S)R^{1a}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1a}, -S(O)R^{1a}, o -S(O)₂R^{1a}, -R^{1b}, y alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más, también 1, 2 ó 3 grupos o sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, -OH, NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior fluoro sustituido, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, y -R^{1b}, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de alquilo unido a O, S, o N de -OR^{1a}, -SR^{1a}, -NR^{1a}R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(S)OR^{1a}, -C(O)NR^{1a}R^{1a}, -C(S)NR^{1a}R^{1a}, -S(O)₂NR^{1a}R^{1a}, -C(NH)NR^{1a}R^{1a}, -NR^{1a}C(O)R^{1a}, -NR^{1a}C(S)R^{1a}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1a}, -NR^{1a}C(O)NR^{1a}R^{1a}, -NR^{1a}C(S)NR^{1a}R^{1a}, o -NR^{1a}S(O)₂NR^{1a}R^{1a}, sea fluoro o -R^{1b} y en el que -R^{1b} está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo arilo y heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más, también 1, 2 ó 3 grupos o sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino.

En algunas realizaciones, todas las apariciones de todas las apariciones de alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, o alquino inferior opcionalmente sustituido están opcionalmente sustituidos con uno o más, también 1, 2 ó 3 grupos o sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, -CN, -OR^{1a}, -SR^{1a}, -NR^{1a}R^{1a}, -C(O)R^{1a}, -C(S)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1a}R^{1a}, -C(S)NR^{1a}R^{1a}, -S(O)₂NR^{1a}R^{1a}, -NR^{1a}C(O)R^{1a}, -NR^{1a}C(S)R^{1a}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más, también 1, 2 ó 3 grupos o sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, -OR^{1a}, -SR^{1a}, -NR^{1a}R^{1a}, -C(O)R^{1a}, -C(S)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1a}R^{1a}, -C(S)NR^{1a}R^{1a}, -S(O)₂NR^{1a}R^{1a}, -NR^{1a}C(O)R^{1a}, -NR^{1a}C(S)R^{1a}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -R^{1b} y alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más, también 1, 2 ó 3 grupos o sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y -R^{1b} y todas las apariciones de cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arileno opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarileno opcionalmente sustituido, o heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido están opcionalmente sustituidas con uno o más, también 1, 2 o 3 grupos o sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, -OR^{1a}, -SR^{1a}, -NR^{1a}R^{1a}, -C(O)R^{1a}, -C(S)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1a}R^{1a}, -C(S)NR^{1a}R^{1a}, -S(O)₂NR^{1a}R^{1a}, -NR^{1a}C(O)R^{1a}, -NR^{1a}C(S)R^{1a}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -R^{1b} y alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más, también 1, 2 ó 3 grupos o sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, -OH, -NH₂,

alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y $-R^{1b}$, en los que R^{1a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, con la condición de que, sin embargo, el hidrógeno no esté unido a ninguno de C(S), C(O), S(O), o S(O)₂ de $-C(O)R^{1a}$, $-C(S)R^{1a}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1a}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1a}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, o $-S(O)_2R^{1a}$, $-R^{1b}$ y alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más, también 1, 2 ó 3 grupos o sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, -OH, NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y $-R^{1b}$, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de alquilo unido a O, S, o N de $-OR^{1a}$, $-SR^{1a}$, $-NR^{1a}R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1a}R^{1a}$, $-C(S)NR^{1a}R^{1a}$, $-S(O)_2NR^{1a}R^{1a}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1a}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1a}$, o $-NR^{1a}S(O)_2R^{1a}$, sea fluoro o $-R^{1b}$ y en los que $-R^{1b}$ está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en los que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más, también 1, 2 ó 3 grupos o sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino.

"Alcoxi inferior" denota el grupo $-OR^z$, donde R^z es alquilo inferior. "Alcoxi inferior sustituido" denota alcoxi inferior en el que R^z es alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes como se indica en el presente documento, por ejemplo, en la descripción de compuestos de Fórmula III, incluyendo descripciones de cicloalquilo sustituido, cicloheteroarilo, arilo y heteroarilo, unidos a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable. Preferentemente, la sustitución de alcoxi inferior es con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes, también 1, 2, o 3 sustituyentes. Por ejemplo "alcoxi inferior sustituido con fluoro" denota alcoxi en el que el alquilo inferior está sustituido con uno o más átomos de fluoro, donde preferentemente el alcoxi inferior está sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de fluoro, también 1, 2, o 3 átomos de fluoro. Mientras que se entiende que las sustituciones en alcoxi están unidas en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, la sustitución de alcoxi es tal que O, S, o N (salvo donde N es un átomo de anillo heteroarílico), no están unidos al carbono de alquilo unido al O de alcoxi. Adicionalmente, donde alcoxi se describe como un sustituyente de otro resto, el oxígeno de alcoxi no está unido a un O, S, o N del otro resto (salvo donde N es un átomo de anillo heteroarílico), o a un carbono de alqueno o alquino del otro resto.

"Alquiltio inferior" designa el grupo $-SR^{aa}$, donde R^{aa} es alquilo inferior. "Alquiltio inferior sustituido" denota alquiltio menor en el que R^{aa} es alquilo menor sustituido con uno o más sustituyentes como se indica en el presente documento, por ejemplo, en la descripción de compuestos de Fórmula 11I, incluyendo descripciones de cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo, unido a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable. Preferentemente, la sustitución de alquiltio inferior es con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes, también 1, 2, o 3 sustituyentes. Por ejemplo "alquiltio sustituido con fluoro" denota alquiltio inferior en el que el alquilo inferior está sustituido con uno o más átomos de fluoro, donde preferentemente el alquiltio inferior está sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de fluoro, también 1, 2, o 3 átomos de fluoro. Mientras que se entiende que las sustituciones en alquiltio están unidas en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, la sustitución de alquiltio es tal que O, S, o N (salvo donde N es un átomo de anillo heteroarílico), no están unidos al carbono unido al S de alquiltio. Adicionalmente, donde alquiltio se describe como un sustituyente de otro resto, el azufre de alquiltio no está unido a un O, S, o N de otro resto (salvo donde N es un átomo de anillo heteroarílico), o a un carbono de alqueno o alquino del otro resto.

"Amino" o "amina" denotan el grupo $-NH_2$. "Monoalquilamino" denota el grupo $-NHR^{bb}$ donde R^{bb} es alquilo inferior. "Dialquilamino" denota el grupo $-NR^{bb}R^{cc}$, donde R^{bb} y R^{cc} son independientemente alquilo inferior. "Cicloalquilamino" denota el grupo $-NR^{dd}R^{ee}$, donde R^{dd} y R^{ee} combinan con nitrógeno para formar un heterocicloalquilo de 5-7 átomos de carbono, donde el heterocicloalquilo puede contener un heteroátomo adicional dentro del anillo, tal como O, N, o S y también puede estar adicionalmente sustituido con alquilo inferior. Ejemplos de heterocicloalquilo de 5-7 miembros incluyen, pero no se limitan a, piperidina, piperazina, 4-metilpiperazina, morfolina y tiomorfolina. Mientras se entiende que cuando monoalquilamino, dialquilamino, o cicloalquilamino son sustituyentes sobre otros restos que están unidos a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, el nitrógeno de monoalquilamino, dialquilamino, o cicloalquilamino como sustituyentes no se une a un átomo de carbono que esté unido a un O, S, o N del otro resto.

Un "grupo protector de nitrógeno" es un grupo químico unido covalentemente a un átomo de nitrógeno de un compuesto que se usa para proteger el nitrógeno de la reacción durante una etapa de síntesis. El grupo protector de nitrógeno puede añadirse a un compuesto y retirarse en una etapa posterior por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Los grupos protectores de nitrógeno incluyen, sin limitación, carbamatos, amidas, derivados de N-sulfonilo, grupos de fórmula $-C(O)OR$, en los que R es, por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, $CH_2=CHCH_2-$ y similares, grupos de la fórmula $-C(O)R'$, en los que R' es, por ejemplo, metilo, fenilo, trifluorometilo y similares, grupos de la fórmula $-SO_2R$, en los que R es, por ejemplo, toliilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-ilo, 2,3,6-trimetil-4-metoxifenilo y similares y grupos que contienen silanilo, tales como 2-trimetilsililetoximetilo, t-butildimetilsililo, triisopropilsililo y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados se pueden encontrar en textos tales como T. W. Greene & P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" se refiere a una formulación adecuada para administración a un sujeto animal deseado para propósitos terapéuticos que contiene al menos un compuesto

farmacéuticamente activo y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

El término "farmacéuticamente aceptable" indica que el material indicado no tiene propiedades que causarían que un facultativo médico razonablemente prudente evite la administración del material a un paciente, teniendo en cuenta la enfermedad o las afecciones que se van a tratar tratarse y la vía de administración respectiva. Por ejemplo, habitualmente se requiere que un material tal sea esencialmente estéril, por ejemplo, para inyectables.

En el presente contexto, el término "terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" indica que los materiales o cantidad de material son efectivos para evitar, aliviar, o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o afección médica, y/o para prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando.

En el presente contexto, los términos "sinérgicamente efectivo" o "efecto sinérgico" indican que dos o más compuestos que son terapéuticamente efectivos, cuando se usan en combinación, proporcionan efectos terapéuticos incrementados mayores que el efecto aditivo que se esperaría en base al efecto de cada compuesto usado por sí mismo.

Como se usa en el presente documento, los términos "ligando" y "modulador" se usan de forma equivalente para hacer referencia a un compuesto que cambia (es decir, aumenta o disminuye) la actividad de una biomolécula diana, *por ejemplo*, un enzima tal como una cinasa. Generalmente un ligando o modulador será una molécula pequeña, donde "molécula pequeña" se refiere a un compuesto con un peso molecular de 1500 daltons o menos, o preferentemente 1000 daltons o menos, 800 daltons o menos, o 600 daltons o menos. Por lo tanto, un "ligando mejorado" es uno que posee propiedades farmacológicas y/o farmacocinéticas que un compuesto de referencia, donde "mejor" se puede definir por alguien experto en la técnica relevante para un sistema biológico particular o para uso terapéutico.

En el contexto de los compuestos de unión y los ligandos, el término "derivado" o "compuesto derivado" hace referencia a un compuesto que tiene una estructura química que contiene una estructura química nuclear común como compuesto parental o de referencia pero que difiere porque tiene al menos una diferencia estructural, por ejemplo porque tiene uno o más sustituyentes añadidos y/o eliminados y/o reemplazados, y/o porque tiene uno o más átomos reemplazados por átomos diferentes. A menos que se indique claramente lo contrario, el término "derivado" no significa que el derivado se sintetiza usando el compuesto parental como material de partida o como intermedio, aunque, en algunos casos, el derivado se puede sintetizar a partir del padre.

Por tanto, la expresión "compuesto parental" se refiere a un compuesto de referencia que tiene características estructurales también encontradas en el compuesto derivado. A menudo, pero no siempre, un compuesto parental tiene una estructura química más simple que el derivado.

Por "estructura química" o "subestructura química" se quiere decir cualquier átomo o grupo de átomos definible que constituyen una porción de una molécula identificable individualmente, tal como un resto sustituyente, un núcleo que está opcionalmente sustituido, y similares. Normalmente, las subestructuras químicas de un ligando pueden tener un papel en la unión del ligando a una molécula diana o puede influir sobre la forma tridimensional, la carga electrostática y/o las propiedades conformacionales del ligando.

El término "se une" con respecto a la interacción entre una diana y un compuesto de unión potencial indica que el compuesto de unión potencial se asocia con la diana en un grado estadísticamente significativo según se compara con asociación con proteínas en general (*es decir*, con unión no específica). Así, el término "compuesto de unión" hace referencia a un compuesto que tiene una asociación estadísticamente significativa con una molécula diana. Preferentemente un compuesto de unión interactúa con una diana especificada con una disociación constante (K_D) de 1 mM o menos, 1 μ M o menos, 100 nM o menos, 10 nM o menos, o 1 nM o menos.

En el contexto de la unión de compuestos a una diana, los términos "afinidad mayor" y "selectivo" indican que el compuesto se une más estrechamente que un compuesto de referencia, o que el mismo compuesto en un estado de referencia, *es decir*, con una constante de disociación menor. En algunas realizaciones, la afinidad mayor es al menos afinidad mayor 2, 3, 4, 5, 8, 10, 50, 100, 200, 400, 500, 1000, o 10.000 veces.

Como se usa en el presente documento con respecto a compuestos de la invención, el término "sintetizar" y términos similares significan síntesis química a partir de uno o más materiales precursores. Adicionalmente, por "someter a ensayo" se quiere decir la creación de condiciones experimentales y la reunión de datos acerca de un resultado particular de las condiciones experimentales. Por ejemplo, se pueden someter a ensayo las enzimas en base a su actividad para actuar sobre un sustrato detectable. Un compuesto o ligando se puede someter a ensayo en base a su capacidad para unirse a una molécula o moléculas diana en particular.

Como se usa en el presente documento, el término "modulación" o "modular" se refiere a un efecto de alterar una actividad biológica, especialmente una actividad biológica asociada con una biomolécula particular tal como una proteína cinasa. Por ejemplo, un agonista o antagonista de una biomolécula particular modula la actividad de esa biomolécula, *por ejemplo*, una enzima, bien incrementando (por ejemplo agonista, activador), o bien disminuyendo (por ejemplo antagonista, inhibidor) la actividad de la biomolécula, tal como una enzima. Tal actividad está normalmente indicada en términos de una concentración inhibidora (CI_{50}) o concentración de excitación (CE_{50}) del

compuesto para un inhibidor o activador, respectivamente, con respecto a, por ejemplo, una enzima.

En el contexto del uso, la realización de pruebas, o el rastreo de compuestos que son o pueden ser moduladores, el término "poner en contacto" quiere decir que se causa que el/los compuesto(s) estén en proximidad suficiente a una molécula, complejo, célula, tejido, organismo, u otro material especificado para que puedan ocurrir las interacciones de unión potenciales y/o la reacción química entre el compuesto y otro material especificado.

Como se usa en el presente documento con secuencia de aminoácidos o secuencia de ácidos nucleicos, el término "aislado" indica que la secuencia está separada de al menos una parte de las secuencias de aminoácidos y/o ácidos nucleicos con la que normalmente podría estar asociada.

En relación con secuencias de aminoácidos o secuencias de ácidos nucleicos, el término "purificado" indica que la molécula sujeto constituye una proporción significativamente mayor de las biomoléculas en una composición que la proporción observada en una composición anterior, por ejemplo, en un cultivo celular. La proporción mayor puede serlo 2 veces, 5 veces, 10 veces, o más de 10 veces, con respecto a la proporción encontrada en la composición anterior.

I. General

En el presente documento se divulgan compuestos de fórmula I y todas las fórmulas subgenéricas, compuestos de fórmula II y todas las fórmulas subgenéricas y compuestos de fórmula III y todas las fórmulas subgenéricas que son moduladores de proteínas cinasas, por ejemplo, sin limitaciones, los compuestos son moduladores de al menos una de las cinasas seleccionadas del grupo que consiste en Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, B-Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3 α , Gsk3 β , HCK, Her2/ErbB2, Her4/ErbB4, IGF1R, IKK beta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Kdr, Kit, LCK, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC alpha, PKC beta, PKC theta, Plk1, Pyk2, Ret, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, Yes y Zap70y y el uso de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades o afecciones.

II. Dianas de cinasa e indicaciones

Las proteínas cinasas desempeñan papeles clave en la propagación de señales bioquímicas en rutas biológicas diversas. Se han descrito más de 500 cinasas y se han implicado cinasas específicas en una amplia gama de enfermedades o afecciones (es decir, indicaciones), incluyendo por ejemplo, sin limitaciones, cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria, enfermedad neurológica y otras enfermedades. Como tales, las cinasas representan puntos de control importantes para intervención terapéutica de moléculas pequeñas. A continuación se expone una descripción de proteínas cinasas dianas específicas:

Abl: Abl diana (es decir, homólogo del oncogén 1 viral de la leucemia murina de Abelson) es una tirosina cinasa de 122,9 kDa codificada por el cromosoma 9q34.1 (símbolo: ABL1.) La proteína madura comprende los dominios SH3 (es decir, región de homología Src 3) y SH2 (es decir, región de homología Src 2) y el dominio TK (es decir, tirosina cinasa).

OMIM indica que Abl se expresa de forma ubicua y se puede localizar en el núcleo, donde se une al ADN. De acuerdo con lo anterior, se ha implicado a Abl en procesos de diferenciación celular, división celular, adhesión celular y respuesta a la tensión. Las alteraciones del gen ABL1 mediante una reorganización cromosómica t(9;22)(q34;q11) o transducción viral conducen a transformación maligna, como en la leucemia mieloide crónica (LMC). La actividad cinasa de Abl está regulada de forma negativa por el dominio SH3 constituyente y la delección del dominio SH3 convierte el ABL1 en un oncogén. La translocación t(9;22) se produce en más del 90 % de las leucemias mielógenas crónicas, del 25 a 30 % de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de adultos y de 21 a 10 % de niños y en casos raros de leucemia mielógena aguda. La translocación produce la fusión cabeza con cola de los genes BCR y ABL (Chisoe y col., Genomics 1995, 27: 67-82). La actividad de unión al ADN de Abl está regulada por la fosforilación mediada por CDC2, lo que sugiere una función del ciclo celular para ABL. Welch & Wang (Cell 1993, 75: 779-790) mostraron que la actividad de tirosina cinasa de Abl nuclear está regulada en el ciclo celular a través de una interacción específica con la proteína del retinoblastoma RB1. Un dominio en el extremo C de RB1 se une al lóbulo de unión al ATP de Abl, lo que da lugar a la inhibición de la cinasa. La interacción RB-ABL no se ve afectada por las oncoproteínas virales que se unen a RB. La hiperfosforilación de RB se correlaciona con la liberación de Abl y la activación de Abl en las células en fase S. En el núcleo, Abl puede potenciar la transcripción y esta actividad está inhibida por RB. Por tanto, la Abl nuclear es una tirosina cinasa activada en fase S que podría participar directamente en la regulación de la transcripción. (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. Número MIM: 189980: 12/20/2005.: World Wide Web URL: <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>). Los inhibidores de Abl pueden ser útiles en el tratamiento de la leucemia, incluyendo la leucemia mielógena crónica, la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mielógena aguda.

Akt1: La cinasa Akt1 diana (es decir, homólogo 1 del oncogén viral del timoma murino v-akt) es una STK de 55,7 kDa codificada por el cromosoma 14q32.32 (símbolo: AKT1). La Akt1 también se conoce como proteína

cinasa B-alfa, o PKB-alfa. OMIM indica que las fosfoinosítido 3-cinasas (es decir, PI3K) generan lípidos de inositol específicos implicados en la regulación del crecimiento, proliferación, supervivencia, diferenciación celulares y los cambios citoesqueléticos. Una de las dianas mejor caracterizadas de los productos lipídicos de PI3K es la proteína cinasa AKT, o proteína cinasa B (PKB). En las células quiescentes, la PKB reside en el citosol en una conformación de baja actividad. Tras la estimulación celular, la PKB se activa a través del reclutamiento en las membranas celulares por los productos lipídicos de PI3K y mediante fosforilación por la cinasa 1 dependiente de 3-prime fosfoinosítido. Las células más proliferantes están programadas para sufrir apoptosis a menos que se proporcionen señales de supervivencia específicas. El PDGF estimula la proliferación celular, inhibe la apoptosis y activa la ruta de RAS/PIK3/AKT1/IKBKA/NFKB1 (Romashkova y Makarov, Nature 1999, 401: 86–90). En esta ruta, NFKB1 no induce c-myc ni apoptosis, sino que, en su lugar, induce supuestos genes antiapoptóticos. En respuesta al PDGF, Akt1 se asocia de forma transitoria con IKBK e induce activación de IKBK (OMIM número MIM: [164730](#): 10/26/2005) la actividad aberrante de Akt1 se correlaciona con) incluyendo los tumores gástricos y de próstata, cáncer colorrectal, de ovarios, pancreático y de mama, glioblastoma y leucemia. Sun y col., Am J Pathol 2001, 159(2):431–7 informan que se detectó actividad de AKT1 cinasa aumentada de forma significativa en carcinomas primarios de próstata (16 de 30), de mama (19 de 50), y de ovarios (11 de 28). Tanno y col., Cancer Res 2001, 61(2):589–93, proporcionan pruebas de una relación entre la señalización de AKT y la regulación de la expresión de IGF-IR y demuestran que la AKT activa estimula la capacidad de invasión de las células de cáncer pancreático mediante la regulación por incremento de la expresión de IGF-IR. Neri y col., Mol Cancer Res 2003, 1(3):234–46 sugieren que una regulación por aumento de la ruta de PI3K/AKT1 podría ser uno de los mecanismos de supervivencia responsables del inicio de la resistencia al tratamiento quimioterapéutico y de diferenciación en pacientes con leucemia aguda. La actividad de Akt1 también es importante en la esquizofrenia y los trastornos bipolares. Emamian y col., Nat Genet 2004, 36(2): 115–6, presentan una prueba convergente de una disminución de los niveles de la proteína AKT1 y los niveles de fosforilación de GSK3beta en Ser9 en los linfocitos periféricos y los cerebros de individuos con esquizofrenia; una asociación significativa entre la esquizofrenia y un haplotipo de AKT1 asociado con niveles menores de la proteína AKT1; y una mayor sensibilidad al efecto de alteración de las puertas sensorimotoras de las anfetaminas, conferido por la deficiencia de AKT1. Los inhibidores de Akt1 pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo cáncer gástrico, colorrectal, de ovarios, de páncreas y de mama, glioblastoma y leucemia, y también para usar en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos.

Akt2: La cinasa Akt2 diana (es decir, homólogo 2 del oncogén viral del timoma murino v-akt) es una STK de 55,8 kDa codificada por el cromosoma 19q13.1–13.2 (símbolo: AKT2). Akt2 también se conoce como proteína cinasa B beta, PKB-beta. OMIM, indica que la isoforma Akt2 de la Akt (véase, por ejemplo, Akt1 y Akt3) está enriquecida en tejidos respondedores a la insulina y se ha implicado en las acciones metabólicas de la insulina. La homeostasis de la glucosa depende de la capacidad de respuesta a la insulina en los tejidos diana, de forma más importante en el músculo y el hígado. Las etapas iniciales cruciales en la acción de la insulina incluyen la fosforilación de proteínas estructurales y la activación de la fosfatidilinositol-3-cinasa. Estos acontecimientos tempranos conducen a la activación de la serina-treonina proteína cinasa Akt, también conocida como proteína cinasa B. Cho y col., Science 2001, 292:1728–1731, mostraron que los ratones deficientes en Akt2 tenían alterada la capacidad de la insulina para disminuir la glucosa en sangre por los defectos en la acción de la hormona sobre el hígado y el músculo esquelético. La ablación de Akt2 en ratones tiene como resultado una hiperglucemia en ayunas leve pero estadísticamente significativa debido a la resistencia periférica a la insulina y la producción de glucosa hepática no suprimible acompañada de hiperinsulinemia compensatoria inadecuada (OMIM número MIM [164731](#): 10/26/2005). Arboleda y col., Cancer Res 2003, 63(1):196–206 mostraron que células de cáncer de mama y de ovarios transfectadas con AKT2 demostraron un incremento de la adhesión y la invasión mediante colágeno IV por la regulación por aumento de beta 1 integrinas y que las células AKT2 eran más metastásicas que las células control *in vivo*. Yamamoto y col., Clin Cancer Res 2004, 10(8):2846–50 estudiaron el significado pronóstico de Akt2 y la expresión de Akt activada en el adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP), y concluyeron que la expresión de p-Akt es un indicador pronóstico importante de ACDP y la inhibición de Akt es un posible abordaje molecular para el tratamiento del ACDP. Yuan y col., Oncogene 2000, 19(19):2324–30, demuestran que la activación de AKT2 es una aparición habitual en el cáncer de ovarios humanos y que la ruta de PI 3-cinasa/Akt puede ser una diana importante para la intervención en el cáncer de ovarios. Yuan y col., J Biol Chem 2003, 278(26):23432–40, demuestran que la AKT2 activa constitutivamente hace que las células de cáncer de ovarios A2780S resistentes al cisplatino sean sensibles al cisplatino, mientras que el inhibidor de la fosfatidilinositol 3-cinasa o AKT2 dominante negativa sensibiliza A2780S y las células A2780CP resistentes a cisplatino a la apoptosis inducida por cisplatino a través de la regulación de la ruta ASK1/JNK/p38. Los inhibidores de Akt2 pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo cánceres de ovarios y de páncreas, adenocarcinoma ductal pancreático y metástasis del cáncer de mama y de ovarios, y también para el uso en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, en los que dicho uso sensibiliza las células tumorales a los efectos de los otros quimioterapéuticos.

Akt3: La cinasa Akt3 diana (es decir, homólogo 3 del oncogén viral del timoma murino v-akt) es una STK de 55,8 kDa codificada por el cromosoma 1q43–q44 (símbolo: AKT3); la Akt3 también se conoce como PKB gamma. La Akt3 se identificó como una proteína cinasa con una elevada homología con las proteínas cinasas A y C, de ahí el nombre PKB. La Akt3 comprende un dominio PH que se une preferentemente a PtdIns(3,4,5)P₃ y PtdIns(3,4)P₂ por encima de otros fosfatidilinosítoles (PI). En las células quiescentes, la PKB reside en el citosol

en una conformación de baja actividad.

Tras la estimulación celular, la PKB es activada a través del reclutamiento en las membranas celulares por productos lipídicos de PI3K y fosforilación mediante la cinasa 1 dependiente de 3'-fosfoinosítido (PDK1). Después, parece que la PKB activa se desprende de la membrana plasmática y se transloca a través del citosol hasta el núcleo.

5 Stahl y col., han descubierto que la activación selectiva de la proteína Akt3 estimula la supervivencia celular y el desarrollo tumoral en del 43 al 60 % de los melanomas no familiares. La isoforma de Akt predominante activa en los melanomas se identificó demostrando que el ARN de interferencia pequeño (ARNip) solo contra Akt3, y no contra Akt1 o Akt2, disminuía la cantidad de Akt fosforilada (activa) en las células de melanoma. La cantidad de Akt3 activa aumentó progresivamente durante la progresión del tumor de melanoma, estando los niveles más elevados presentes en los melanomas metastásicos en etapa avanzada. Los mecanismos de la alteración de la regulación de Akt3 se produjeron a través de una combinación de sobreexpresión de Akt3 que acompaña a incrementos del número de copias del gen y la disminución de la proteína PTEN se produjo mediante la pérdida o haploinsuficiencia del gen de PTEN. La reducción dirigida de la actividad de la Akt3 con ARNip o mediante la expresión de la proteína PTEN activa estimuló la señalización apoptótica que redujo la supervivencia celular aumentando las tasas de apoptosis y, de este modo, inhibiendo el desarrollo del tumor de melanoma. Por tanto, la Akt3 es una diana selectiva en las células de melanoma que proporciona oportunidades terapéuticas para sujetos en etapas avanzadas de la enfermedad (Stahl y col., Cancer Res. 2004, 64:7002–10). Nakatani y col., J Biol Chem 1999, 274(31):21528–32 mostraron que en células de cáncer de mama deficientes en el receptor de estrógenos y en células de próstata insensibles a andrógenos, la cantidad de actividad enzimática de Akt3 fue aproximadamente 20–60 veces más alta que en las células sensibles a estrógenos o a andrógenos. Estos y otros resultados indican que la Akt3 puede contribuir al fenotipo clínico más agresivo de los cánceres de mama negativos para el receptor de estrógenos y los carcinomas de próstata insensibles a andrógenos y los inhibidores pueden proporcionar beneficios terapéuticos en el tratamiento de estos cánceres. Los inhibidores de Akt3 pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo cánceres de mama negativos para el receptor de estrógenos, carcinomas de próstata insensibles a andrógenos, y melanomas.

ALK: La cinasa ALK diana (es decir, cinasa de linfoma anaplásico) es una tirosina cinasa receptora de 176,4 kDa codificada por el cromosoma 2p23 (símbolo: ALK). La ALK parece desempeñar un papel en el desarrollo del sistema nervioso central. Perkins, y col., muestran que la LACG sistémica está muy asociada con translocaciones génicas de la cinasa de linfoma anaplásico (ALK) con sobreexpresión de la proteína ALK. El linfoma anaplásico de células grandes (LACG) comprende el 10–15 % de los linfomas no Hodgkin (LNH) de la infancia (Perkins y col., Br J Haematol 2005, 131(5):624–7). Marzec y col., afirma que la expresión aberrante de la tirosina cinasa ALK como proteína quimérica con nucleofosmina (NPM) y otras parejas desempeña un papel clave en la transformación a células malignas de los linfocitos T y otras células. Adicionalmente, los estudios con inhibidores de la actividad enzimática de NPM/ALK sugieren que la ALK es una diana terapéutica atractiva en los linfomas de células T y otras neoplasias malignas que expresan la cinasa en forma activa (Marzec y col., Lab Invest 2005, 85(12):1544–54). Los inhibidores de la ALK pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo el linfoma anaplásico de células grandes y otros linfomas de células T.

Alk5: La cinasa Alk5 diana (es decir, cinasa 5 similar al receptor de la activina) es una STK de 56,0 kDa codificada por el cromosoma 9q22 (símbolo: TGFBR1). La Alk5, cuyo gen aislaron Franzen et al (Cell 1993, 75: 681–692), también se conoce como el receptor beta del factor de crecimiento transformante, de tipo I, del que deriva el símbolo del gen. Entre otras actividades, la Alk5 participa en la inducción de múltiples genes implicados en las interacciones célula-matriz. Los inhibidores de Alk5 pueden ser útiles en el tratamiento de los cánceres de páncreas y biliares, y el linfoma de células T cutáneas.

B-Raf: La cinasa B-Raf diana (es decir, homólogo B1 oncogénico vírico del sarcoma murino v-raf) es una serina/treonina cinasa de 84,4 kDa codificada por cromosoma 7q34 (símbolo: BRAF). La proteína madura comprende dominios RBD (es decir, dominio de unión de Ras), CI (es decir, región 1 conservada de proteína cinasa C) y STK (es decir, serina/treonina cinasa).

La cinasa B-Raf diana esta implicada en la transducción de señales mitogénicas desde la membrana celular al núcleo y puede jugar un papel en las respuestas postsinápticas de neuronas del hipocampo. Como tales, los genes de la familia RAP codifican cinasas que están reguladas por Ras y median respuestas celulares a señales de crecimiento. De hecho, la cinasa B-Raf es un componente clave de la ruta de señalización RAS->Raf->MEK->ERK/MAP cinasa, que juega un papel fundamental en la regulación del crecimiento, división y proliferación celular y cuando se activa constitutivamente, causa tumorigénesis. Entre varias isoformas de la cinasa Raf, el tipo B, o la B-Raf, es el activador más fuerte de señalización de la cinasa MAP corriente abajo.

55 El gen BRAF aparece mutado con frecuencia en diversos tumores humanos, especialmente en melanoma maligno y carcinoma de colon. La mutación más común comunicada era una transversión de timina (T) a adenina (A) en el nucleótido 1796 (T1796A; el cambio de aminoácido en la proteína B-Raf es Val<600> a Glu<600>) observada en el 80 % de los tumores de melanoma maligno. El análisis funcional revela que esta transversión es la única mutación detectada que causa activación constitutiva de actividad de la cinasa B-Raf, independiente de la activación de RAS, convirtiéndolo a B-Raf en una proteína que causa transformación dominante.

Niihori y col., comunican que en 43 individuos con síndrome cardiofaciocutáneo (CFC), identificaron dos mutaciones de KRAS en heterocigosis en tres individuos y ocho mutaciones BRAF en 16 individuos, sugiriendo que la desregulación de la ruta RAS-RAF-ERK es una base molecular común para los tres trastornos relacionados (Niihori y col., Nat Genet. 2006, 38(3):294-6).

- 5 Los inhibidores de B-Raf pueden ser útiles para tratar enfermedades neurológicas tales como ictus isquémico, demencia multiinfarto, lesión cerebral, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson; enfermedades neoplásicas que incluyen, pero no se limitan a, melanoma, glioma, sarcoma, carcinoma (por ejemplo, carcinoma de pulmón, de mama, pancreático, renal), linfoma (por ejemplo, linfoma histiocítico) y cáncer del tiroides, de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico), de hígado, de mama, de ovarios y de colon, neurofibromatosis, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral; dolor de origen neuropático o inflamatorio, incluyendo dolor agudo, dolor crónico y migraña; enfermedades cardiovasculares incluyendo insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, trombosis (por ejemplo, síndromes de microangiopatía trombótica), aterosclerosis, daño por reperfusión; inflamación incluyendo, pero no limitada a, psoriasis, poliquistosis renal (PKD), artritis y enfermedades y afecciones autoinmunes, artrosis, endometriosis, cicatrización, reestenosis vascular, trastornos fibróticos, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal (EII); enfermedades de inmunodeficiencia, rechazo del trasplante de órganos, enfermedad de injerto contra el huésped; enfermedades renales o prostáticas incluyendo nefropatía diabética, nefrosclerosis, glomerulonefritis, hiperplasia de próstata; trastornos metabólicos, obesidad; infección, incluyendo, pero no limitada a *Helicobacter pylori* y virus de la gripe, fiebre, septicemia; enfermedades pulmonares, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); enfermedades genéticas del desarrollo, tales como síndrome de Noonan, síndrome de Costello (síndrome faciocutaneoesquelético), síndrome de lentiginosis múltiple, síndrome cardiofaciocutáneo (CFC), y anomalías del síndrome de la cresta neural que causan enfermedades cardiovasculares, esqueléticas, intestinales, de la piel, del cabello y endocrinas.

25 **c-Raf-1:** la cinasa diana c-Raf-1 (es decir, homólogo B1 oncogénico vírico del sarcoma murino v-raf) es una STK de 73,0 kDa codificada por cromosoma 3p25 (símbolo: RAF1). c-Raf-1 puede marcarse como diana para la mitocondria por BCL2 (es decir, oncogén de leucemia 2 de células B) que es un regulador de la muerte celular apoptótica. c-Raf-1 activa mejora la resistencia mediada por BCL2 a apoptosis y c-Raf-1 fosforila BAD (es decir, proteína de unión a BCL2). La c-Raf-1 está implicada en carcinomas, incluyendo carcinoma colorrectal, ovárico, de pulmón y de células renales. C-Raf-1 está también implicada como un mediador importante de angiogénesis tumoral (Capote, J.D. y col., 2002, Science 296, 2404). Los inhibidores de C-Raf-1 también pueden ser útiles para el tratamiento de la leucemia mielode aguda y los síndromes mielodisplásicos (Crump, Curr Pharm Des 2002, 8 (25): 2243-8). Los activadores de Raf-1 pueden ser útiles como tratamiento para tumores neuroendocrinos, tales como cáncer de tiroides medular, carcinoide, cáncer de pulmón de células pequeñas y feocromocitoma (Kunnimalaiyaan y col., Anticancer Drugs 2006, 17 (2): 139-42). Los inhibidores de C-Raf-1 pueden ser útiles en tratar tumores colorrectales, ováricos, de pulmón y de células renales, leucemia mielode aguda, síndromes mielodisplásicos, angiogénesis tumoral y tumores neuroendocrinos tales como cáncer de tiroides medular, carcinoide, cáncer de células pequeñas y feocromocitoma.

40 **Brk:** La cinasa Brk diana (es decir, cinasa de tumor de mama, también conocida como PTK6) es una tirosina cinasa no receptora de 51,8 kDa codificada por el cromosoma 20q13.3 humano (símbolo: BRK). La cinasa tiene un dominio SH3, un dominio SH2 y un dominio catalítico. En los tejidos normales, la expresión de Brk (cinasa de tumores de mama) está restringida a células epiteliales en diferenciación de la piel y el tracto gastrointestinal. De acuerdo con Harvey y Crompton, Brk se expresa en más del 60 % de las muestras de tejido de carcinoma de mama y líneas de células tumorales de mama, per no tejidos mamarios normales o lesiones benignas. Usaron ARN de interferencia para regular por disminución de forma eficiente y específica los niveles de la proteína Brk en células de carcinoma de mama y determinaron esto produce una supresión significativa de su proliferación (Harvey and Crompton, Oncogene, 2003, 22(32): 5006–5010). Lin y col., identificaron proteínas tirosina cinasas que pueden estar implicadas en el desarrollo y progresión del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) y sus hallazgos sugieren que las vías de señalización mediadas por EphA1, Brk y Ron pueden estar implicadas en el desarrollo y progresión del CCECC (Lin y col., Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004, 130(3):311–6). Llor y col., examinaron la expresión de BRK en el tracto gastrointestinal normal, las líneas celulares de tumor de colon y muestras de tumor de colon primario y mostraron que BRK se expresa en células epiteliales normales del tracto gastrointestinal que están sometidos a diferenciación terminal. La expresión de BRK también aumentaron durante la diferenciación de la línea celular de adenocarcinoma de colon Caco-2. Se detectaron modestos incrementos de la expresión de BRK en tumores de colon primarios mediante ensayos de protección de RNass, hibridación *in situ* e inmunohistoquímicos (Llor y col., Clin Cancer Res. 1999, 5(7):1767–77). Los inhibidores de Brk pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, tales como cáncer de mama y de colon, y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

60 **Btk:** La Btk cinasa diana (es decir, tirosina cinasa de Bruton) es una tirosina cinasa de 76,3 kDa codificada por el cromosoma Xq21.33–q22 (símbolo: BTK). La cinasa madura comprende un dominio PH (es decir, homología con la pleckstrina), un motivo BTK (es decir, motivo de la tirosina cinasa de Bruton), dos dominios de SH3 y un dominio TK. Mao y col., determinaron la estructura cristalina en rayos X del dominio de Btk cinasa en su estado no fosforilado a una resolución de 2,1 angstroms (Mao y col., J. Biol. Chem., 2001, 276:41435).

Como miembro de la familia de BTK/Tec de proteínas tirosina cinasas (es decir, PTK), la Btk citoplasmática está implicada en las rutas de transducción de señal que regulan el crecimiento y diferenciación de las células linfoides de

linaje B (Rawlings, D. J., y Witte, O. N., 1994. *Immunol. Rev.* 138:105–119; Kurosaki, T., 1997, *Curr Opin. Immunol* 9:309–318; Uckun, F. M., 1998, *Biochemical Pharmacology* 56:683–691). Como tal, la Btk participa en las rutas de transducción de señal iniciadas por la unión de diversos ligandos extracelulares a sus receptores de la superficie celular. Por ejemplo, tras la unión de los receptores del antígeno de células B (BCR), la activación de Btk mediante las acciones concertadas de las PTK Lyn y Syk (Kurosaki, T. (1997) *Curr Opin, Immunol.* 9, 309–318) es necesaria para la inducción de la movilización del calcio mediada por la fosfolipasa C- γ 2 (Kurosaki, T., 1997, *Curr Opin. Immunol.* 9:309–318). Adicionalmente, la Btk regula la respuesta de JNK1 mediada por el receptor del antígeno de células B a través de Rac1 y la activación de la fosfolipasa C- γ 2.

Las mutaciones en el gen de BTK humano son la causa de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA), un trastorno de la deficiencia inmunitaria masculino caracterizado por una falta de células B periféricas maduras productoras de inmunoglobulina (Tsukada, S., y col., (1993) *Cell* 72, 279–290; y Vetrie, D., y col., (1993) *Nature* 361, 226–233) y asociado con un fallo de reorganización de las cadenas pesadas de las Ig. Los pacientes son inusualmente propensos a sufrir infección bacteriana, pero no a la infección viral. En muchos se desarrolla un cuadro clínico similar al de la artritis reumatoide. Antes de los antibióticos, la muerte se producía en la primera década. En la forma más habitual de la enfermedad ligada al cromosoma X existe falta de células plasmáticas. Una forma más rara de agammaglobulinemia (Hitzig, W. H y col., 1961, *Med. Wschr.*, 91:1625), heredada de forma autosómica recesiva, muestra una marcada depresión de los linfocitos en circulación y no hay linfocitos en el tejido linfoide. Mensink y col., (*Clin. Genet.*, 1987, 31:91) mapeó la ALX en Xq21,3–q22. Schwaber (*Clin. Invest.*, 1992, 89:2053) presentaron pruebas directas de un fallo en la recombinación de V(D)J que hace que se detenga la transición de los linfocitos pre-B a linfocitos B. Los pacientes de ALX se han clasificado en 2 grupos generales: los que presentan a una edad temprana infecciones particularmente graves y aquellos con enfermedad menos grave en los que la producción de inmunoglobulinas se mantiene a niveles de bajos a normales hasta bien entrada la primera década de vida. En estos últimos casos se puede producir un cambio oncogénico en el que la tirosina cinasa defectuosa ya no puede mantener la población de células B y se produce una reducción progresiva de la producción de inmunoglobulina (Ohta, Y y col., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1994, 91:9062).

La Btk es un inhibidor del complejo de señalización inductor de muerte Fas/APO–1 (DISC) en las células linfoides de linaje B (Vassilev, A., y col., 1998, *J. Biol. Chem.*, 274:1646–1656). Adicionalmente, Btk evita la apoptosis inducida por ceramida y vincristina. El destino de las células de leucemia/linfoma puede residir en el equilibrio entre los efectos proapoptóticos opuestos de las caspasas activadas por DISC y un mecanismo regulador antiapoptótico aguas arriba en el que participa la Btk y/o sus sustratos (Vassilev, A., y col., 1998, *J. Biol. Chem.* 274:1646–1656).

De acuerdo con lo anterior, es probable que los inhibidores de Btk potencien la sensibilidad a los fármacos de las células de linaje B (por ejemplo, leucemia/linfoma, tal como leucemia linfocítica aguda). Por tanto, se pueden usar agentes farmacológicos con actividad moduladora de Btk como agentes de quimiosensibilización para tratar las neoplasias malignas que expresan Btk o enfermedades causadas por la proliferación y la producción de anticuerpos de células B que expresan BTK y como agentes reconstituyentes de células B en inmunodeficiencias humerales con un número disminuido, o ausencia, de células B. Adicionalmente, los agentes moduladores de Btk son útiles como agentes inmunosupresores para la prevención del rechazo hiperagudo de órganos en transplantes, que está dirigido por las células B, enfermedades autoinmunes y conversión de la inmunidad a fármacos (por ejemplo, anticuerpos o productos biológicos) o hemoderivados (por ejemplo, factores de coagulación tal como el Factor VIII) en pacientes que desarrollan anticuerpos frente a dichos agentes.

Una investigación adicional significativa ha definido el papel de la Btk en la célula. Por ejemplo, Cheng y col., (*Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1994, 91:8152) mostraron que la Btk interacciona con los dominios SH3 de Fyn, Lyn y Hck, todos los cuales se activan tras la estimulación de los receptores de las células B y T. Estos hallazgos ampliaron la gama de interacciones mediadas por los dominios SH3 y proporcionan indicaciones de una relación entre Btk y las rutas de señalización establecidas anteriormente en los linfocitos B. Adicionalmente, los estudios de unión con 1.114 de retrocruzamiento de la progenie revelaron colocación de la mutación de la inmunodeficiencia ligada al cromosoma X (Cid) en ratones con el gen BTK para (Thomas, J. D. y col., *Science* 1993, 261:355). Y, adicionalmente, Uckun y col., (Uckun, F. M y col., 1996, *Science* 273: 1096) notificaron que las células B del linfoma DT–40 convertidas en deficientes en Btk mediante la alteración dirigida del gen BTK no sufrían apoptosis inducida por radiación. Por último, Btk desempeña un papel en la liberación inducida por endotoxina de TNF α por los monocitos (Horwood, N.J. y col., *J. Exp. Med.* 2003, 97:1603).

Los inhibidores de Btk pueden ser útiles en el tratamiento de la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la enfermedad de Graves, además de las enfermedades tratadas en lo que antecede.

Cinasas dependientes de ciclina: Las cinasas dependientes de ciclina (Cdk) desempeñan un papel fundamental en la señalización de los ciclos celulares. La Cdk se une a la proteína ciclina para formar el complejo implicado en las diversas etapas del ciclo celular. En los cánceres se produce una progresión aberrante del ciclo celular que a menudo implica la actividad de Cdk, de forma que los inhibidores de Cdk son potenciales terapéuticas anticancerosas.

Csk2: La Cdk2 cinasa diana (es decir, la cinasa dependiente de ciclina 2) es una serina/treonina cinasa (STK) de 33,9 kDa codificada por el cromosoma 12q13 (símbolo: CDK2). La Cdk2 también se conoce como proteína cinasa

p33 y proteína cinasa 2 de la división celular. De Bondt y col., comunicaron la estructura cristalográfica en rayos X de Cdk2 (De Bondt y col., *Nature* 1993, 363: 595–602). La Cdk2 está implicada en el control del ciclo celular humano. La activación de Cdk2 requiere la asociación con ciclinas y conduce a la proliferación celular. Adicionalmente, la inhibición de la proliferación celular se produce tras la asociación de inhibidores (por ejemplo, el inhibidor de cinasa 1B dependiente de ciclina) con el complejo ciclina-Cdk2. Los complejos ciclina E/Cdk2 desempeñan un papel en la carcinogénesis, por ejemplo, la amplificación de Cdk2 está asociada con la amplificación concurrente de ciclina E en diversos cánceres, incluyendo el cáncer colorrectal o de ovarios (Kitahara y col., *Int. J. Cancer*, 1995, 53: 1986–1989; Marone y col., *Int. J. Cancer*, 1998, 75: 31–39). Teixeira y col., muestran que el ácido retinoico inhibe la progresión del ciclo celular de las células de cáncer de mama humano MCF–7 mediante la inhibición del ARNm de cdk2 y la producción de proteínas y disminuyendo la actividad de cdk2 (Teixeira y col., *Mol Endocrinol* 1997, 11(9):1191–202). Cipriano y Chen estudiaron el efecto del TGF–beta1 sobre las células humanas de próstata normales y de carcinoma y mostraron que las células normales eran sensibles a la inhibición del crecimiento, mientras que las células tumorales no se inhibían, o lo hacían mínimamente, con independencia de la concentración del TGF–beta1, y correlacionaron estos resultados con la actividad de Cdk2. Sus resultados indican que una falta de inhibición de la actividad de Cdk2 se correlaciona con insensibilidad al TGF–beta1 en las células tumorales de próstata (Cipriano y Chen, *Oncogene* 1998, 17(12):1549–56). Los inhibidores de Cdk2 pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo el cáncer de próstata, de mama, colorrectal y de ovarios.

Cdk4: La Cdk4 cinasa diana (es decir, la cinasa dependiente de ciclina 4) es una STK de 33 kDa codificada por el cromosoma 12q14 (símbolo: CDK4). Lam y col., notificaron que la expresión de CDK4 y CDK6 estaba elevada con respecto al tejido cerebral normal equivalente en ocho de 18 tumores de glioblastoma multiforme (GBM) (44 %). Sus datos atestiguan la importancia funcional tanto de CDK4 como de CDK6 en la tumorigénesis astrocítica, en particular durante las últimas etapas de la progresión tumoral (Lam y col., *Br J Neurosurg* 2000, 14(1):28–32). Backlund y col., descubrieron que la pérdida de ambas copias silvestres de cualquiera de los tres genes supresores tumorales CDKN2A, CDKN2B y RB1 o la amplificación génica de CDK4, que altera la ruta de Rb1, se asociaban con una supervivencia más corta en pacientes con astrocitoma anaplásico (Backlund y col., *Br J Cancer* 2005, 93(1):124–30). Yu y col., notifican que la capacidad de la ciclina D1 para activar la cinasa dependiente de ciclina CDK4 subraya el papel crucial de la ciclina D1 en la formación de cáncer de mama. También descubrieron que la presencia continua de actividad cinasa asociada con CDK4 es necesaria para mantener la tumorigénesis de mama (Yu y col., *Cancer Cell* 2006, 9(1):23–32). Los inhibidores de Cdk4 pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo glioblastoma (por ejemplo, glioblastoma multiforme), astrocitoma anaplásico y cáncer de mama.

Cdk5: La Cdk5 cinasa diana (es decir, la cinasa dependiente de ciclina 5) es una STK de 33,3 kDa codificada por el cromosoma 7q36 (símbolo: CDK5). Cruz y col., afirman que la escisión proteolítica de p35 genera p25, lo que conduce a la activación aberrante de Cdk5. La acumulación de p25 está implicada en varias enfermedades neurodegenerativas. Sus hallazgos proporcionan pruebas convincentes de que la alteración de la regulación in vivo de Cdk5 por p25 desempeña un papel causante en la neurodegeneración y el desarrollo de la patología neurofibrilar (Cruz y col., *Neuron* 2003, 40(3):471–83). Takahashi y col., investigaron el patrón de diferenciación de Cdk5 en cerebros con enfermedad difusa con cuerpos de Lewy usando inmunohistoquímica. Sus datos sugieren que Cdk5 puede estar asociada con la formación de cuerpos de Lewy (Takahashi y col., *Brain Res* 2000, 862(1–2):253–6). Los inhibidores de Cdk5 pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, incluyendo enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad con cuerpos de Lewy.

Cdk6: La Cdk6 cinasa diana (es decir, la cinasa dependiente de ciclina 6) es una STK de 36,9 kDa codificada por el cromosoma 7q21–q22 (símbolo: CDK6). Lam y col., notificaron que la expresión de CDK4 y CDK6 estaba elevada con respecto al tejido cerebral normal equivalente en ocho de 18 tumores de glioblastoma multiforme (GBM) (44 %). Sus datos atestiguan la importancia funcional tanto de CDK4 como de CDK6 en la tumorigénesis astrocítica, en particular durante las últimas etapas de la progresión tumoral (Lam y col., *Br J Neurosurg* 2000, 14(1):28–32). Costello y col., aplicaron barrido genómico de los sitios de restricción a muestras equivalentes de ADN de cerebro normal y de glioma y hallaron amplificación específica de tumor del gen que codifica la cinasa dependiente de ciclina 6 (CDK6). También corroboraron este hallazgo identificando los incrementos tanto asociados con la amplificación como independientes de la amplificación en los niveles proteicos de CDK6 en gliomas respecto a las muestras de cerebro normal equivalentes (Costello y col., *Cancer Res* 1997, 57(7):1250–4). Corcoran y col., descubrieron en dos muestras de pacientes con linfoma esplénico con linfocitos villosos (LELV), la proteína CDK6 estaba marcadamente sobreexpresada. Sugieren que la alteración de la regulación de la expresión génica de CDK6 contribuye a la patogenia del LELV y linfoma de la zona marginal esplénica (LZME) (*Oncogene* 1999, 18(46):6271–7). Chilosi y col., proporcionan pruebas de que CDK6 está expresada anormalmente en linfoma linfoblástico de células T/leucemia (LLB-T/LLA) y puede estar implicada en la patogenia de esta neoplasia maligna (Chilosi y col., *Am J Pathol* 1998, 152(1):209–17). Cram y col., muestran que el indol–3–carbinol (I3C) puede inducir la detención del ciclo celular en G(1) de células de cáncer de mama MCF–7 humano acompañada de la inhibición selectiva de la expresión de la cinasa dependiente de ciclina 6 (CDK6) (Cram y col., *J Biol. Chem* 2001, 276(25):22332–40). Los inhibidores de Cdk6 pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo glioblastoma multiforme, linfoma no Hodgkin, linfoma de la zona marginal esplénica, linfoma linfoblástico de células T (LLB-T) y leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T).

CHK1: La Chk1 cinasa diana (es decir, cinasa reguladora) es una STK de 54,4 kDa codificada por el cromosoma 11q24 (símbolo: CHEK1, CHK1). La CHK1 está implicada en la regulación del daño en el ADN. Carassa y col., para

entender el papel de Chk1 y Chk2 en la respuesta celular a diferentes agentes anticancerosos, inactivaron la expresión de cada proteína o simultáneamente de ambas proteínas usando la técnica del ARN de interferencia pequeño en una línea de células de carcinoma de colon HCT-116 y en sus sistemas isogénicos en los que p53 y p21 se habían inactivado mediante recombinación homóloga dirigida. Muestran que la inhibición de Chk1 pero no de Chk2 en células p21(-/-) y p53(-/-) produjo una mayor anulación del bloqueo de G(2) inducido mediante radiación ionizante y tratamientos con cis-diamina-dicloroplatino y una mayor sensibilización a los mismos tratamientos que en la línea celular parental con proteínas p53 y p21 silvestres. Sus datos destacan adicionalmente el papel de Chk1 como diana molecular para inhibir en tumores con un defecto en el punto de comprobación G(1) con el objetivo de aumentar la selectividad y la especificidad de los tratamientos farmacológicos anticancerosos (Carrassa y col., Cell Cycle 2004, 3(9):1177-81). De un modo similar, los estudios de Hirose y col., se centraron en el mecanismo por el cual la temozolomida (TMZ) induce la detención en G(2)-M y si la inhibición de dicha detención en G(2)-M podría sensibilizar las células de glioma frente a la toxicidad inducida por TMZ. Las células de glioma U87MG tratadas con TMZ sufrieron detención en G(2)-M asociada con la activación de Chk1 y la fosforilación tanto de cdc25C como de cdc2. Estos efectos inducidos por TMZ fueron inhibidos por el inhibidor de la Chk1 cinasa UCN-01. Aunque en sí mismo no es tóxico, UCN-01 aumentó la citotoxicidad de TMZ cinco veces, principalmente inhibiendo la senescencia celular e incrementando el porcentaje de las células que sortean la detención en G(2)-M y que experimentan catástrofe mitótica. Además de potenciar la citotoxicidad inducida por TMZ en células competentes en p53, UCN-01 también bloqueó la activación de Chk1 y la detención transitoria en G(2)-M en células U87MG-E6 deficientes en p53 y, de forma similar, potenció la catástrofe mitótica inducida por TMZ y la muerte celular. En conjunto, sus resultados indican que Chk1 está relacionada la reparación del apareamiento erróneo en el ADN inducido por TMZ con la detención en G(2)-M. Adicionalmente, la inhibición de la ruta de la detención en G(2) citoprotectora sensibiliza las células a la citotoxicidad inducida por TMZ y puede representar un nuevo medio basado en mecanismo de incrementar la eficacia de la TMZ en células de glioma tanto con p53 mutante como con p53 silvestre. (Hirose y col., Cancer Res 2001, 61(15):5843-9). Como tales, los inhibidores de CHK1 se pueden usar en tratamientos de combinación para mejorar la eficacia terapéutica del fármaco quimioterapéutico. Los inhibidores de CHK1 pueden ser útiles en combinación con fármacos quimioterapéuticos en el tratamiento del cáncer.

Csk: La Csk cinasa diana (es decir, cinasa c Src) es una tirosina cinasa de 50,7 kDa codificada por el cromosoma 15q23-q25 (símbolo: CSK). La Csk, clonada por Partanen y col., (Oncogene 1991, 6: 2013-2018), es una tirosina cinasa citoplasmática que regula por disminución la actividad de la tirosina cinasa de la oncoproteína Src a través de la fosforilación de tirosina del extremo carboxi de Src. La activación de Csk puede ser terapéutica para cánceres en los que la Src está activada, tal como en los carcinomas pancreáticos y de colon (Lutz y col., Biochem Biophys Res Commun 1998, 243(2):503-8; Cam y col., Cancer 2001, 92(1):61-70). Zheng y She afirman que la fosfatasa específica de linfocitos (LYP) codificada por PTPN22 está implicada en la prevención de la activación espontánea de células T mediante de fosforilación e inactivación de la cinasa Csk asociada con el receptor de células T. Genotiparon 396 pacientes con diabetes de tipo 1 y 1.178 sujetos control de ascendencia caucásica de la parte centronorte de Florida y notificaron una fuerte asociación entre la diabetes de tipo 1 y un polimorfismo (R620W) en el gen PTPN22. Los experimentos in vitro han demostrado que la proteína 620W LYP mutante (1858T) no se une a Csk. Junto con informes previos de la asociación entre PTPN22 y la diabetes de tipo 1, así como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, estos resultados proporcionan pruebas convincentes de que LYP es un jugador crucial en muchos trastornos autoinmunes (Zheng and She, Diabetes 2005, 54(3):906-8). Los moduladores de Csk, incluyendo los inhibidores, pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, incluyendo la diabetes de tipo 1, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico.

EGFR: La cinasa EGFR diana (es decir, el receptor del factor de crecimiento epidérmico) es una tirosina cinasa transmembrana de 134,3 kDa codificada por el cromosoma 7p12.3-p12.1 (símbolo: EGFR). OMIM indica que el EGF potencia la fosforilación de varias proteínas de membrana endógenas, incluyendo el EGFR. El EGFR tiene 2 componentes de diferente peso molecular; ambos contienen fosfotirosina y fosfotreonina, pero solo la forma de peso molecular más alto contiene fosfoserina (Carlin y Knowles, Proc. Nat. Acad. Sci. 1982, 79: 5026-5030.). Carlin y col., (Cytogenet. Cell Genet. 1982, 32: 256) mostraron que el antígeno de superficie celular específico denominad anteriormente SA7 (Aden y Knowles, Immunogenetics 1976, 3: 209-211) es idéntico al EGFR. La señalización del EGFR implica GTPasas pequeñas de la familia Rho y el tráfico de EGFR implica GTPasas pequeñas de la familia Rab. Lanzetti y col., (Nature 2000, 408: 374-377) notificaron que la proteína EPS8 conecta estas rutas de señalización. EPS8 es un sustrato del EGFR que se mantiene en un complejo con SOS1 mediante la proteína adaptadora E3B1, de modo que participa en la activación de RAC. A través de su dominio SH3, EPS8 interacciona con RNTRE. Adicionalmente, Lanzetti y col., (*ibid*) mostraron que RNTRE es una proteína de activación de la GTPasa RAB5 cuya actividad está regulada por el EGFR. Entrando en un complejo con EPS8, RNTRE actúa sobre RAB5 e inhibe la internalización del EGFR. Adicionalmente, RNTRE se desvía de EPS8 de su función de activación de RAC, lo que tiene como resultado la atenuación de la señalización de RAC. Por tanto, en función de su estado de asociación con E3B1 o RNTRE, EPS8 participa tanto en la señalización de EGFR a través de RAC y el tráfico de EGFR a través de RAB5 (OMIM número MIM: [131550](#): 12/16/2005).

El EGFR está implicado en el cáncer de mama, cáncer colorrectal y de vejiga urinaria, y la modulación de la actividad del EGFR es una vía terapéutica para mejorar estos estados patológicos (Xu y col., Mol Cancer Ther 2005, 4(3):435-42). Ha aparecido una necesidad no satisfecha importante en pacientes de cáncer de pulmón microcítico que responden inicialmente al tratamiento con inhibidores del EGFR, pero después desarrollan resistencia al

fármaco inicial (Koboyashi, S. y col., N Engl J Med. 2005, 352:786–92). El EGFR también es una posible diana para tratar el glioblastoma multiforme (Raizer, J Neurooncol 2005, 74(1):77–86) y los carcinomas de células escamosas, por ejemplo en el esófago (Hanawa y col., Int J Cancer 2006, 118(5):1173–80), de cabeza y cuello (Hambek y col., Anticancer Res 2004, 24(6):3881–6), y de cavidad oral y de lengua (Ekberg y col., Int J Oncol 2005, 26(5):1177–85).

5 Unlu y Leake estudiaron el efecto del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y un inhibidor específico del EGFR, sobre el crecimiento y la capacidad de invasión de las líneas celulares de cáncer de próstata PC3 y DU145. Sus resultados indican que EGF es un potente agente estimulante del crecimiento y la invasión en las células de cáncer de próstata y que tener la función del EGFR como diana inhibe no solo el crecimiento tumoral sino también la capacidad de invasión (Unlu y Leake, Int J Biol Markers 2003, 18(2):139–46). Los inhibidores del EGFR pueden ser

10 útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo el cáncer de mama, de colon, de vejiga urinaria, de próstata y de pulmón microcítico, carcinomas de células escamosas de cáncer de cabeza y cuello, de la cavidad oral y del esófago y glioblastoma multiforme.

EphA1: La cinasa EphA1 diana (es decir, receptor A1 de la efrina) es una tirosina cinasa de 108,1 kDa codificada por el cromosoma 7q32–q34 (símbolo: EPHA1). OMIM indica que EPH y los receptores relacionados con EPH comprenden la subfamilia más grande de proteínas tirosina cinasas receptoras. Se las ha implicado en la mediación de acontecimientos del desarrollo, en particular en el sistema nervioso. Los receptores de la subfamilia Eph normalmente tienen un único dominio cinasa y una región extracelular que contiene un dominio rico en Cys y 2 repeticiones de tipo II de la fibronectina. Los ligandos para los receptores de Eph se han denominado “efrinas” por parte del Comité de Nomenclatura de Eph (Cell 1997, 90: 403–404). Según sus estructuras y relaciones de secuencia, las efrinas se dividen en la clase de efrina A (EFNA), que están ancladas en la membrana mediante un enlace glicosilfosfatidilinositol, y la clase de efrina B (EFNB), que son proteínas transmembrana. La familia Eph de receptores se dividen en 2 grupos basados en la similitud de las secuencias de su dominio extracelular y sus afinidades para la unión a los ligandos efrina A y efrina B. El Comité de Nomenclatura de Eph (ibid.) propuso que los receptores de Eph que interactúan preferentemente con las proteínas efrina A se denominen EphA y los receptores de Eph que interactúan preferentemente con las proteínas efrina N se denominen EphB. Maru y col., (1988) comunicaron la caracterización del nuevo gen de la tirosina cinasa receptora, EPH. Los puntos de corte y empalme de los exones que codifican el dominio cinasa fueron completamente distintos de los de otros genes de proteína cinasa, lo que sugiere que esta es la división en la evolución más temprana dentro de esta familia. En el análisis de transferencia de tipo Northern, se detectó ARNm del gen EPH en hígado, pulmón, riñón y testículos de rata; la detección selectiva de 25 cánceres humanos de varios tipos celulares mostró una expresión preferente en células de origen epitelial. La sobreexpresión de ARNm de EPH se encontró en un hepatoma y un cáncer de pulmón sin amplificación génica. El análisis de transferencia de tipo Southern de los ADN de clones híbridos de ser humano ratón con una sonda de EPH mostró que este gen está presente en el cromosoma 7 humano. Otros dos genes de tirosina cinasa receptora, MET y EGFR, están en el mismo cromosoma. Mediante hibridación *in situ*, Yoshida y col., (1989) asignaron el locus de EPH al cromosoma 7q32–q36. Aunque las efrinas forman un complejo multivalente de alta afinidad con sus receptores presentes en los axones, los axones pueden ser repelidos rápidamente en lugar de unidos (OMIM número MMI: [179610](#): 9/5/2000). Lin y col., identificaron 5 PTK que se habían sobreexpresado en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) usando una técnica de PCR con transcriptasa inversa y confirmaron la sobreexpresión de 3 PTK conocidas en algunas de las 8 muestras de CCECC archivadas estudiadas. Su hallazgo sugiere que las rutas de señalización mediadas por EphA1, Brk y Ron pueden estar implicadas en el desarrollo y progresión del CCECC (Lin y col., Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004, 10(3):311–6). Los inhibidores de EphA1 pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo el cáncer hepático y de pulmón, y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

EphA2: La cinasa EphA2 diana (es decir, receptor A2 de la efrina) es una tirosina cinasa de 108,3 kDa codificada por el cromosoma 1p36.1 (símbolo: EPHA2). EphA2, similar a otros receptores de efrina, se encuentra en tejido epitelial, linfóide y, especialmente, neuronal, donde la EphA2 está implicada de forma crucial en la guía axonal mediada por contacto de corto alcance. Adicionalmente, la EphA2 se expresa considerablemente en células de melanoma metastásico. Se demostró que la efrina A1, un ligando de EphA2, estaba regulada por aumento durante la progresión del melanoma (Easty y col., Int J Cancer 1999, 84(5):494–501). Hattori y col., mostraron que la efrina A2 forma un complejo estable con la metaloproteínasa Kuzbanian, lo que implica interacciones fuera de la región de escisión y el dominio de la proteasa. La unión al receptor de Eph desencadenó la escisión de la efrina A2 en una reacción localizada específica del ligando afín. La mutación inhibidora de la escisión en la efrina A2 retrasó la retirada del axón. Hattori y col., (*ibid*) concluyeron que sus estudios revelan mecanismos para el reconocimiento de la proteasa y el control de las proteínas de la superficie celular y, para la efrina A2, pueden proporcionar un medio para un desprendimiento eficiente del axón y la terminación de la señalización (Hattori y col., Science 2000, 289: 1360–1365). Ireton y Chen revisaron la EphA2 como una diana prometedor para tratamientos del cáncer, lo que indica que EphA2 se sobreexpresa en los cánceres de mama, de próstata, de pulmón y de colon (Ireton y Chen, Curr Cancer Drug Targets 2005, 5(3):149–57). Landen y col., afirman que la EphA2 está implicada en muchos procesos cruciales para la progresión maligna, tal como la migración, invasión, metástasis, proliferación, supervivencia y angiogénesis. Se ha demostrado que la inducción de la regulación por disminución de EphA2 por uno cualquiera de varios mecanismos (inhibición de la señalización mediada por anticuerpos, regulación por disminución mediada por anticuerpos de la expresión total de EphA2 e inhibición mediada por ARNip de la expresión) disminuye el crecimiento tumoral, prolonga la supervivencia e inhibe la angiogénesis en varios modelos preclínicos de cáncer de ovarios, de mama y de páncreas. El uso de EphA2 como diana es especialmente atractivo en el cáncer de ovarios, en el que la

sobreexpresión está presente en > 75 % de los casos (Landen y col., *Expert Opin Ther Targets* 2005, 9(6):1179–87). Abraham y col., afirman que se observó significación clínica de la expresión de EphA2 en cánceres de mama, de próstata, de colon, de piel, cervical, de ovarios y de pulmón. Estudiaron la EphA2 para determinar la expresión de EphA2 y su ligando, efrina A-1, y la E-cadherina en el carcinoma de vejiga urinaria, y determinaron que la EphA2 era una nueva diana para el tratamiento en el cáncer de vejiga. Concluyeron que la EphA2 puede servir como nueva diana para el tratamiento del cáncer de vejiga (Abraham y col., *Clin Cancer Res* 2006, 12(2):353–60;). Los inhibidores de EphA2 pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo cáncer de vejiga urinaria, de mama, de próstata, de colon, de piel, cervical, de ovarios, pancreático y de pulmón, y melanoma.

EphB2: La cinasa EphB2 diana (es decir, receptor B2 de la efrina) es una tirosina cinasa transmembrana de 117,5 kDa codificada por el cromosoma 1p36.1–p35 (símbolo: EPHB2). Mann y col., afirman que la señalización directa e inversa mediada por los receptores de la tirosina cinasa EphB y sus ligandos de efrina B transmembrana desempeñan papeles importantes en la búsqueda del trayecto del axón. En sus investigaciones del cono de crecimiento de la retina embrionaria ventrales (portadores del receptor de EphB) y dorsales (portadores de efrina B) de *Xenopus* diseñados para investigar los mecanismos de señalización en direcciones tanto directa como inversa, se ha comunicado que los ectodominios de EphB2 no agrupados, pero no los agrupados, desencadenan respuestas rápidas (5-10 minutos) de colapso transitorio de los conos de crecimiento. Esta respuesta de colapso está mediada por niveles bajos de GMP cíclico intracelular y requiere la función del proteasoma. Por el contrario, los ectodominios de efrina B1 agrupados, pero no los no agrupados, causan un lento (30-60 minutos) colapso de los conos de crecimiento que depende de niveles altos de GMPc y es insensible a la inhibición de la ruta del proteasoma. Tras la unión receptor-ligando se produce endocitosis en dirección inversa (EphB2–Fc en los conos de crecimiento retiniano dorsales), pero no en dirección directa, y también es insensible a la inhibición del proteasoma. La endocitosis es funcionalmente importante porque el bloqueo de la internalización de EphB2 inhibe el colapso del cono de crecimiento. Afirman que sus datos revelan que existen distintos mecanismos de señalización para la guía del cono de crecimiento mediado por Eph de tipo B/efrina y sugieren que la endocitosis proporciona un rápido mecanismo para apagar la señalización en dirección inversa (Mann y col., *J Neurobiol* 2003, 57(3):323–36). Nakada y col., demuestran que las células de glioblastoma migrantes sobreexpresan EphB2 *in vitro* e *in vivo*; la migración e invasión del glioma son estimuladas por la activación de EphB2 o inhibidas por el bloqueo de EphB2. La alteración de la regulación de la expresión o la función de EphB2 puede subyacer a la invasión del glioma (Nakada y col., *Cancer Res* 2004, 64(9):3179–85). Wu y col., investigaron la expresión de EphB2 y EphB4 en los carcinomas de mama. Las correlaciones clinicopatológicas y de la supervivencia se analizaron estadísticamente en una serie de 94 carcinomas de mama, 9 muestras normales y 4 líneas celulares de carcinoma de mama. En todas las muestras se pudieron detectar productos de RTPCR tanto de EphB2 como de EphB4. El incremento de la expresión de la proteína EphB2 se asoció negativamente con la supervivencia global (Wu y col., *Pathol Oncol Res* 2004, 10(1):26–33), Hafner y col., estudiaron los perfiles de expresión de 12 receptores de Eph diferentes y 8 efrinas en cánceres humanos de pulmón, colorrectal, de riñón, de hígado y de cerebro. Informan que EphB2 estaba regulada por aumento por nueve en el carcinoma hepatocelular (Hafner y col., *Clinical Chemistry* 2004, 50:490–99). Umeda y col., estudiaron la expresión de efrina B2 y de los receptores de EphB dentro de las membranas fibroproliferativas en pacientes con enfermedades angiogénicas oculares recogidas durante vitrectomía. Se observó expresión de EphB2 y EphB3 en membranas fibroproliferativas obtenidas de pacientes con retinopatía diabética proliferativa (EphB2, 90,0 %; EphB3, 70,0 %) y retinopatía del prematuro (EphB2, 35,0 %; EphB3, 45,0 %). Sus datos sugieren que el sistema efrina B2–EphB2/B3 puede desempeñar un papel importante en la angiogénesis ocular (Umeda y col., *Arm J Ophthalmol* 2004, 138(2):270–9). Los inhibidores de EphB2 pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo cáncer de mama, carcinoma hepatocelular y glioblastoma, y para su uso en el tratamiento de enfermedades por angiogénesis ocular, incluyendo retinopatía (por ejemplo, retinopatía del prematuro y retinopatía diabética proliferativa).

EphB4: La cinasa EphB4 diana (es decir, receptor B4 de la efrina) es una tirosina cinasa transmembrana de 108,3 kDa codificada por el cromosoma 7q22 (símbolo: EPHB4). EphB4 pertenece a la familia Eph de las tirosina cinasas receptoras, los estudios de desarrollo han demostrado que los receptores de Eph, mediante la regulación de la adhesión celular y el movimiento celular en el embrión, son importantes para la adecuada organización e integridad de los tejidos. Debido a la desorganización tisular y la adhesión celular anormal, el movimiento y la supervivencia caracterizan las etapas más avanzadas del cáncer, el funcionamiento inadecuado de un receptor de Eph en las células de tumor de mama potencia la malignidad. Xia y col., estudiaron la función biológica de la tirosina cinasa receptora EphB4 en el cáncer de vejiga urinaria. Las nueve líneas celulares de cáncer de vejiga examinadas expresaron EphB4. Adicionalmente, mostraron inactivación de EphB4 usando ARNip específico y las moléculas de oligodesoxinucleótidos antisentido condujeron a una profunda inhibición de la viabilidad celular asociada con la apoptosis mediante la activación de la vía de la caspasa 8 y la regulación por disminución del factor antiapoptótico, bcl-xl. Adicionalmente, la inactivación de EphB4 inhibió significativamente la migración y la invasión de las células tumorales. La inactivación de EphB4 en un modelo de xenoinjerto de tumor murino *in vivo* condujo a una reducción de casi el 80 % del volumen tumoral asociada con una reducción de la proliferación tumoral, aumento de la apoptosis y reducción de la microvasculatura tumoral (Xia y col., *Oncogene* 2006, 25(5):769–80). Xia y col., también estudiaron la expresión y la función biológica de EphB4 en el cáncer de próstata. Encontraron que el ARNm de EphB4 se expresa en 64 de 72 (89 %) tejidos de tumor de próstata evaluados y se encontró expresión de la proteína EphB4 en la mayoría (41 de 62, 66 %) de los tumores y en 3 de 20 (15 %) de los tejidos de próstata normales. También mostraron inactivación de la proteína EphB4 usando ARN de interferencia corto de EphB4 o el

oligodesoxinucleótido antisentido inhibe significativamente el crecimiento/viabilidad celular, la migración y la invasión, e induce apoptosis en las líneas celulares de cáncer de próstata (Xia y col., *Cancer Res* 2005, 65(11):4623–32). Lee y col., usaron RT–PCR, transferencia de tipo Western y técnicas inmunohistoquímicas para estudiar la expresión de EphB4 y los niveles de proteína en las líneas celulares de cáncer de próstata humano LNCaP, DU145 y PC3. También se usó inmunohistoquímica para estudiar la localización de EphB4 en muestras de tejido de 15 pacientes con carcinomas de próstata. Las tres líneas celulares de cáncer de próstata expresaron el gen de EphB4 y la proteína. La inmunorreactividad *in vivo* de EphB4 fue significativamente mayor en los cánceres de próstata humanos en comparación con el epitelio de próstata normal equivalente y parecía haber una tendencia hacia la expresión incrementada con la enfermedad de mayor grado (Lee y col., *BMC Cancer* 2005, 5:119). Stephenson y col., usaron matrices de ADNc disponibles comercialmente para identificar EphB4 como un gen que está regulado por aumento en el tejido de cáncer de colon en comparación con el tejido normal equivalente del mismo paciente (Stephenson y col., *BMC Mol Biol* 2001, 2:15). Takai y col., usaron inmunohistoquímica fluorescente para analizar secciones congeladas en serie de 20 carcinomas de endometrio y 20 endometrios normales para determinar la expresión proteica de EphB4 y de efrina B2. Adicionalmente, analizaron la relación entre las características del paciente y los porcentajes de las células teñidas con EphB4 y efrina B2. Indican que los resultados demuestran que un aumento de la expresión de EphB4 y efrina B2 puede reflejar o inducir en carcinomas de endometrio un mayor potencial para el crecimiento de la tumorigenicidad (Takai y col., *Oncol Rep* 2001, 8(3):567–73). Sinha y col., estudiaron la expresión de EphB4 en seis varones con carcinoma primario de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) que había producido metástasis en los ganglios linfáticos cervicales. Obtuvieron muestras del tumor primario, la metástasis nodal y la mucosa normal adyacente, y realizaron inmunocitoquímica en cada una de ellas. Observaron expresión de EphB4 en todos los tumores primarios y metastásicos y ausencia de expresión en el tejido normal. En cada uno de los seis pacientes, la expresión fue mayor en el tumor metastásico que en el tumor primario (Sinha y col., *Ear Nose Throat J* 2003, 82(11):866, 869–70, 887). Los inhibidores de EphB4 pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo los cánceres de vejiga, de próstata, de colon y de endometrio, y el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

Erk2: La cinasa Erk2 diana (es decir, la cinasa 2 regulada por señal extracelular) es una serina/treonina cinasa de función doble de 41,4 kDa codificada por el cromosoma 22q11,2 (símbolo: MAPK1). Erk2 es un miembro de la familia de proteína cinasa activada por mitógeno (MAP) y, como alternativa, se conoce como proteína cinasa 1 activada por mitógeno (es decir, MAPK1). Las MAP cinasas actúan como punto de integración para varias señales bioquímicas y están implicadas en una amplia variedad de procesos celulares, tales como proliferación, diferenciación, regulación de la transcripción y desarrollo.

La activación de Erk2 requiere la fosforilación por cinasas aguas arriba. Tras la activación, Erk2 se transloca al núcleo de las células estimuladas, donde fosforila dianas nucleares, además de otras dianas, incluyendo la proteína 2 asociada con los microtúbulos, la proteína básica de la mielina y ELK1. MacKenzie y col., afirman que se demuestra que la isoforma 3 de la familia 4, subfamilia D, de fosfoesterasas específicas de AMPc, (es decir, PDE4D3) tiene sitios de anclaje de FQF (es decir, Phe–Gln–Phe) y KIM (es decir, motivo de interacción con cinasa) para Erk2. Estos sitios se extienden por el residuo diana de Ser(579) para la fosforilación de Erk2 de PDE4D3. La mutación de uno o ambos de estos sitios de anclaje evita la coimmunoprecipitación de Erk2 con PDE4D3, anulan la capacidad del factor de crecimiento epidérmico para inhibir la PDE4D3 a través de la acción de Erk2 en células COS transfectadas y atenúa la capacidad de Erk2 para fosforilar la PDE4D3 *in vitro*. Se ha propuesto que los dos bloques en el extremo NH(2) conservados de la secuencia, denominados regiones conservadas aguas arriba 1 y 2 (es decir, UCR1 y UCR2), que caracterizan las isoformas largas de la PDE4 amplifican el pequeño efecto inhibitor inherente que ejerce la fosforilación de Erk2 sobre la unidad catalítica de la PDE4D. Por el contrario, la región UCR2 intacta sola que se encuentra en la PDE4D1 dirige la fosforilación de Erk2 en el extremo COOH para producir la activación de esta isoforma corta. A partir del análisis de truncamientos de PDE4D3 se sugiere que UCR1 y UCR2 proporcionan un módulo de integración de la señal reguladora que sirve para orquestar las consecuencias funcionales de la fosforilación de Erk2. Por tanto, el gen de la PDE4D codifica una serie de isoenzimas que son inhibidas o activadas por la fosforilación de Erk2 y, de este modo, ofrece el potencial de activación de ERK2 para aumentar o disminuir los niveles de AMPc en los compartimentos celulares (MacKenzie y col., *J Biol Chem* 2000, 275(22):16609–17).

De acuerdo con OMIM, Pleschka y col., (*Nature Cell Biol.*, 2001, 3: 301–305) propusieron que la Erk2 regula un factor celular implicado en la función de la proteína de exportación nuclear viral. Sugirieron que la aplicación local de inhibidores de MEK pueden tener efectos tóxicos únicamente minoritarios sobre el huésped al tiempo que inhiben la replicación viral sin dar lugar a variantes del virus resistentes a fármacos (OMIM número MIM: [176948](#); 10/27/2005). Erk2 está implicada en la señalización de las citocinas y es una diana para el tratamiento de la inflamación. Ramesh y Philipp indican que las lipoproteínas son el tipo de molécula inflamatoria clave de *Borrelia burgdorferi*, la espiroqueta que causa la enfermedad de Lyme. investigaron si la inhibición específica de p38 y Erk1/2 MAPK inhibiría la producción de IFN alfa y de IL-6 y, por tanto, la apoptosis, y proliferación, de astrocitos, respectivamente. La producción de IL-6 estimulada por lipoproteínas no se vio afectada por los inhibidores de la MPK. Por el contrario, la inhibición tanto de p38 como de Erk1/2 disminuyó significativamente la producción de TNF-alfa y anuló completamente la producción de esta citocina cuando ambas vías de MAPK se inhibieron de forma simultánea. Por tanto, la inhibición de MAPK se puede considerar una estrategia para controlar la inflamación y la apoptosis en la neuroborreliosis de Lyme (Ramesh y Philipp, *Neurosci Lett* 2005, 384(1–2):112–6). El papel de Erk2 en la

señalización de la diferenciación, proliferación y supervivencia celular sugiere que la inhibición de Erk2 puede ser terapéutica para varios tipos de cáncer. Husain y col., estudiaron el efecto de los AINE sobre la actividad de MAPK y la fosforilación en el cáncer gástrico. Concluyen que NS-398 (un inhibidor selectivo de la COX-2) y la indometacina (un AINE no selectivo) inhiben significativamente la proliferación y el crecimiento de la línea celular de cáncer gástrico humano MKN28. Este efecto está mediado por la inhibición inducida por AINE de la vía de señalización de la MAPK (ERK2) cinasa, esencial para la proliferación celular (Husain y col., Life Sci 2001, 69(25-6):3045-54). Los inhibidores de Erk2 pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo cáncer gástrico, y en el tratamiento de la inflamación, incluyendo el control de la inflamación y la apoptosis en la neuroborreliosis de Lyme.

Fak: La cinasa Fak diana (es decir, cinasa de adhesión focal 1, también conocida como proteína tirosina cinasa 2, PTK2) es una tirosina cinasa de 119,2 kDa codificada por el cromosoma 8q24.3 (símbolo: PTK2). La estructura de Fak comprende un dominio B41 (es decir, homología con Band 4,1) además del dominio TK. La Fak y una proteína relacionada Pyk2/CAK-beta son proteína tirosina cinasas no receptoras citoplasmáticas. La localización de Fak a través de su dominio de orientación de adhesión focal en el extremo C en complejos/adhesiones focales (sitios de agrupamiento del receptor de la integrina) es un requisito previo para la activación de Fak. La auto o transfosforilación de Fak en Tyr397 permite el anclaje de las cinasas de la familia Src, entre otras moléculas. Las cinasas Src fosforilan Fak no solo en los residuos de Tyr en el bucle de activación de la cinasa FAK sino que también crean sitios de unión para los componentes de la señalización aguas abajo. Además, la FAK puede ser activada por otros receptores, de modo que los relaciona con la ruta de señalización de la integrina. La activación de FAK puede estimular la diseminación celular, la locomoción, la supervivencia y el crecimiento dependiente del anclaje.

La no cinasa relacionada con FAK (FRNK), la porción en el extremo C de FAK se expresa en algunos tipos celulares mediante la activación de la transcripción a partir de un promotor alternativo. Se ha propuesto que FRNK funciona como inhibidor endógeno de la señalización de Fak.

El papel de Fak en la señalización de la proliferación, migración, adhesión y supervivencia celular puede ser el objetivo en tratamientos para varios tipos de cáncer. Lightfoot y col., usaron técnicas inmunohistoquímicas para evaluar la expresión de FAK en pacientes con enfermedad fibroquística (EFQ), hiperplasia ductal atípica (HDA), carcinoma ductal in situ (CDIS) y carcinoma ductal infiltrante (CDI). El patrón de expresión de FAK en el CDIS fue significativamente mayor que en la HDA ($p < 0,0001$) y el CDI ($p = 0,02$). Concluyen que la sobreexpresión de FAK en tumores de CDIS preinvasivo precede a la invasión de las células tumorales o metástasis, lo que sugiere que FAK puede funcionar como una señal de supervivencia y ser un acontecimiento temprano en la tumorigénesis en mama (Lightfoot y col., Breast Cancer Res Treat 2004, 88(2):109-16). Miyazaki y col., realizaron un análisis inmunohistoquímico de la expresión de la proteína FAK para determinar la relación entre la sobreexpresión de FAK y los factores clinicopatológico en el carcinoma de células escamosas esofágico (CCEE). Concluyeron que la sobreexpresión de FAK del CCEE estaba relacionada con la diferenciación celular, la invasividad tumoral y la metástasis en ganglios linfáticos. En consecuencia, los pacientes con CCEE que presentaban sobreexpresión de FAK tenían un mal pronóstico (Miyazaki y col., Br J Cancer 2003, 89(1):140-5). Smith y col., analizaron los inhibidores de oligonucleótidos antisentido de FAK en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU), para aumentar su sensibilidad en las líneas celulares de melanoma humano. Concluyen que sus datos muestran que la regulación por disminución de Fak por el oligonucleótido antisentido combinado con quimioterapia con 5-FU da como resultado una mayor pérdida de adhesión y mayor apoptosis en las células de melanoma que el tratamiento con cualquier agente solo, lo que sugiere que la combinación puede ser un potencial agente terapéutico para el melanoma humano *in vivo* (Smith y col., Melanoma Res 2005, 15(5):357-62). En una revisión, Natarajan y col., resumen los datos que han demostrado 1) expresión elevada de FAK en muestras de biopsia tumoral de astrocitoma anaplásico y glioblastoma, 2) un papel de FAK en la estimulación de la proliferación de las células de glioblastoma, supervivencia y migración *in vitro* y 3) un papel de FAK en la estimulación de la proliferación de células de glioblastoma *in vivo* en un modelo animal (Natarajan y col., Cancer 2003, 9(2):126-33). Rovin y col., investigaron la expresión de FAK en muestras de próstata humana usando inmunohistoquímica. En su conclusión, sugieren que los niveles elevados sostenidos de expresión de FAK durante la progresión de células tumorales de próstata son consistentes con un papel de FAK en el desarrollo y mantenimiento del carcinoma de próstata (Rovin y col., Prostate 2002, 53(2):124-32). Itoh y col., investigaron si la cinasa de adhesión focal (FAK) está implicada en la progresión del carcinoma hepatocelular humano (CHC). Concluyen que sus datos sugieren que FAK desempeña un importante papel en la estimulación de la progresión tumoral, especialmente la invasión vascular, en el CHC (Itoh y col., Clin. Cancer Res 2004, 10(8):2812-7). von Sengbusch y col., afirman que la adhesión de células tumorales específica de órgano a los componentes de la matriz extracelular (MEC) y la migración celular en órganos huésped a menudo implican procesos celulares mediados por la integrina que se pueden modificar mediante condiciones ambientales que actúan sobre las células tumorales en metástasis, tales como fuerzas de corte dentro de la circulación sanguínea. Dado que la cinasa de adhesión focal (FAK) parece ser esencial para la regulación de las propiedades adhesivas y migratorias mediadas por la integrina de las células tumorales, investigaron su papel en las etapas tempranas de la cascada metastásica usando abordajes *in vitro* e *in vivo*. Resumen que FAK parece estar implicada en los acontecimientos tempranos de la adhesión mediada por la integrina de las células de carcinoma circulante bajo flujo de fluido *in vitro* e *in vivo*. Esta cinasa puede participar en el establecimiento de interacciones adhesivas definitivas que permiten que las células tumorales adherentes aguanten las fuerzas de corte del fluido, lo que tiene como resultado una formación específica de órgano de metástasis a distancia (von Sengbusch y col., Am J Pathol 2005.166(2):585-96).

Westhoff y col., observan que la expresión elevada de las tirosina cinasas no receptoras Src y Fak se correlaciona con el potencial de malignidad y mal pronóstico clínico en los tumores de colon y de mama. También afirman que los estudios recientes que monitorizan la dinámica de la adhesión focal en células deficientes en Fak y Src implican a las Src y las Fak como mediadores cruciales del recambio de la adhesión de la integrina que estimulan la migración celular. Las células desprovistas de Fak exhiben una migración alterada y tienen estructuras de adhesión focal periférica grandes, mientras que las células que carecen de los tres miembros de la familia de Src ubicuos Src, Fyn, y Yes también demuestran una distribución alterada de las adhesiones focales y alteración de la migración celular. La actividad de Src cinasa es claramente necesaria para el recambio de adhesión focal y la motilidad celular, posiblemente mediante la fosforilación de la tirosina de los sustratos de adhesión focal clave, tales como Fak. La vía de la cinasa regulada extracelular (ERK)/proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK) también es importante en la regulación de la dinámica de la adhesión focal durante la motilidad celular y es probable que ERK/MAPK contribuye al recambio de adhesión focal inducido por Src. Adicionalmente, Westhoff y col., recientemente han notificado que ERK/MAPK, reclutada para adhesiones focales tras la activación de v-Src, es necesaria para una actividad máxima de la proteasa calpaína 2 que estimula el recambio de la adhesión focal y la migración de las células transformadas con v-Src. La activación inducida por ERK/MAPK de la calpaína 2 también es necesaria para el desprendimiento del sustrato inducido por el factor de crecimiento epidérmico y la motilidad celular. Se han identificado seis sitios principales aceptores de fosfotirosina en Fak, en las posiciones 397, 407, 576, 577, 861 y 925. La Tyr 397 se fosforila (posiblemente mediante autofosforilación) tras la unión a la integrina. Esto conduce a la formación de un sitio de unión consenso para el dominio SH2 de Src, o que estimula la asociación entre Src y FAK. La fosforilación de los residuos de tirosina restantes en Fak se considera dependiente de Src. Westhoff y col., generaron una mutante de FAK (4-9F-Fak) en el que cada uno de los supuestos sitios de fosforilación de la tirosina inducida por Src (Tyr 407, 576, 577, 861 y 925) se ha mutado a una fenilalanina (Phe). Hallaron que la fosforilación inducida por v-Src de Fak en los residuos de tirosina es necesaria para potenciar la función adaptadora de Fak con respecto al ensamblaje del complejo calpaína 2 /FAK/p42ERK. La fosforilación inducida por Src de Fak también es necesaria para que Fak sufra escisión proteolítica por la calpaína en las células transformadas con v-Src y es necesaria para el recambio de la adhesión focal mediada por calpaína durante la transformación la migración celular. Además, muestran que la fosforilación inducida por Src de Fak también regula el ensamblaje de F-actina y la diseminación celular. Adicionalmente, los inventores han demostrado un papel de la fosforilación de la tirosina inducida por Src de Fak en la supervivencia y el crecimiento independiente del anclaje de las células transformadas (Westhoff y col., Molecular and Cellular Biology, 2004, 24: 8113-8133).

Los inhibidores de Fak pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo los cánceres de colon y de mama, melanoma, carcinoma ductal *in situ*, carcinoma de células escamosas esofágico, astrocitoma anaplásico y glioblastoma, y carcinomas hepatocelular y de próstata humanos, así como en la reducción de la metástasis tumoral. También se pueden usar en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos para proporcionar efectos sinérgicos en el tratamiento de cánceres tales como melanoma.

Familia de la cinasa FGFR: Los FGFR (es decir, los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos) comprenden una familia de receptores de tirosina cinasa relacionados pero individualmente distintos. Tienen una estructura proteica similar, con 3 dominios similares a la inmunoglobulina en la región extracelular, un único segmento que abarca la membrana y un dominio de tirosina cinasa citoplasmática. Los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos que se han identificado son FGFR1, FGFR2, FGFR3, que está mutado en la acondroplasia; y FGFR4. El análisis de la secuencia del gen de FGFR2 humano de 4,5 kb muestra un marco de lectura abierto que codifica la estructura del receptor tirosina cinasa que abarca la membrana de la familia del gen FGFR. A continuación se expone una discusión de FGFR1, EGFR2, FGFR3 y FGFR4.

FGFR1

FGFR1: El FGFR1 diana (es decir, el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 1) es una tirosina cinasa transmembrana de 91,9 kDa codificada por el cromosoma 8p11.2p11.1 (símbolo: FGFR1). FGFR1 también se conoce como tirosina cinasa 2 similar a FMS (es decir, Flt2). FGFR1 está implicada en varios cánceres (por ejemplo, el síndrome 8p11, Braun & Shannon, Cancer Cell 2004, 5:203). Adicionalmente, el FGFR1 es un mediador importante de la angiogénesis tumoral (Compagni y col., Cancer Res. 2000, 60:7163). Plotnikov et al (Cell 1999, 98: 641-650) han notificado la estructura cristalográfica en rayos X del FGFR1 unido al factor de crecimiento de fibroblastos 2. Rossi et al notifican una mutación P252R de FGFR1 en familias afectadas por el síndrome de Pfeiffer (Rossi y col., Clin Dysmorphol. 2003, 12(4):269-74). Los inhibidores de FGFR1 pueden ser útiles en el tratamiento del síndrome mieloproliferativo 8p11.

FGFR2: El FGFR2 diana (es decir, el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2) es una tirosina cinasa transmembrana de 92 kDa codificada por el cromosoma 10q26 (símbolo: FGFR2). De acuerdo con OMIM, de una biblioteca de ADNc de tumores humanos, Houssaint y col., (Proc. Nat. Acad. Sci. 1990, 87: 8180-8184) aislaron un gen que codifica una supuesta proteína tirosina cinasa de tipo receptor que denominaron TK14. La secuencia de aminoácidos estaba estrechamente relacionada con la de la proteína de ratón bek (cinasa expresada en bacterias) y más lejanamente relacionada con las secuencias de un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos básico de pollo (73 % de homología de secuencia) y su posible equivalente humano, la proteína FLG. La sobreexpresión de la proteína TK14 mediante transfección de las células COS-1 condujo a la aparición de nuevos sitios de unión a la nueva superficie celular para los factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y básicos (OMIM número MIM:

176943: 04/06/2006).

El análisis de la secuencia del gen de FGFR2 humano de 4,5 kb muestra un marco de lectura abierto que codifica la estructura del receptor tirosina cinasa que abarca la membrana de la familia del gen FGFR. Se han caracterizado dos productos génicos alternativos. KGFR y BEK. Estas dos isoformas son idénticas a excepción de una secuencia de 49 aminoácidos que abarcan la segunda mitad del tercer bucle de Ig en la región extracelular. Esta diversidad local se debe a la presencia de exones alternativos dentro de FGFR2, expresándose el exón B en el producto de BEK y el exón K26 en KGFR. Se piensa que el control de estos sitios de corte y empalme alternativos implica factores de transacción (Gilbert y col., Molec. Cell. Biol. 1993, 13: 5461–5468). La variación en el producto génico expresado es altamente significativa porque las características de unión a ligando de KGFR y BEK son bastante distintas. Adicionalmente, tienen patrones de expresión diferentes en embriogénesis murina. Mientras que parece que KGFR tiene un papel en el desarrollo de la piel, BEK se expresa preferentemente en la osteogénesis. Los transcritos de BEK se concentran en los huesos frontales, el maxilar, la mandíbula y los osículos del oído medio.

Para aclarar los determinantes estructurales que gobiernan la especificidad de la señalización de FGF, Plotnikov y col., (Cell 2000, 101: 413–424) determinaron las estructuras cristalinas de FGF1 y FGFR2 en complejos con los dominios de unión a ligando similares a inmunoglobulina 2 y 3 (D2 y D3) de FGFR1 y FGFR2, respectivamente. Encontraron que las interfases altamente conservadas FGF–D2 y enlazador de FGF (entre D2 y D3) definen un sitio de unión general para todos los complejos FGF–FGFR. La especificidad se consigue mediante interacciones entre las regiones centrales y en el extremo N de los FGF y 2 regiones bucle en D3 que son objeto de corte y empalme alternativo. Estas estructuras proporcionan una base molecular para FGF1 como ligando universal de FGFR y para la modulación de la especificidad de FGF–FGFR a través de las variaciones de la secuencia primaria y el corte y empalme alternativo (OMIM número MIM: 176943: 04/06/2006).

Los defectos en FGFR2 son una causa del síndrome de Crouzon (SC), también denominado disostosis craneofacial de tipo I (CFD1). El SC es un síndrome dominante autonómico caracterizado por craneosinostosis (fusión prematura de las suturas del cráneo), hipertelorismo, exoftalmos y estrabismo externo, nariz picuda de loro, labio superior corto, maxilar hipoplásico y un prognatismo mandibular relativo (OMIM número MIM: #123500: 05/04/2000).

Adicionalmente, los defectos en FGFR2 son una causa del síndrome de Jackson–Weiss (JWS). El JWS es un síndrome de craneosinostosis autosómico dominante caracterizado por anomalías craneofaciales y anomalía de los pies, incluyendo pulgares de los pies anchos con desviación medial y coalescencia tarso-metatarso (OMIM número MIM: 176943: 04/06/2006).

Adicionalmente, los defectos en FGFR2 son una causa del síndrome de Apert, también conocido como acrocefalosindactilia de tipo I (ACS1), que se caracteriza por craneosinostosis (fusión prematura de las suturas del cráneo) y sindactilia severa (fusión cutánea y ósea de los dedos) y es autosómico dominante.

Adicionalmente, los defectos en FGFR2 son una causa del síndrome de Pfeiffer (SP), también conocido como acrocefalosindactilia de tipo V (ACS5), que se caracteriza por craneosinostosis con desviación y aumento de tamaño de los pulgares de la mano y los pulgares de los pies, braquimesofalangia, con anquilosis de las falanges y un grado variable de sindactilia de tejidos blandos. Se han descrito tres subtipos del SP: la forma autosómica dominante leve (de tipo 1); cráneo en trébol, anquilosis del codo, muerte prematura, craneosinostosis esporádica (de tipo 2), deceso prematuro, esporádico (de tipo 3).

Adicionalmente, los defectos en FGFR2 son la causa del síndrome de cutis gyrata de Beare–Stevenson (BSCGS), QUE ES Una afección autosómica dominante caracterizada por el trastorno de piel fruncida de cutis gyrata, acantosis nigricans, craneosinostosis, dismorfismo craneofacial, anomalías digitales, anomalías umbilicales y anogenitales y muerte prematura (OMIM número MIM: 176943: 04/06/2006).

Adicionalmente, los defectos en FGFR2 son la causa del síndrome de Antley–Bixler que se caracteriza por trapezoidocefalia, hipoplasia medio facial, sinostosis humeroradial, arco del fémur, fracturas y otras anomalías (OMIM número MIM: #207410: 11/29/2005). Los inhibidores de FGFR2 pueden ser útiles en el tratamiento del síndrome de Crouzone, síndrome de Jackson–Weiss, síndrome de Apert, craneosinostosis, síndrome de Pfeiffer, acrocefalia-sindactilia de tipo V y síndrome de Cutis Gyrata de Beare–Stevenson.

FGFR3: La cinasa EGFR3 diana (es decir, el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 3) es una tirosina cinasa transmembrana de 87,7 kDa codificada por el cromosoma 4p16.3 (símbolo: FGFR3). Como miembro de la familia del factor de crecimiento de fibroblastos, el FGFR3 está implicado en diversas actividades, incluyendo la mitogénesis, la angiogénesis y la cicatrización de heridas. Adicionalmente, el FGFR3 desempeña un papel en el desarrollo y mantenimiento del hueso y el tejido cerebral. FGFR3 regula el crecimiento del hueso limitando la formación de hueso a partir de cartilago, en particular en los huesos largos. Además, FGFR3 se activa mediante translocación en aproximadamente el 15 % de mieloma múltiple (Trudel, S., Blood 2004, 103:3521). Los inhibidores de FGFR3 pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos de angiogénesis, heridas, acondroplasia, craneosinostosis de Muenke, síndrome de Crouzon, acantosis nigricans, displasia tanatofórica, carcinomas de vejiga urinaria y mieloma múltiple;

FGFR24: La cinasa FGFR4 diana (es decir, el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 4) es una tirosina

cinasa transmembrana de 88,0 kDa codificada por el cromosoma 5q35.3 (símbolo: FGFR4). De acuerdo con OMIM, Partanen y col., (EMBO J. 1991, 10: 1347–1354) notificaron la clonación del ADNc y el análisis de un nuevo miembro de la familia del gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) expresado en las células de eritroleucemia K562. Su secuencia de aminoácidos deducida fue un 55 % idéntica a la de los FGFR caracterizados previamente, FLG (FGFR21) y BEK, y tenía las características estructurales de un miembro de la familia de FGFR, incluyendo 2 dominios similares a inmunoglobulina en su parte extracelular. Se encontró que el patrón de expresión de FGFR4 era distinto del de FLG y BEK y también distinto del de FGFR3, que también se había clonado de células de eritroleucemia K562. Para aclarar adicionalmente la relevancia fisiológica de las proteínas tirosina cinasas y buscar miembros adicionales de la familia del gen como posibles factores en la carcinogénesis, Holtrich y col., (Proc. Nat. Acad. Sci. 1991, 88: 10411–10415) amplificaron el ARNm de tejido de pulmón mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando cebadores específicos de PTK, seguido de secuenciación de los clones. Identificaron una nueva proteína tirosina cinasa que denominaron TKF (tirosina cinasa relacionada con el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos). Entre una amplia variedad de células y tejidos analizados, incluyendo linfocitos y macrófagos humanos, se encontró que TFK solo se expresaba en el pulmón y en algunos tumores de origen pulmonar, así como en neoplasias malignas no derivadas de tejidos pulmonares. La comparación de la secuencia ha demostrado que TFK es idéntica a FGFR4 (OMIM número MIM: 134935: 05/03/2002).

La proteína FGFR4 interacciona con los factores de crecimiento específicos para conducir las señales desde el ambiente fuera de la célula al núcleo. Los estudios con animales indican que el gen de FGFR4 está implicado en el desarrollo del músculo y la maduración de las células óseas en el cráneo. FGFR4 también puede desempeñar un papel en el desarrollo y mantenimiento de células especializadas (denominados conos foveales) en la capa fotosensible (retina) y la parte posterior del ojo. La expresión aberrante de FGFR4 se correlaciona con el cáncer de mama, de ovarios, de endometrio y de las trompas de Falopio, y con leiomiomas. Los inhibidores de FGFR4 pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer de mama, de pulmón, de colon, de tiroides medular, de páncreas, de ovarios, de próstata, de endometrio y de las trompas de Falopio, carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello y leiomiomas.

Flt1: La cinasa Flt1 diana (es decir, tirosina cinasa 1 similar a Fms) es una tirosina cinasa transmembrana de 150,7 kDa codificada por el cromosoma 13q12 (símbolo: FLT1), también conocido como VEGFR1 (es decir, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 1). De acuerdo con OMIM, el oncogén FLT pertenece a la familia génica de SRC y está relacionado con el oncogén ROS. Como otros miembros de esta familia, muestra actividad de proteína tirosina cinasa que es importante para el control de la proliferación y diferenciación celular mediante la interacción con PLC-gammas, PTEN11, GRB2, CRK, NCK1 y otras proteínas. El nombre se debe a la semejanza de la estructura de la secuencia del gen FLT con la del gen FMS. El VEGF y sus receptores de unión de alta afinidad, se piensa que las tirosina cinasas Flk1 y Flt1 son importantes para el desarrollo de la vasculatura embrionaria. Estudiando ratones transgénicos en los que el gen de Flk1 estaba alterado, Shalaby y col., (Nature 1995, 376: 62–65) demostró un fallo total de los ratones embrionarios para desarrollar vasos sanguíneos y fracaso de la formación de islas de sangre en el saco vitelino. Fong y col., (Nature 1995, 376: 65–69) notificaron que en ratones, Flt1 es esencial para la organización de vasculatura embrionaria, pero no es esencial para la diferenciación de las células endoteliales. Los embriones de ratones transgénicos homocigotos para una mutación dirigida en el locus de Flt1 formaron células endoteliales en las regiones tanto embrionarias como extraembrionarias, pero ensamblaron estas células en canales vasculares anormales y murieron en el útero en las etapas medias. En las etapas anteriores, las islas de sangre de los ratones homocigotos eran anormales, con angioblastos en el interior, así como en la periferia. Fong y col., (*ibid.*) sugirieron que la ruta de señalización de Flt1 puede regular las interacciones célula endotelial-célula o célula-matriz normales durante el desarrollo vascular (OMIM número MIM: 165070: 03/27/2006). Los inhibidores de Flt 1 pueden ser útiles en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico, carcinoma de próstata y cáncer colorrectal.

Flt3: La cinasa Flt3 diana (es decir, tirosina cinasa 3 similar a Fms) es una tirosina cinasa transmembrana de 112,8 kDa codificada por el cromosoma 13q12 (símbolo: FLT3). De acuerdo con OMIM, Rosnet y col., (Genomics 1991, 9: 380–385) aislaron un nuevo miembro de los receptores de clase 3 tratados anteriormente. Demostraron que este gen de la familia de las tirosina cinasas, denominado FLT3, tiene fuertes similitudes de secuencia con otros miembros del grupo. Las células madre linfocitopoyéticas sirven como depósito para casi todas las células sanguíneas, pero solo forman aproximadamente el 0,01 % de las células de médula ósea humanas o murinas. La capacidad para aislar y expandir esta población tiene aplicaciones clínicas en los trasplantes de médula ósea para enfermedades genéticas y cáncer. Small y col., (Proc. Nat. Acad. Sci. 1994, 91: 459–463) clonaron el ADNc para la tirosina cinasa de células madre 1, el homólogo humano de Flk2/Flt3 murino, procedente de una biblioteca enriquecida en células madre hematopoyéticas CD34+. El ADNc codificó una proteína de 993 aminoácidos con una identidad del 85 % y una similitud del 92 % con el homólogo murino. STK1, que es idéntica a FLT3, es un miembro de la familia de receptores de tipo III de tirosina cinasa que incluye KIT, FMS, y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas. La expresión de STK1 en sangre y médula ósea humana está restringida a las células CD34+, una población considerablemente enriquecida por las células madre/progenitoras. Los oligonucleótidos antisentido dirigidos contra las secuencias de STK1 inhibieron la formación de colonias hematopoyéticas, más fuertemente en los cultivos de médula ósea a largo plazo. Los datos sugirieron que STK1 pueden funcionar como un receptor del factor de crecimiento en las células madre hematopoyéticas y/o progenitoras (OMIM número MIM: 136351: 03/03/2005).

Levis y col., afirman que se han encontrado mutaciones por duplicación en tándem internas (DTI) de la tirosina cinasa receptora FLT3 en del 20 % al 30 % de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA). Estas mutaciones activan de forma constitutiva el receptor y parecen estar asociadas con un mal pronóstico. En su estudio se realizaron ensayos citotóxicos de respuesta a la dosis con AG1295, un inhibidor de la tirosina cinasa activo contra FLT3, sobre blastos primarios de pacientes con LMA, y encontraron que AG1295 era específicamente citotóxico para los blastos de LMA que alojan mutaciones FLT3/ITD. Sugieren que estas mutaciones contribuyen al proceso leucémico y que el receptor de FLT3 representa un agente terapéutico en la LMA (Levis y col., Blood 2001, 98:885–887). Los inhibidores de Flt3 pueden ser útiles en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda, el síndrome mielodisplásico, la leucemia linfoblástica aguda.

Flt4: La cinasa Flt4 diana (es decir, tirosina cinasa 4 similar a Fms) es una tirosina cinasa transmembrana de 145,6 kDa codificada por el cromosoma 5q35.3 (símbolo: FLT4). Flt4 también se conoce como VEGFR3 (es decir, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 3). De acuerdo con OMIM, mediante la detección selectiva de una biblioteca de ADNc de placenta con una sonda de Flt3 de ratón, Galland y col., (Genomics 1992, 13: 475–478) aislaron un gen humano que codifica una supuesta tirosina cinasa de tipo receptor, FLT4. La secuencia de aminoácidos deducida de la porción intracelular de la molécula mostró que estaba fuertemente relacionada con FLT1 y KDR y, en menor grado, con miembros de la clase 3 de tirosina cinasas de tipo receptor. FMS, PDGFR, KIT y FLT3. El linfedema primario, un raro trastorno autonómico dominante que produce una inflamación discapacitante y desfigurante de las extremidades y que, cuando no se trata, tiende a empeorar con el tiempo, se ha relacionado con el locus FLT4 (Karkkainen y col., Nat. Genet. 2000, 25: 153–9). Todos los alelos asociados con la enfermedad analizados presentaban mutaciones de sentido erróneo y proteínas codificadas con una tirosina cinasa inactiva, lo que evita la activación génica aguas abajo (OMIM número MIM: [136352](#): 11/19/2003). Los inhibidores de Flt4 pueden ser útiles en el tratamiento del linfedema primario.

Fms: La cinasa Fms diana (es decir, el sarcoma felino de McDonough) es un miembro de la familia de genes aislados inicialmente de la cepa Susan McDonough de virus del sarcoma felino. Fms es una tirosina cinasa transmembrana de 108,0 kDa codificada por el cromosoma 5q33.2–q33.3 (símbolo: CSF1R). La estructura del receptor transmembrana Fms comprende dos dominios de tipo Ig, un dominio de tipo IgC2, dos dominios adicionales de tipo Ig, un dominio TM y el dominio TK.

Fms es el receptor para el factor estimulante de las colonias de macrófagos (M–CSF) y es crucial para el crecimiento y diferenciación del linaje monocitos-macrófagos. Tras la unión de M–CSF al dominio extracelular de Fms, el receptor se dimeriza y autofosforila en trans los residuos de tirosina citoplasmáticos.

M–CSF, descrito por primera vez por Robinson y colaboradores (Blood. 1969, 33:396–9), es una citocina que controla la producción, diferenciación y función de los macrófagos. M–CSF estimula la diferenciación de las células progenitoras en monocitos maduros y prolonga la supervivencia de los monocitos. Adicionalmente, M–CSF potencia la citotoxicidad, la producción de superóxido, la fagocitosis, la quimiotaxis y la producción de citocinas secundarias de factores adicionales en monocitos y macrófagos. Ejemplos de dichos factores adicionales incluyen el factor estimulante de colonias de granulocitos (G–CSF), la interleucina 6 (IL–6) y la interleucina 8 (IL–8). El M–CSF estimula la hematopoyesis, estimula la diferenciación y la proliferación de las células progenitoras de osteoclastos y tiene efectos profundos sobre el metabolismo de los lípidos. Adicionalmente, el M–CSF es importante en el embarazo. Fisiológicamente se producen grandes cantidades de M–CSF en la placenta y se cree que M–CSF desempeña un papel esencial en la diferenciación de los trofoblastos (Motoyoshi, Int J Hematol. 1998, 67:109–22). Los niveles elevados en suero de M–CSF en las primeras etapas del embarazo pueden participar en los mecanismos inmunológicos responsables del mantenimiento del embarazo (Flanagan y Lader, Curr Opin Hematol. 1998, 5:181–5).

La expresión y/o activación aberrantes de Fms se ha implicado en la leucemia mieloide aguda, LMA (Ridge et al, Proc. Nat. Acad. Sci., 1990, 87:1377–1380). Se cree que las mutaciones en el codón 301 conducen a la transformación neoplásica mediante independencia del ligando y la actividad de tirosina cinasa constitutiva del receptor. Se ha demostrado que el residuo de tirosina en el codón 969 está implicado en una actividad reguladora negativa, que está alterada por las sustituciones de aminoácidos. De acuerdo con lo anterior, las mutaciones de Fms son más prevalentes (20 %) en la leucemia mielomonocítica crónica y la LMA de tipo M4 (23 %), ambas caracterizadas por diferenciación monocítica.

Una afección relacionada con la LMA es la leucemia mieloide crónica (LMC). Durante la crisis blásticas mieloides (CB) de la LMC se producen más anomalías cromosómicas no aleatorias en más del 80 % de los pacientes. No obstante, se ha comunicado que estos cambios citogenéticos preceden a los signos clínicos de la LMC-CB en desde varios meses a años, lo que sugiere que otros acontecimientos biológicos pueden participar en el proceso de varias etapas de la transformación aguda de la LMC. Se ha demostrado que se produce producción autocrina de factores de crecimiento en varias neoplasias malignas hematológicas y, en particular, en la LMA. Specchia et al [Br J Haematol. 1992 Mar; 80(3):310–6] han demostrado que el gen de la IL–1 beta se expresa en casi todos los casos de LMC en la crisis blástica mieloide y que en una proporción elevada de casos se demostró expresión constitutiva del gen de M–CSF. Muchos de los mismos pacientes en el estudio de Specchia y col., presentaron coexpresión simultánea de Fms. Tras la exposición de las células leucémicas a acetato de miristato de forbol (PMA) se documentó liberación de la proteína M–CSF en tres de cinco pacientes estudiados; no obstante, no se detectó

cantidad significativa de interleucina 3 (IL-3), factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) o factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) en estos pacientes. Esto demuestra que existen diferentes patrones de secreción de factores de crecimiento en la LMA y la LMC, y que es probable que estén implicados distintos acontecimientos moleculares en el control de la proliferación leucémica.

5 La observación de que la producción de M-CSF, el principal factor de crecimiento de los macrófagos, está aumentada en los tejidos durante la inflamación (Le Meur et al, *J. Leukocyte Biology*. 2002;72:530–537) proporciona un papel para la Fms en determinadas enfermedades. Por ejemplo, la EPOC se caracteriza por una limitación del flujo de aire que no es completamente reversible. La limitación del flujo de aire normalmente es progresiva y se asocia con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas o gases nocivos. La inflamación crónica de la EPOC se observa a través de las vías respiratorias, el parénquima y la vasculatura pulmonar. La población de células inflamatorias consiste en neutrófilos, macrófagos y linfocitos T, junto con eosinófilos en algunos pacientes. Se ha postulado que los macrófagos desempeñan un papel de orquesta en la inflamación de la EPOC a través de la liberación de mediadores tales como TNF- α , IL-8 y LTB₄, que son capaces de dañar las estructuras pulmonares y/o sostener la inflamación neutrofílica.

15 Adicionalmente, la señalización de M-CSF/fms es crucial para la formación de osteoclastos y la supervivencia de los precursores de osteoclastos. Por ejemplo, la pérdida de estrógenos en la menopausia da como resultado un aumento de M-CSF y, por tanto, un mayor número de osteoclastos y resorción ósea, que da lugar a un mayor riesgo de fractura y osteoporosis. De acuerdo con lo anterior, el bloqueo de esta señal es una diana para la inhibición de la resorción ósea (Teitelbaum, *Science*. 2000;289:1504; Rohan, *Science*. 2000;289:1508).

20 La aterosclerosis, una enfermedad inflamatoria de las paredes de los vasos, se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas. Un efecto de la inhibición de Fms en el tratamiento y prevención de la aterosclerosis depende de varias observaciones (Libby, *Nature*. 2002;420:868–874). En primer lugar, los monocitos residentes en la íntima arterial aumentan la expresión de los receptores secuestrantes e internalizan las lipoproteínas modificadas. Los macrófagos ricos en lípidos se desarrollan en células espumosas características de la lesión aterosclerótica. Los macrófagos en el ateroma secretan citocinas y factores de crecimiento implicados en la progresión de la lesión. Adicionalmente, los macrófagos se replican dentro de la íntima. A través de Fms, el M-CSF activa la transición de monocitos a macrófagos ricos en lípidos y aumenta la expresión del receptor A secuestrante. De hecho, las placas ateroscleróticas sobreexpresan M-CSF, que es crucial para la progresión aterosclerótica. Se ha descubierto que los ratones deficientes en M-CSF experimentan menos aterosclerosis grave que los ratones con M-CSF normal (Rajavashisth, et. al., *J. Clin. Invest.* 1998;101:2702–2710; Qiao, et. al., *Am. J. Path.* 1997;150:1687–1699). De acuerdo con lo anterior, los inhibidores de Fms alteran la señalización de M-CSF, de modo que comprometen la progresión de los monocitos a células espumosas macrófagos, la supervivencia y replicación de los macrófagos y la señalización de las citocinas que participa en la progresión de la lesión.

35 La granulomatosis de Wegener, también conocida como vasculitis, se caracteriza por inflamación granulomatosa de los vasos sanguíneos con necrosis. Esta inflamación limita el flujo de sangre a los órganos, con el consiguiente daño. Aunque la enfermedad puede afectar a cualquier sistema de órganos, la granulomatosis de Wegener afecta principalmente al tracto respiratorio (es decir, senos, nariz, tráquea y pulmones) y a los riñones. El endotelio desempeña un papel principal en la inmunopatología de varios trastornos vasculares en muchas afecciones inflamatorias como la granulomatosis de Wegener, en la que se ha demostrado que el uso de inmunoglobulina intravenosa (Ig i.v.) es beneficioso (por ejemplo, véase Basta et al, *J Clin Invest* 1994, 94:1729–1735). Se ha notificado (Xu et al, *Am. J. Path.*, 1998;153:1257–1266) que la Ig i.v. inhibe la proliferación de las células endoteliales de un modo dependiente de la dosis y del tiempo y regula por disminución la expresión del ARNm de la molécula de adhesión (ICAM-1 e VCAM-1), el ARNm de quimiocinas (MAP-1, M-CSF y GM-CSF), y el ARNm de las citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β e IL-6) inducida por TNF- α o IL-1 β . Estos resultados pueden explicar, al menos en parte, el efecto terapéutico de la Ig i.v. en los trastornos vasculares e inflamatorios. Adicionalmente, estos resultados sugieren que la inhibición de la actividad de M-CSF al nivel de la interacción con Fms es una estrategia terapéutica eficaz.

El papel de M-CSF y Fms en el enfisema parece implicar la regulación del metabolismo de la elastina a través del control de las metaloproteínas de la matriz. El M-CSF tiene un papel en la modulación de la acumulación y la función de los macrófagos alveolares (MA) in vivo (Shibata et al, *Blood* 2001, 98: pág. 2845–2852). Los ratones osteopetróticos (Op/Op) no tienen M-CSF detectable y muestran reducciones variables específicas de tejido en el número de macrófagos. De acuerdo con lo anterior, se postuló la hipótesis de que el número de MA disminuiría y presentan una función alterada en los ratones Op/Op debido a la ausencia de M-CSF. Shibata et al descubrieron que el número de macrófagos pulmonares identificados en secciones de pulmón había disminuido en ratones Op/Op de 20 días de edad pero no en ratones Op/Op mayores de 4 meses en comparación con los hallazgos en hermanos controles de la misma edad. El número de MA recuperados mediante lavado broncoalveolar (LBA) también se había reducido en ratones Op/Op jóvenes pero no en los adultos en comparación con los controles. Es importante el hecho de que los MA de ratones Op/Op liberan de forma espontánea niveles de metaloproteinasas de la matriz (MMP) más altos que los MA de los controles. Consistente con un incremento de la liberación de MMP, los ratones Op/Op presentan depósitos anormales de elastina y desarrollan de forma espontánea enfisema en ausencia de pruebas moleculares o celulares de inflamación pulmonar. De acuerdo con lo anterior, la modulación de la actividad de metaloelastasa en macrófagos por M-CSF puede controlar la degradación de las fibras de elastina en pulmones o

vasos sanguíneos.

Las células de cáncer metastásico producen destrucción ósea, con fractura asociada, dolor, deformación e hipercalcemia, debido a la producción de factores osteoclastogénicos, incluyendo M-CSF, por las células tumorales (Clohisy et al, Clin. Orthop. 2000, 373: 104–14). La unión de M-CSF al producto Fms estimula la formación de osteoclastos y actividad osteolítica (Kodama et al, J. Exp. Med. 1991, 73: 269–72; Feng et al, Endocrinology 2002, 143: 4868–74). De acuerdo con lo anterior, la inhibición de la actividad osteoclástica a nivel de Fms ofrece una diana convincente para mejorar la metástasis ósea.

La nefritis es la inflamación de los riñones. Puede estar causada, por ejemplo, por una infección bacteriana de los riñones o la exposición a una toxina. No obstante, la nefritis se desarrolla más habitualmente a partir de una reacción inmunitaria anormal, que se puede producir, por ejemplo, cuando un anticuerpo ataca al propio riñón o a un antígeno unido a las células renales o cuando un complejo de antígeno-anticuerpo formado en otra parte del cuerpo se une a las células en el riñón. Algunos tipos de nefritis implican infiltración de los tejidos renales por glóbulos blancos y depósitos de anticuerpos. En otros tipos de nefritis, la inflamación puede consistir en inflamación o cicatrización de tejidos sin glóbulos blancos ni anticuerpos. Adicionalmente, la nefritis se puede producir en cualquier lugar de los riñones. Con respecto a los glomérulos, el daño progresivo en los glomérulos causa que disminuya la producción de orina y la acumulación de productos residuales metabólicos en la sangre. Cuando el daño en los glomérulos es grave, las células inflamatorias y las células glomerulares dañadas se acumulan, de modo que los capilares en el interior del glomérulo se comprimen e interfieren con la filtración. Se puede producir cicatrización, alteración de la función renal y reducción de la producción de orina. En algunos casos se pueden formar microtrombos en los vasos sanguíneos pequeños, de modo que se reduce aún más la función renal. Con menos frecuencia, la nefritis afecta a los tejidos tubulointersticiales, dicha inflamación se denomina nefritis tubulointersticial. Cuando la inflamación daña a los túbulos y a los tejidos tubulointersticiales, los riñones pueden ser incapaces de concentrar la orina, eliminar (excretar) los productos residuales metabólicos del cuerpo ni equilibrar la excreción de sodio y otros electrolitos, como el potasio. Cuando los túbulos y los tejidos tubulointersticiales están dañados a menudo se produce insuficiencia renal. De acuerdo con lo anterior, la inhibición de Fms ofrece una diana para la intervención terapéutica en la nefritis debido a la modulación de la respuesta inflamatoria que comprende la etiología de la enfermedad.

La nefritis lúpica, es decir, la afectación renal en el lupus eritematoso sistémico (LES), es una manifestación frecuente de la enfermedad con un mal pronóstico. Al menos tres mecanismos inmunopatogénicos potencialmente solapantes para la nefritis lúpica están avalados por datos experimentales. En primer lugar, los complejos inmunitarios circulantes compuestos principalmente por ADN y anti-ADN se depositan en el riñón. La activación del complemento resultante y la quimiotaxis de los neutrófilos da lugar a un proceso inflamatorio local. En segundo lugar, la formación *in situ* de complejos de antígeno y anticuerpo pueden conducir de forma similar a la activación del complemento y la lesión mediada por leucocitos. En tercer lugar, los anticuerpos contra dianas celulares específicas pueden producir lesión renal. En pacientes de LES con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se observa un mecanismo adicional. Se puede producir trombosis glomerular por la hipercoagulabilidad que acompaña a los anticuerpos dirigidos contra complejos de proteína-fosfolípido cargados negativamente (por ejemplo, VDRL biológicos falsos positivos, anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante de lupus). La nefritis lúpica mesangial se acompaña de hallazgos diagnósticos normales o de un grado leve de proteinuria, pero normalmente hay ausencia de hipertensión y de sedimentos urinarios anormales. La glomerulonefritis lúpica proliferativa focal y difusa a menudo se asocia con el peor pronóstico para la supervivencia renal y se puede acompañar de síndrome nefrótico, hipertensión significativa y sedimento anormal en la orina. La nefritis lúpica membranosa a menudo se presenta con proteinuria, de grado moderado a alto, pero normalmente el sedimento urinario es normal en ausencia de hipertensión. La nefropatía lúpica mesangial generalmente se asocia con un pronóstico excelente, mientras que la nefropatía lúpica proliferativa, especialmente la variante difusa, a menudo se caracteriza por hipertensión, cilindros de glóbulos rojos y un deterioro importante de la función renal. El síndrome nefrótico en ausencia de hipertensión, sedimento urinario activo o hipocomplementemia significativa sugieren la variante membranosa de la nefropatía lúpica. Generalmente, la nefropatía membranosa se asocia con un buen pronóstico y la conservación relativa de la función renal. No obstante, en presencia de proteinuria nefrítica persistente, la nefropatía lúpica membranosa puede, de hecho, conducir a la pérdida de la función renal y a enfermedad renal en estado terminal (ERET). De acuerdo con lo anterior, la inhibición de Fms ofrece una diana para la intervención terapéutica en el lupus debido a la modulación de la respuesta inflamatoria que comprende la etiología de la enfermedad.

La acumulación de macrófagos es una característica prominente en muchas formas de glomerulonefritis. La proliferación local de macrófagos dentro del riñón se ha descrito en la glomerulonefritis humana y experimental y puede tener un papel importante en el aumento de la respuesta inflamatoria. Isabel et al (Nephrol Dial Transplant 2001, 16: 1638–1647) investigaron la relación entre la proliferación local de macrófagos y la expresión renal de M-CSF. Se descubrió que la expresión de M-CSF glomerular y tubulointersticial estaba regulada por aumento en la glomerulonefritis humana, siendo más prominente en las formas proliferativas de la enfermedad. Dado que esto se correlaciona con la proliferación local de macrófagos, sugiere que el aumento de la producción renal de M-CSF desempeña un papel importante en la regulación de la proliferación local de macrófagos en la glomerulonefritis humana. En un modelo de inflamación renal (OUU, obstrucción uretérica unilateral), el tratamiento con anticuerpos anti-Fms redujo la acumulación de macrófagos (Le Meur et.al., J Leukocyte Biology, 2002, 72: 530–537). De acuerdo con lo anterior, la inhibición de Fms ofrece una diana para la intervención terapéutica en la glomerulonefritis.

La resistencia a la insulina y la obesidad son rasgos característicos de la diabetes de tipo III y existe una fuerte correlación entre la resistencia a la insulina y la acumulación de grasa visceral abdominal (Bjorntrop, Diabetes Metab. Res. Rev., 1999, 15: 427–441). Las pruebas actuales indican que los macrófagos que se acumulan en el tejido adiposo liberan TNF- α y otros factores que producen cambios en los adipocitos (hipertrofia, lipólisis, reducción de la sensibilidad a la insulina) y también estimulan la resistencia a la insulina en los tejidos circundantes. Por tanto, la acumulación de macrófagos en la diabetes de tipo 2 es importante para la progresión de la enfermedad. De acuerdo con lo anterior, la inhibición de Fms tiene el potencial de prevenir el desarrollo de la resistencia a la insulina e hiperglucemia.

De un modo similar, la observación de que la producción de M-CSF, el principal factor de crecimiento de macrófagos, está aumentada en los tejidos durante la inflamación destaca un papel de Fms en enfermedades, tales como, por ejemplo, enfermedades inflamatorias. Más particularmente, dado que en el estado patológico se encuentran niveles elevados de M-CSF, la modulación de la actividad de Fms puede mejorar la enfermedad asociada con niveles aumentados de M-CSF.

Los inhibidores de Fms pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos inmunitarios, incluyendo artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), granulomatosis de Wegener, y rechazo de trasplantes, enfermedades inflamatorias, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, y aterosclerosis, trastornos metabólicos, incluyendo resistencia a la insulina, hiperglucemia y lipólisis, trastornos de la estructura ósea o mineralización, incluyendo osteoporosis, aumento del riesgo de fracturas, hipercalcemia y metástasis óseas, enfermedades renales, incluyendo nefritis (por ejemplo, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica), necrosis tubular, complicaciones renales asociadas con la diabetes, e hipertrofia y cánceres, incluyendo mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica (LMC), cáncer de mama y cáncer de ovarios.

Frk: La cinasa Frk diana (es decir, cinasa relacionada con Fyn) es una tirosina cinasa de 58,5 kDa codificada por el cromosoma 6q21–q22.3 (símbolo: FRK). La estructura comprende un dominio SH2, uno SH3 y una tirosina cinasa. Hosoya y col., notifican la identificación de un gen de la tirosina cinasa similar a SRC, FRK (cinasa relacionada con Fyn), fusionado con ETV6 en un paciente con leucemia mielógena aguda portador de t(6;12)(q21;p13). Se demostró que la proteína ETV6/FRK se autofosforilaba de forma constitutiva en sus residuos de tirosina. ETV6/FRK fosforiló las histonas H2B y H4 *in vitro* en mayor medida que FRK, lo que sugiere que presentaba una actividad cinasa elevada. ETV6/FRK pudo transformar las células Ba/F3 y las células NIH3T3, que dependían de su actividad cinasa (Hosoya y col., Genes Chromosomes Cancer 2005, 42(3):269–79). Welsh y col., concluyeron que FRK/RAK contribuye a la muerte de las células beta inducida por citocinas y la inhibición de esta cinasa pudo proporcionar medios para suprimir la destrucción de las células beta en la diabetes de tipo I (Welsh y col., Biochem J 2004, 382(1):261–8). Los inhibidores de Frk pueden ser útiles en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda y la diabetes de tipo I.

Fyn: La cinasa Fyn diana (es decir, el oncogén Fyn relacionado con Src, Fgr, Yes) es una tirosina cinasa no receptora de 60,6 kDa codificada por el cromosoma 6q21 (símbolo: FYN). Fyn está implicada en la regulación de la desgranulación de los mastocitos en una confluencia sinérgica de las rutas de Fyn y Lyn (es decir, homólogo del oncogén viral relacionado con el sarcoma de Yamaguchi v–Yes–1) al nivel de la proteína cinasa C y la regulación del calcio. Los inhibidores de Fyn pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia y en la prevención de metástasis, por ejemplo en el melanoma y el carcinoma de células escamosas.

Gsk3 α , Gsk3 β : La cinasa Gsk3 β diana (es decir, glucógeno sintasa cinasa 3 beta) es una STK de 46,8 kDa codificada por el cromosoma 3q13.3 (símbolo: GSK3B). La cinasa Gsk3 α diana (es decir, glucógeno sintasa cinasa 3 alfa) es una STK de 51,0 kDa codificada por el cromosoma 19q13.2 (símbolo: GSK3A). La Gsk3 es una serina-treonina cinasa dirigida por prolina que se identificó inicialmente como glucógeno sintasa fosforiladora e inactivadora. Dos isoformas, alfa y beta, muestran un alto grado de homología de aminoácidos (Stambolic y Woodgett, Biochem. J. 1994, 303: 701–704.). GSK3B está implicada en el metabolismo de la energía, el desarrollo de células neuronales y la formación del patrón en el cuerpo (Plyte y col., Biochim. Biophys. Acta 1992, 1114: 147–162.). La estructura cristalográfica en rayos X de Gsk3 ha sido comunicada por Dajani y col., (Cell 2001, 105: 721–732). Klein y Melton (Proc. Nat. Acad. Sci. 1996, 93: 8455–8459) propusieron que la Gsk3 es la diana endógena del litio en varios sistemas. Por ejemplo, el litio inhibe de forma potente y específica la actividad de Gsk3 *in vitro*. Esto sugiere un mecanismo por el cual el litio puede imitar la acción de la insulina y la inhibición del litio de la ruta de Gsk3 en el cerebro podría explicar las acciones de la acción del litio en la enfermedad maniaco-depresiva además de sus efectos sobre el desarrollo y su actividad similar a la insulina.

Phiel y col., muestran que las concentraciones terapéuticas de litio, un inhibidor de la GSK–3, bloquean la producción de péptidos Abeta mediante la interferencia en la escisión de APP en la etapa de gamma-secretasa, pero no inhiben el procesamiento de Notch. Es importante el hecho de que el litio también bloquea la acumulación de péptidos Abeta en los cerebros de ratones que sobreproducen APP. La diana de litio en esta situación es la GSK–3-alfa, que es necesaria para el procesamiento máximo de APP. Dado que la GSK–3 también fosforilan la proteína tau, el componente principal de los ovillos neurofibrilares, la inhibición de la GSK–3-alfa ofrece un nuevo abordaje para reducir la formación de placas de amiloide y de ovillos neurofibrilares, dos características patológicas de la enfermedad de Alzheimer (Phiel y col., Nature 2003, 423:435–439). Eldar–Finkelman afirma que los inhibidores de GSK–3 podrían ser útiles como compuestos terapéuticos en el tratamiento de afecciones asociadas con niveles

- elevados de actividad enzimática, tales como diabetes de tipo 2 y la enfermedad de Alzheimer. La característica proapoptótica de la actividad de la GSK-3 sugiere un papel potencial de sus inhibidores en la protección contra la muerte de las células neuronales y en el tratamiento de la lesión cerebral traumática y del ictus. Por último, los inhibidores selectivos de GSK-3 podrían imitar la acción de los estabilizantes del estado de ánimo, tales como litio y ácido valproico, y se pueden usar en el tratamiento de los trastornos del ánimo bipolar (Eldar-Finkelman, Trends Mol Med 2002, 8:126-132). Martínez y col., afirman que la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK-3) se describió inicialmente como una enzima clave en el metabolismo del glucógeno, pero ahora se sabe que regula un conjunto diverso de funciones celulares. Anteriormente se han identificado dos formas de la enzima, la GSK-3-alfa y la GSK-3beta. Por tanto, los inhibidores de molécula pequeña de la GSK-3 pueden tener varios usos terapéuticos, incluyendo el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, diabetes de tipo II, trastornos bipolares, ictus, cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas (Martínez y col., Med Res Rev 2002, 22(4):373-84). Los inhibidores de GSK pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del SNC, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, diabetes de tipo II, trastornos bipolares, ictus, cáncer, enfermedad inflamatoria crónica, leucopenia, esquizofrenia, dolor crónico, dolor neuropático y lesión cerebral traumática.
- 5 **HCK:** La cinasa HCK diana (cinasa celular hemopoyética) es una tirosina cinasa de 59,5 kDa codificada por el cromosoma 20q11.21 (símbolo: HCK). La estructura proteica comprende un dominio SH3 y uno SH2 y un dominio de cinasa bipartito. Los inhibidores de HCK pueden ser útiles en el tratamiento de la leucemia mielógena crónica y la leucemia linfocítica aguda.
- 10 **Her2/Erbb2:** La cinasa Her2/Erbb2 diana (es decir, el receptor 2 de EGF humano) es una tirosina cinasa transmembrana de 137,9 kDa codificada por el cromosoma 17q11.2-q12/17q21.2 (símbolo: ERBB2). De acuerdo con OMIM, el locus de ERBB2 17q21 es el punto de corte del cromosoma 17 en la leucemia promielocítica aguda (LPA). Se observa amplificación de ERBB2 en el adenocarcinoma de glándula salivar humano (Semba y col., Proc. Nat. Acad. Sci. 1985, 82:6497-6501) y en la línea celular de cáncer gástrico (Fukushige y col., Molec. Cell. Biol. 1986, 6:955-958). La sobreexpresión de ERBB2 se ha implicado en la transformación neoplásica del cáncer de próstata. La interleucina 6 (IL6) es una citocina reconocida inicialmente como regulador de las respuestas inmunitarias e inflamatorias, pero también regula el crecimiento de muchas células tumorales, incluyendo el cáncer de próstata. Qui y col., mostraron que el tratamiento de una línea celular de cáncer de próstata con IL6 induce la fosforilación de la tirosina de ERBB2 y ERBB3, pero no de ERBB1/EGFR. ERBB2 también forma un complejo con la subunidad gp130 del receptor de IL6 (IL6R) de una forma dependiente de IL6. Esta asociación es importante porque la inhibición de la actividad de ERBB2 da lugar a la anulación de la activación de MAPK inducida por IL6 (Qui y col., Nature 1998, 393:83-85). Por tanto, ERBB2 es un componente crucial de la señalización de la IL6 a través de la ruta de la MAP cinasa. Adicionalmente, la sobreexpresión de ERBB2 confiere resistencia al taxol en los cánceres de mama inhibiendo la activación de p34 (CDC2) (Yu y col., Molec. Cell 1998, 2:581-91) (OMIM número MIM: 164870: 01/30/2006). Los inhibidores de Her2/Erbb2 pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer de próstata y de mama.
- 20 **Her4/Erbb4:** La cinasa Her4/Erbb4 diana (es decir, el receptor 4 de EGF humano) es una tirosina cinasa transmembrana de 146,8 kDa codificada por el cromosoma 2q33.3-q34 (símbolo: ERBB4). De acuerdo con OMIM, el gen de HER4/ERBB4 es un miembro de la subfamilia de tirosina cinasas receptoras de tipo I que incluyen EGFR, ERBB2 y ERBB3. El producto génico de ERBB4 es un receptor de NDF/herregulina, que son esenciales para el desarrollo neuronal. Embriones de ratón Her4/Erbb4 -/- exhiben proyecciones axonales erróneas que se correlacionan con la migración aberrante de una subpoblación de células de la cresta neural craneal derivadas del rombencéfalo. De acuerdo con lo anterior, la señalización Her4/Erbb4 proporciona información sobre los patrones esencial para la correcta migración de las células de la cresta neural (OMIM Número MIM: 600543: 07/27/2005). Los inhibidores de Her4/Erbb4 pueden ser útiles en el tratamiento del meduloblastoma infantil.
- 25 **IGF1R:** La cinasa IGF1R diana (el receptor 1 del factor de crecimiento similar a la insulina 1) es una tirosina cinasa receptora de 154,8 kDa codificada por el cromosoma 15q26.1 (símbolo: IGF1R). Se sobreexpresa en el cáncer de mama y de próstata, y actúa potenciando la supervivencia de las células tumorales. Los inhibidores de IGF1R pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer de próstata y el carcinoma hepatocelular.
- 30 **IKK beta:** La cinasa IKK beta diana (es decir, inhibidor del factor nuclear kappa B cinasa beta) es una STK de 86,6 kDa codificada por el cromosoma 8p11.2 (símbolo: IKBKB). De acuerdo con OMIM, la IKK beta fosforila residuos de serina de las proteínas I-kappa-B, lo que las marca para su destrucción a través de la ruta de la ubiquitinación, de modo que permite la activación del complejo NF-kappa-B. El complejo NF-kappa-B activado se transloca al interior del núcleo y se une al ADN en los motivos de unión kappa-B. Yin et al (Nature 396: 77-80, 1998) han demostrado que las propiedades antiinflamatorias de las aspirina y el salicilato están mediadas, en parte, por su inhibición específica de IKK-beta, de modo que se evita la activación por NF-kappa-B de los genes implicados en la patogenia de la respuesta inflamatoria. Rossi et al (403: 103-108, 2000) demostraron un nuevo mecanismo de actividad antiinflamatoria basado en la inhibición directa y la modificación de la subunidad IKK-beta de la IKK. Dado que la IKK-beta es responsable de la activación de NF-kappa-B por estímulos proinflamatorios, Rossi y col., (ibid.) sugirieron que sus hallazgos explicaban cómo funcionan las prostaglandinas de ciclopentenona y se pueden usar para mejorar la utilidad de los inhibidores de la COX2(OMIM número MIM: 603258: 11/16/2005).
- 35 Los inhibidores de la IKK beta pueden ser útiles en el tratamiento de la leucemia de las células T, la necrosis, las neoplasias, la resistencia a la insulina y las neoplasias malignas.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

Irak4: La Irak4 cinasa diana (es decir, la cinasa 4 asociada al receptor de interleucina 1) es una serina/treonina cinasa de 51,5 kDa codificada por el cromosoma 12q12 (símbolo: IRAK4). Las cinasas asociadas al receptor de la interleucina 1 (por ejemplo, IRAK1) son mediadores importantes en la transducción de la señal del receptor de tipo Toll (TLR, por ejemplo, TLR4) y los miembros de la familia de IL1R se denominan en conjunto TIR. Irak4 funciona en esta ruta de la transducción de la señal. La estructura de Irak4 comprende un dominio DEATH adyacente a un dominio STK. El dominio DEATH es un motivo de interacción proteína-proteína que se encuentra en determinadas proteínas de la ruta apoptótica.

Irak4 se identificó inicialmente como NY-REN-64, uno de los 65 antígenos tumorales humanos reconocidos por anticuerpos autólogos de pacientes con carcinoma de células renales usando análisis serológico de bibliotecas de expresión de ADNc recombinante (SEREX). El análisis de la secuencia del clon de ADNc NY-REN-64 identificado en la detección selectiva SEREX reveló un nuevo gen que codifica un transcrito de 2,8 kilobases y una proteína prevista de 460 aminoácidos (acceso en Genbank AF155118) que se ha observado que es portadora de un motivo de proteína cinasa (Scanlan y col., *Int. J. Cancer*, 1999, 83, 456-464). Según su homología con las otras cinasas asociadas con el receptor de IL-1, este gen se ha situado más recientemente en la familia IRAK y se le ha proporcionado el nombre de cinasa 4 asociada al receptor de IL-1.

Irak4 es necesario para el reclutamiento eficiente de IRAK1 al complejo del receptor de IL-1 tras la fijación de la IL-1, lo que desencadena cascadas de señalización intracelular que conducen a la regulación por aumento de la transcripción y la estabilización del ARNm. Irak4 fosforila Irak1. El funcionamiento eficaz de Irak4 es crucial para una inmunidad protectora contra bacterias específicas, incluyendo bacterias piogénicas, pero es redundante contra otros microorganismos.

Los inhibidores e Irak4 pueden ser útiles en el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, el asma, la bronquitis crónica, la hipertrofia cardíaca y la hipertensión renal.

Itk: La cinasa Itk diana (es decir, cinasa de células T inducible por IL-2) es una tirosina cinasa de 71,8 kDa codificada por el cromosoma 5q31-q32 (símbolo: ITK). La Itk es un homólogo específico de células T de la cinasa Btk. Las cinasas de la familia EMT Tec son proteínas tirosina cinasa no receptoras que se expresan a niveles muy altos en muchas líneas celulares hematopoyéticas. Las proteínas tirosina cinasas de la familia TEC ITK, RLK(TXK) y TEC se han identificado como componentes clave de la señalización de los receptores de células T que contribuyen a la regulación de la fosfolipasa C alfa, la movilización del Ca²⁺ y la activación de las proteínas cinasas activadas por mitógeno. Los datos recientes también muestran que las cinasas TEC contribuyen a la reorganización de la actina dirigida por el receptor de células T y a la polarización celular, que son necesarias para la activación producida de las células T. Los estudios funcionales han implicado a las cinasas TEC como importantes mediadores de las rutas que controlan la diferenciación de las células T colaboradoras CD4+ (Schwartzberg y col., 2005, *Nature immunology*, 5:284).

Las células T expresan tres cinasas TEC, ITK, RLK and TEC, todas las cuales se activan aguas abajo del receptor de células T (TCR) (Berg, L. J y col., *Annu. Rev. Immunol.*, 2005, 23:549) y se ha demostrado que están implicadas en la señalización a través del TCR (Schaeffer, E. M. y col., 1999, *Science*, 284,:638). Aunque ITK, RLK y TEC se encuentran todas ellas en las células T, son expresadas a niveles diferentes y por diferentes subpoblaciones. (Lucas, J. A y col., 2003, *Immunol. Rev.*, 191;119. Colgan, J. y col., 2004, *Immunity*, 21:189). Se observó expresión elevada de TEC en cada uno de los 3 pacientes estudiados con síndrome mielodisplásico (Sato K y col., 1994, *Leukemia*, 8:1663). Aunque ninguna enfermedad humana se ha asociado con mutaciones de las cinasas TEC expresadas por las células T, los ratones deficientes en ITK tienen defectos específicos en las respuestas de las células colaboradoras T2 (TH2) y una patología reducida en modelos de asma alérgica (Fowell y col., 1999, *Immunity*, 11:399). Los inhibidores específicos de ITK reducen la enfermedad en un modelo de ratón de asma alérgica¹⁹, las cinasas TEC se activan mediante fosforilación por las cinasas de la familia SRC, tal como LCK, y el reclutamiento a la membrana plasmática a través de la unión de PtdIns(3,4,5)P₃, en la que producen complejos de señalización con TCR mediante interacciones con SLP76, LAT y otras moléculas (Bunnell, S. C. y col., 2000, *J. Biol. Chem.*, 275:2219).

Consistente con un papel de la ITK en las respuestas alérgicas, se ha observado una expresión aumentada de ITK en las células T de sangre periférica de seres humanos con dermatitis atópica (Matsumoto, Y. y col., 2002, *Int. Arch. Allergy Immunol.* 129:327). Es importante el hecho de que los ratones Itk^{-/-} no pueden montar una respuesta celular TH2 eficaz frente a la infección por muchos patógenos que se usan para evaluar la diferenciación celular de TH2, incluyendo *Nippostrongylus brasiliensis*, *Schistosoma mansoni* y *Leishmania major* (Fowell, D. J. y col., 1999, *Immunity*, 11:399. Schaeffer, E. y col., 2001, *Nature Immunol.*, 2:1183).

Las respuestas celulares TH2 se han implicado en la patología del asma alérgica, que se caracteriza por un incremento del número de células TH2 en los pulmones, un incremento en la producción de citocinas TH2, un incremento en la producción de moco en los pulmones e inflamación de las vías respiratorias (Cohn, L y col., 2004, *Annu. Rev. Immunol.*, 22:789). No obstante, por varias razones, la ITK podría ser una diana terapéutica ideal para las enfermedades mediadas por las células TH2, con la condición de que el inhibidor tenga un grado elevado de especificidad. Los inhibidores de Itk pueden ser útiles en el tratamiento del asma alérgica.

Jak1: La cinasa Jak1 diana (es decir, cinasa Janus 1) es una tirosina cinasa de 132 kDa codificada por el cromosoma 1p31.3 (símbolo: JAK1). Los inhibidores de Jak1 pueden ser útiles en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C.

5 **Jak2:** La cinasa Jak2 diana (es decir, cinasa Janus 2) es una tirosina cinasa de 130,7 kDa codificada por el cromosoma 9p24 (símbolo: JAK2). Los inhibidores de Jak2 pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, tales como policitemia vera, mielofibrosis, trombocitemia esencial, metaplasia mieloide y leucemias, incluyendo leucemia linfoblástica aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia mielomonocítica juvenil, LMMC, LMC negativa para el cromosoma Filadelfia, leucemia megacariocítica, y leucemia eritroide aguda.

10 **Jak3:** La cinasa Jak3 diana (es decir, cinasa Janus 3) es una tirosina cinasa de 125,1 kDa codificada por el cromosoma 19p13.1 (símbolo: JAK3). De acuerdo con OMIM, la JAK3 es un miembro de la familia de tirosina cinasas de las cinasas Janus (JAK) implicadas en la transducción de la señal intracelular mediada por el receptor de citocinas. La señalización de la interleucina 2 (IL2) requiere la dimerización del receptor beta de IL2 (IL2RB) con la cadena gamma común (gamma-c; IL2RG). Las mutaciones en el gen de IL2RG producen una inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X. Las interleucinas IL2, IL4, IL7, IL9 e IL15, cuyos receptores se sabe que
15 contienen la cadena gamma común, inducen la fosforilación de tirosina y la activación de Jak3. Los truncamientos de gamma-c y una mutación puntual de gamma-c, que producen una inmunodeficiencia combinada moderada ligada al cromosoma X, disminuyen la asociación entre la cadena gamma común y Jak3. Dado que las mutaciones en el gen de IL2RG en al menos algunos pacientes de IDCGX y IDCX evitan la activación normal de Jak3, las mutaciones en Jak3 pueden dar como resultado un fenotipo similar a IDCGX (OMIM número MIM: 600173; 04/04/2006). Una cinasa relacionada, Jak2, se activa mediante mutación en pacientes con diversos trastornos mieloproliferativos (Kralovics R. et al N Engl. J Med. 2005 352:1779-90). El papel de Jak3 en la maduración de los linfocitos B y T y en la función de las células T convierte a la Jak3 en una diana para el tratamiento del rechazo de trasplantes y enfermedades autoinmunes. Los inhibidores de Jak3 pueden ser útiles en el tratamiento de la inmunodeficiencia combinada severa ligada al cromosoma X, trastornos mieloproliferativos, rechazo de trasplantes y enfermedades autoinmunes tales
20 como artritis reumatoide, síndrome del intestino inflamatorio, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, psoriasis y esclerosis múltiple.

Jnk1: La Jnk1 diana (es decir, la cinasa c-Jun 1) es una serina/treonina cinasa de 48,3 kDa codificada por el cromosoma 10q11.22 (símbolo: MAPK8), también conocida como proteína cinasa 8 activada por mitógeno. Jnk1 es una proteína cinasa activada por mitógeno (es decir, MAPK) que forman una familia de serina-treonina cinasas que participan en un sistema de señalización principal por el cual las células transducen los estímulos extracelulares en respuestas intracelulares. Las MAPK comprenden las cinasas extracelulares reguladas, o ERK, por ejemplo Erk2, y las proteínas cinasas activadas por estrés (SAPK). Las MAPK responden a la activación mediante estrés ambiental y citocinas proinflamatorias mediante fosforilación de una serie de factores de transcripción, principalmente componentes de AP-1 tales como c-Jun y ATF2, y, por tanto, regulan la actividad transcripcional de AP-1. En las células T, Jnk1 and Jnk2 son necesarias para la diferenciación polarizada de las células T colaboradoras en células Th1. La Jnk1 se activa mediante la fosforilación de treonina y tirosina mediante cualquiera de dos cinasas de especificidad doble, MAP2K4 y MAP2K7, y se inhibe mediante fosfatasa de especificidad doble, tales como DUSP1. Los inhibidores de Jnk1 pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, obesidad y esteatosis hepática.

40 **Jnk2:** La cinasa Jnk2 diana (es decir, la cinasa c-Jun 2) es una serina/treonina cinasa de 48,1 kDa codificada por el cromosoma 5q35 (símbolo: MAPK9). De acuerdo con OMIM, la actividad transcripcional de la protooncoproteína c-Jun se incrementa mediante fosforilación en dos sitios mediante las c-Jun cinasas (JNK). Usando ensayos de cinasa en gel, Hibi y col., (1993) identificaron 2 JNK, de 46 y 55 kDa de tamaño. Se demostró que la proteína de 46 kDa Jnk1 era un miembro de la familia de las proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPK). Usando un ADNc de JNK1 como sonda, Kallunki y col., (1994) y Sluss y col., (1994) aislaron ADNc que codifican la proteína de 55 kDa, que ambos denominaron Jnk2. Kallunki y col., (1994) notificaron que la secuencia de la proteína NK2 de 424 aminoácidos predicha es un 83 % idéntica a la de JNK1. Ambas JNK contienen un motivo de fosforilación de thr-pro-tyr. El análisis de transferencia Northern reveló que JNK2 se expresa como varios transcritos en muchos tipos celulares (OMIM, número MIM: 602896; 07/07/2005).

50 Jnk2 responde a la activación mediante estrés ambiental y citocinas proinflamatorias mediante fosforilación de una serie de factores de transcripción, principalmente componentes de AP-1 tales como c-Jun y ATF2, y, por tanto, regula la actividad transcripcional de AP-1. En las células T, JNK1 y JNK2 son necesarias para la diferenciación polarizada de las células T colaboradoras en células Th1. Las isoformas de Jnk2 muestran diferentes patrones de unión: alfa-1 y alfa-2 se unen preferentemente a c-Jun, mientras que beta-1 y beta-2 se unen a ATF2. No obstante, no hay correlación entre la unión y la fosforilación, que consiguen todas las isoformas con aproximadamente la misma eficiencia. Jnk2 se activa mediante fosforilación de treonina y tirosina por cualquiera de dos cinasas de especificidad doble, MAP2K4 y MAP2K7. Adicionalmente, Jnk2 es inhibida por fosfatasa de especificidad doble, tales como DUSP1. Los inhibidores de Jnk2 pueden ser útiles en el tratamiento de la aterosclerosis.

60 **Jnk3:** La cinasa Jnk3 diana (es decir, la cinasa c-Jun 3) es una serina/treonina cinasa de 52,6 kDa codificada por el cromosoma 4q21-q22 (símbolo: MAPK10). De acuerdo con OMIM, las cinasas c-Jun (JNK3) son miembros de la

familia de las proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPK) que activan el factor de transcripción Jun. Gupta y col., (EMBO J. 1996, 15: 2760–2770) aislaron ADNc de cerebro que codifican 10 isoformas de JNK diferentes, 8 de las cuales derivaban de JNK1 o JNK2. Los otros 2 ADNc procedían de un gen que los autores denominaron JNK3. JNK3 contiene una región extendida en el extremo N que no se encuentra en JNK1 o JNK2. Las 2 isoformas de JNK3, denominadas JNK3-alfa-1 y JNK3-alfa-2, tienen extremos C diferentes. Mediante SDS-PAGE de los productos de transcripción/traducción *in vitro*, Gupta y col., (*ibid.*) determinaron que JNK3-alfa-1 migra como un doblete de 45 a 48 kDa y JNK3-alfa-2 migra como un doblete de 54 a 57 kDa. Indicaron que la banda inferior probablemente represente la traducción de un segundo codón de iniciación dentro del marco que corresponde al primer codón en JNK1 y JNK2. Todas las JNK se activaron mediante el tratamiento de las células con la citocina inflamatoria IL1. Se demostró que muchas isoformas de JNK se inactivaban mediante MKP1. La comparación de la actividad de unión de las isoformas de JNK demostró que diferían en sus interacciones con los factores de transcripción ATF2 (CREB2), ERK1 y Jun. Gupta y col., (*ibid.*) sugirieron que las JNK individuales utilizan como diana selectiva factores de transcripción específicos *in vivo*, de modo que proporcionan un mecanismo para la generación de respuestas específicas de tejido a la activación de la ruta de transducción de señal de JNK. Mohit y col., (Neuron 1995, 14: 67–78) identificaron la JNK3, o cinasa p49–3F12, como el gen que codifica un antígeno de 49 kDa que se encuentra en el hipocampo y la neocorteza. La distribución de las neuronas que expresan JNK3 coincide estrechamente con la de las neuronas objetivo de la enfermedad de Alzheimer en dichas zonas del cerebro. El análisis Northern reveló que JNK3 se expresa como un ARNm de 2,7 kb exclusivamente en el sistema nervioso. Los ratones defectivos en *Jnk3* son resistentes a la apoptosis inducida por excitotoxicidad Yang D.D. y col., Nature 1997, 389:865) (OMIM número MIM: [602897](#): 03/13/2006).

Jnk3 responde a la activación mediante estrés ambiental y citocina proinflamatoria mediante fosforilación de una serie de factores de transcripción, principalmente componentes de AP-1 tales como c-Jun y ATF2, y, por tanto, regula la actividad transcripcional de AP-1. *Jnk3* es necesaria para la apoptosis neuronal inducida por estrés y la patogenicidad de la excitotoxicidad por glutamato. *Jnk3* se activa mediante fosforilación de treonina y tirosina por dos cinasas de especificidad doble, MAP2K4 y MAP2K7. MAP2K7 fosforila MAPK10 en Thr-221 y produce un cambio conformacional y un gran incremento de la *V_{max}*. Después, MAP2K4 fosforila la Tyr-223, lo que tiene como resultado un incremento adicional de la *V_{max}*. *Jnk3* es inhibida por fosfatasa de especificidad doble, tales como DUSP1.

Los inhibidores de *Jnk3* pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluyendo enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, síndrome intestinal inflamatorio, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, psoriasis y esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias tales como asma, alergia, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, e inflamación en otros órganos, tales como inflamación del SNC, pancreatitis, nefritis, y hepatitis; enfermedades neurológicas tales como ictus, isquemia cerebrovascular y enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington; y enfermedades neoplásicas tales como tumores de próstata y leucemia mieloide.

Kdr: La cinasa Kdr diana (es decir, el receptor del dominio del inserto de cinasa) es una tirosina cinasa transmembrana de 151,5 kDa codificada por el cromosoma 4q12 (símbolo: KDR). La Kdr tiene una estructura secundaria compleja que comprende tres dominios de tipo Ig (es decir, de tipo inmunoglobulina), un dominio IGC2 (es decir, de tipo inmunoglobulina de tipo C2), dos dominios de tipo Ig adicionales, un dominio IGC2 adicional, un dominio TM (es decir, transmembrana) y un dominio TK dividido. La Kdr, también conocida como VEGFR2 (es decir, receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular), Flt2, y Flkl (es decir, cinasa hepática fetal 1), es el receptor de Vegf y VegfC (es decir, factor C de crecimiento endotelial vascular) y desempeña un papel fundamental en el desarrollo vascular y la regulación de la permeabilidad vascular. Walter y col., (Genes Chromosomes Cancer, 2002, 33:295–303) han propuesto, según una mutación observada en el dominio cinasa de KDR, que un posible mecanismo implicado en la formación de hemangioma es la alteración de la ruta de señalización del VEGF en las células endoteliales y/o pericitos.

Debido al papel de la angiogénesis y el control aberrante de la misma en estados patológicos, la Kdr es una diana para la intervención terapéutica. La angiogénesis es el proceso por el cual se produce crecimiento de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasculatura preexistente y está mediada por varios factores proangiogénicos, incluyendo, por ejemplo, Kdr. En condiciones fisiológicas normales para el adulto, la angiogénesis se produce durante la cicatrización de heridas, la regeneración de órganos y en algunos aspectos de la función reproductora femenina. La angiogénesis también es importante para la progresión de muchos trastornos patológicos, tal como el crecimiento de tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de ovarios, de pulmón, de mama, pancreáticos, de próstata, de colon, tumores estromales gastrointestinales, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer epidermoide), metástasis, psoriasis, artritis reumatoide, retinopatía diabética y degeneración macular relacionada con la edad. (Hoeben y col., 2004, Pharmacol. Rev. 56:549–580).

Cuando la citocina dimérica VEGF se une a las tirosina cinasa receptoras Flt-1 y/o KDR, se produce dimerización del receptor, seguida de autofosforilación, lo que conduce a la activación de la cinasa y a la fosforilación de sustratos intracelulares. Esta actividad de tirosina cinasa receptora inicia una ruta de señalización celular que produce proliferación y migración de células endoteliales, algo necesario para el proceso de la angiogénesis.

Los tumores que crecen a más de 1–2 mm de tamaño requieren el proceso de angiogénesis con el fin de recibir los nutrientes y el oxígeno adecuados necesarios para la progresión del tumor. De acuerdo con lo anterior, la inhibición de este proceso por moléculas pequeñas que se unen a la superficie de las tirosina cinasas receptoras tales como, por ejemplo, Kdr, inhibe el crecimiento tumoral en modelos tanto animales como humanos. Las pruebas directas del papel del VEGF como factor de angiogénesis tumoral *in vivo* se muestran en estudios en los que se inhibió la expresión de VEGF o la actividad de VEGF. Esto se puede conseguir con anticuerpos anti-VEGF, con mutantes de VEGFR–2 dominantes negativas, que inhibieron la transducción de la señal, y con técnicas de ARN de VEGF antisentido. Todos los abordajes condujeron a la reducción de las líneas de células tumorales *in vivo* como resultado de la inhibición de la angiogénesis tumoral. (Scappaticci., 2002, J. Clin. Oncology 20(18):3906–3927 y referencias en el mismo).

Los inhibidores de Kdr pueden ser útiles en el tratamiento del crecimiento de tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de ovarios, de pulmón, de mama, pancreáticos, de próstata, de colon, tumores estromales gastrointestinales, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer epidermoide), metástasis, psoriasis, artritis reumatoide, retinopatía diabética y degeneración macular relacionada con la edad.

Kit: La cinasa Kit diana (es decir, el oncogén 4 viral del sarcoma de Hardy–Zuckerman felino) es una tirosina cinasa transmembrana de 109,9 kDa codificada por el cromosoma 4q12 (símbolo: KIT). Las proteínas tirosina cinasa receptoras (RPTK) regulan las cascadas de transducción de señal clave que controlan el crecimiento y la proliferación celular. El receptor del factor de células madre (SCF) Kit es una RPTK transmembrana de tipo III que incluye cinco dominios de inmunoglobulina (IG) extracelulares, un único dominio transmembrana y un dominio de cinasa citoplasmática dividida separado por un segmento de inserto de cinasa. La Kit desempeña un papel importante en el desarrollo de melanocitos, mastocitos, células germinales y células hematopoyéticas.

El factor de células madre (SCF) es una proteína codificada por el locus S 1 y también se ha denominado ligando kit (KL) y factor de crecimiento de mastocitos (MGF), según las propiedades biológicas usadas para identificarla (revisado en Tsujimura, Pathol Int 1996, 46:933–938; Loveland, y col., J. Endocrinol 1997, 153:337–344; Vliagoftis, y col., Clin Immunol 1997, 100:435–440; Broudy, Blood 1997, 90:1345–1364; Pignon, Hematol Cell Ther 1997, 39:114–116; y Lyman, y col., Blood 1998, 91:1101–1134.). En el presente documento, la abreviatura SCF se refiere al ligando para Kit.

SCF se sintetiza como proteína transmembrana con un peso molecular de 220 o 248 Dalton, en función del corte y empalme alternativo del ARNm para codificar el exón 6. La proteína más grande se puede escindir proteolíticamente para formar una proteína glicosilada soluble que se dimeriza de forma no covalente. Las formas de SCF tanto soluble como unida a la membrana se pueden unir a Kit y activarla. Por ejemplo, en la piel, SCF se expresa de forma predominante en fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales, que modulan la actividad de los melanocitos y los mastocitos que expresan Kit. En el hueso, las células estromales medulares expresan SCF y regulan la hematopoyesis de las células madre que expresan Kit. En el tracto gastrointestinal, las células epiteliales intestinales expresan SCF y afectan a las células intestinales de las células de Cajal y linfocitos intraepiteliales. En el testículo, las células de Sertoli y las células de la granulosa expresan SCF que regula la espermatogénesis mediante la interacción con Kit en las células germinales.

De acuerdo con OMIM, la señalización de Kit es esencial para el crecimiento de células germinales primordiales tanto *in vivo* como *in vitro*. Muchos efectores aguas debajo de la ruta de señalización KIT se han identificado en otros tipos de células, pero se desconoce cómo estas moléculas controlan la supervivencia y la proliferación de las células germinales primordiales. La determinación de los efectores KIT que actúan en las células germinales primordiales se ha visto obstaculizada por la falta de métodos eficaces para manipular fácilmente la expresión génica en estas células. De Miguel y col., (2002) superaron este problema analizando la eficacia de la transferencia génica mediada por retrovirus para la manipulación de la expresión génica en células germinales de mamífero. Encontraron que las células germinales primordiales pueden infectarse con éxito con diversos tipos de retrovirus. Usaron este método para demostrar un papel importante de la AKT1 en la regulación del crecimiento de las células germinales primordiales (OMIM número MIM: [164920](#): 04/17/2006).

La expresión y/o activación aberrantes de Kit se ha implicado en varios estados patológicos. Por ejemplo, las pruebas para la contribución de Kit a la patología neoplásica incluyen su asociación con leucemias y tumores de mastocitos, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de testículos y algunos cánceres del tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central. Además, se ha implicado a la Kit en el desempeño de una función en la carcinogénesis de los sarcomas del tracto genital femenino de origen neuroectodérmico y la neoplasia de células de Schwann con neurofibromatosis. Se ha encontrado que los mastocitos están implicados en la modificación del microambiente tumoral y potencian el crecimiento tumoral (Yang y col., J Clin Invest. 2003, 112:1851–1861; Viskochil, J Clin Invest. 2003, 112:1791–1793).

Los inhibidores de Kit pueden ser útiles en el tratamiento de neoplasias malignas, incluyendo tumores de mastocitos, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de testículos, tumores estromales gastrointestinales (TEGI), glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, carcinomas del tracto genital femenino, sarcomas de origen neuroectodérmico, carcinoma colorrectal, carcinoma *in situ*, neoplasia de células de Schwann asociada con neurofibromatosis, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, mastocitosis, melanoma y tumores de

mastocitos caninos, y enfermedades inflamatorias, incluyendo asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, esclerosis múltiple, síndrome del intestino inflamatorio, rechazo de trasplantes e hipereosinofilia.

LCK: La MCK cinasa diana (es decir, proteína tirosina cinasa específica de linfocitos) es una tirosina cinasa no receptora asociada a la membrana de 57,9 kDa codificada por el cromosoma 1p34.3 (símbolo: LCK). La estructura proteica comprende un dominio de SH3 y SH2. Los inhibidores de LCK pueden ser útiles en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células T, linfopenia, carcinoma renal, carcinoma de colon, inmunodeficiencia combinada severa, esclerosis múltiple, intestino inflamatorio y diabetes de tipo 1.

MAP2K1: La cinasa MAP2K1 diana (es decir, proteína cinasa cinasa 1 activada por mitógeno) es una treonina/tirosina cinasa de 43,3 kDa codificada por el cromosoma 15q22.1–q22.33 (símbolo: MAP2K1). De acuerdo con OMIM, la MAP2K1 también se conoce como MEK1 (es decir, MAPK/ERK cinasa 1). Se piensa que las proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAP), también conocidas como cinasas reguladas por señal extracelular (ERK) actúan como punto de integración de varias señales bioquímicas porque se activan mediante varias señales extracelulares, se fosforilan rápidamente en residuos de treonina y tirosina y están muy conservadas en la evolución (Crews y col., *Science* 1992 258: 478–480). La MAP2K1 es una proteína cinasa crucial aguas arriba de la MAP cinasa que estimula la actividad enzimática de la MAP cinasa Crews y col., (*ibid.*) descubrieron que Mek1 (es decir, MAP2K1) expresada en bacterias fosforila el producto génico de Erk *in vitro*. Demostraron que el gen Mek1 se expresa considerablemente en el cerebro murino. Seger y col., (*J. Biol. Chem.*, 1992, 267: 25628–25631) clonaron un ADNc que codifica el homólogo humano de Mek1, que ellos simbolizaron a MKK1, de una biblioteca de ADNc de células T humanas. Cuando se sobreexpresan en las células COS, la proteína de 43,439 Da predicha condujo a una mayor actividad de MAP cinasa cinasa estimulada con éster de forbol. También aislaron un ADNc relacionado, denominado MKK1b, que parece ser una forma de MKK1 sometida a corte y empalme alternativo. Seger y col., (*ibid.*) detectaron un transcrito de 2,6 kb de MKK1 mediante análisis de transferencia Northern en todos los tejidos analizados. Zheng and Guan (*J. Biol. Chem.*, 1993, 268: 11435–11439) también clonaron un ADNc humano correspondiente a MEK1. Observaron que la proteína de 393 aminoácidos comparte una identidad del 99 % de aminoácidos con la Mek1 murina y una homología del 80 % con MEK2 humana. Los autores caracterizaron bioquímicamente los productos génicos de MEK1 y MEK2 humanas. El gen también se simboliza como MAP2K1, o PRKMK1. MAP2K1 cataliza la fosforilación concomitante de un residuo de treonina y uno de tirosina en una secuencia de Thr–Glu–Tyr localizada en las MAP cinasas y activa las ERK1 y ERK2 MAP cinasas. Determinados inhibidores de MEK1 son potentes agentes anticancerosos (Sebolt–Leopold, J.S., y col., *Nat. Med.* 1999, 5:810) (OMIM número MIM: [176872](#): 06/06/2005). Los inhibidores de MAP2K1 pueden ser útiles en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda, el cáncer de mama, de ovarios y de hígado.

MAP2K2: La cinasa MAP2K2 diana (es decir, proteína cinasa 2 activada por mitógeno) es una treonina/tirosina cinasa de 44,4 kDa codificada por el cromosoma 7q32 (símbolo: MAP2K2); MAP2K2 también se conoce como Mek2; véase MAP2K1 anteriormente. De acuerdo con OMIM, Zheng y Guan (*ibid.*) aislaron y secuenciaron 2 ADNc humanos que codifican miembros de la familia de las MAP cinasa cinasa (MAP2K), que denominaron MEK1 y MEK2. El ADNc de MEK2 codifica una proteína de 400 aminoácidos predicha que comparte una identidad de secuencia del 80 % con la MEK1 humana. Zheng y Guan (*ibid.*) mostraron que MEK2 y MEK1 recombinantes pudieron ambas activar la Erk1 humana *in vitro*. Caracterizaron bioquímicamente además ambas MAP2K (OMIM número MIM: [601263](#): 10/23/2003).

La ruta de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK) es una ruta principal en la cascada de la transducción de la señal celular desde los factores de crecimiento al núcleo celular. La ruta implica cinasas a dos niveles: MAP cinasa cinasas (MAPKK), y sus MAP (proteína activada por mitógeno) cinasas (MAPK) sustrato. En la familia de la MAP cinasa hay diferentes isoformas. [Para una revisión, véase Seger, R.; Krebs, E. G. *FASEB*, 9, 726, (1995)]. Los compuestos pueden inhibir la acción de una o ambas de estas cinasas: MEK, una MAP cinasa cinasa, y su sustrato ERK, una MAP cinasa. Se ha descubierto que las ERK (cinasas reguladas extracelulares), una p42 MAPK, que es esencial para la proliferación y diferenciación celular. Se ha hallado que la sobreexpresión y/o sobreactivación de MEK o ERK están asociadas con varios cánceres humanos [por ejemplo, Sivaraman, V. S. y col., *C. C. J. Clin. Invest.*, 99, 1478 (1997)]. Se ha demostrado que la inhibición de MEK evita la activación de ERK y la posterior activación de los sustratos de ERK en las células, lo que da lugar a la inhibición de la estimulación del crecimiento celular y la inversión del fenotipo de las células transformadas en ras [Dudley, D. T. y col., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 92, 7686 (1995)]. Los inhibidores de MAP2K2 pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer y la inflamación.

MAP4K4: La cinasa MAP4K4 diana (es decir, proteína cinasa 4 activada por mitógeno) es una serina treonina cinasa de 152,1 kDa codificada por el cromosoma 2q11.2 (símbolo: MAP4K4) y también se conoce como HGK. Los inhibidores de MAP4K4 pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, la metástasis celular, la diabetes y el síndrome metabólico.

MAPKAPK2: La cinasa MAPKAPK2 diana (es decir, la proteína cinasa 2 activada por proteína cinasa activada por mitógeno) es una serina/treonina cinasa de 45,6 kDa codificada por el cromosoma 1q32 (símbolo: MAPKAPK2). De acuerdo con OMIM, Stokoe y col., (*Biochem. J.* 1993, 296:843–849) describieron una proteína cinasa que designaron MAPKAP cinasa–2, que solo era activa tras la fosforilación por la proteína cinasa activada por mitógeno (MAP cinasa). Identificaron varias características que distinguen la MAPKAP cinasa–2 de la familia de la MAPKAP cinasa–1. Stokoe y col., (*ibid.*) indicaron que la MAPKAP cinasa–2 se identificó según su fosforilación *in vitro* de la

glucógeno sintasa, aunque su fosforilación de la glucógeno sintasa no se ha demostrado *in vivo*. Stokoe y col., (*ibid.*) clonaron un ADNc parcial de la MAPKAP cinasa-2 humana de una biblioteca de ADNc de la línea celular de teratocarcinoma. La secuencia de ADNc reveló las características siguientes (en el orden de 5 prima a 3 prima): una región rica en prolina que contiene 2 supuestos sitios de unión a SH3, un dominio catalítico de cinasa, un residuo de treonina fosforilado por la MAP cinasa y una señal de localización nuclear. Mediante análisis Northern, Stokoe y col., (*ibid.*) demostraron que el gen se expresa como un transcrito de 3,3 kb en los 6 tejidos humanos. El sustrato fisiológico de la MAPKAP cinasa 2 parece ser la proteína del shock térmico pequeña HSP27/HSP25) (OMIM número MIM: [602006](#): 03/03/2005).

In vitro, la MAPKAP cinasa 2 puede fosforilar la glucógeno sintasa en Ser-7 y la tirosina hidroxilasa (en Ser-19 y Ser-40). Esta cinasa fosforila la Ser en la secuencia peptídica, Hyd-X-R- X(2)-S, en la que Hyd es un residuo hidrófobo grande. La MAPKAP cinasa 2 se activa mediante dos rutas distintas: La primera implica la estimulación de p42/p44 MAPK por factores de crecimiento y la segunda, desencadenada por el estrés y el shock térmico, depende de la activación de MPK2 y MAPKK/MAPKKK aguas arriba. Los inhibidores de MAPKAPK2 pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer (por ejemplo, de próstata, de mama), ictus, meningitis y trastornos inflamatorios.

Met: La cinasa Met diana (es decir, receptor del factor de crecimiento de hepatocitos) es una tirosina cinasa transmembrana de 155,5 kDa codificada por el cromosoma 7q31 (símbolo: MET). De acuerdo con OMIM, Cooper y col., (*Nature* 1984, 311: 29-33) clonaron un gen transformante de una línea celular derivada de osteosarcoma humano transformado químicamente y se mapeó en 7p11,4-qter. La identidad con todos los oncogenes conocidos previamente excepto ERBB se descartó por el hecho de que están codificados por otros cromosomas; la identidad con ERBB probablemente se excluya por el fracaso de las hibridaciones directas de las 2 sondas. MET fue la designación sugerida por Cooper y col., (*ibid.*). Dean y col., (*Nature* 1385, 318: 385-388) mostraron que MET está en la familia de tirosina cinasas de oncogenes. Parecía que estaba más estrechamente relacionada en cuanto a la secuencia con el receptor de la insulina humana y el oncogén ABL. A partir de la secuencia del ADNc de MET, Park y col., (*Proc. Nat. Acad. Sci.* 1987, 84: 6379-6383) concluyeron que este oncogén es un receptor de la superficie celular para un ligando entonces desconocido. El producto del protooncogén MET celular es una tirosina cinasa similar al receptor compuesta por subunidades unidas por disulfuro de 50 kDa (alfa) y 145 kDa (beta). En el producto Met completamente procesada, la subunidad alfa es extracelular y la subunidad beta tiene dominios extracelular, transmembrana y de tirosina cinasa, así como sitios de fosforilación de la tirosina (OMIM Número MIM: [164860](#): 10/18/2005). Los inhibidores de Met pueden ser útiles en el tratamiento de diversas neoplasias, incluyendo cánceres de riñón, de mama, de vejiga urinaria, de pulmón no microcítico, colorrectal y de vejiga urinaria, y en el carcinoma hepatocelular.

MLK1: La cinasa MLK1 diana (es decir, cinasa de linaje mixto 1, también conocida como proteína cinasa cinasa cinasa 9 activada por mitógeno) es una serina/treonina cinasa de 121,9 kDa codificada por el cromosoma 14q24.3-q31 (símbolo: MAP3K9). MLK1 se expresa en líneas celulares tumorales epiteliales de origen de colon, mama y esófago. Silva y col., revisan la cascada de señalización de la cinasa c-jun en el extremo N de cinasa de linaje mixto (MLK), que conduce a la fosforilación y la activación del factor de transcripción c-jun. Existe bastantes pruebas de estudios *in vitro* e *in vivo* de que esta cascada puede participar en la muerte celular. Además, existen pruebas de que es operativa aguas arriba en el proceso de la muerte. Es posible que la anulación de esta ruta pueda impedir la muerte ante una lesión celular irreversible. Revisan las pruebas de que la inhibición de las MLK puede prevenir la muerte de las neuronas dopaminérgicas y la degeneración de sus axones (Silva y col., *Mov Disord* 2005, 20(6):653-64). Lund y col., indican que el inhibidor de MLK CEP-1347 bloquea la activación de la ruta apoptótica c-Jun/JNK en neuronas expuestas a varios factores de estrés y atenúa la neurodegeneración en modelos animales de la enfermedad de Parkinson (EP). La activación de la microglía puede implicar rutas de cinasa controladas por LMK y podría contribuir a la patología de las enfermedades neurodegenerativas. Exploraron la posibilidad de que CEP-1347 module la respuesta inflamatoria de la microglía [factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa), interleucina-6 (IL-6) y la proteína quimiotáctica 1 de monocitos (MCP-1)] y notifican que el inhibidor de MLK CEP-1347 reducía la producción de citocinas en cultivos primarios de microglía humana y murina, y en líneas celulares derivadas de monocitos/macrófagos, estimuladas con varias endotoxinas o la placa formadora del péptido Abeta1-40. Además, CEP-1347 inhibió la producción de TNF cerebral inducida mediante inyección intracerebroventricular de lipopolisacárido en ratones. Como cabe esperar de un inhibidor de MLK, CEP-1347 actuó aguas arriba de p38 y la activación de c-Jun en la microglía disminuyendo la actividad de ambas rutas. Estos datos implican que las MLK son importantes, aunque no reconocidos, moduladores de la inflamación microglial y demuestran un nuevo potencial antiinflamatorio de CEP-1347 (Lund y col., *J Neurochem* 2005, 92(6): 1439-51). Los inhibidores de MLK1 pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, y trastornos inflamatorios.

Mnk1: La cinasa Mnk1 diana (es decir, serina/treonina cinasa 1 de interacción con MAP cinasa) es una STK de 51,3 kDa codificada por el cromosoma 1p34.1 (símbolo: MKNK1). De acuerdo con OMIM, Fukunaga y Hunter (*EMBO J.* 1997, 16:1921-1933) observaron que la región en el extremo C de Mnk1 era fosforilada y activada *in vivo* e *in vitro* por las cinasas Erk1 y p38 MAP, pero no por JNK/SAPK. Waskiewicz y col., (*EMBO J.* 1997, 16:1909-1920) notificaron que, *in vitro*, la Mnk1 fosforila rápidamente el F4E en el sitio fisiológicamente relevante, ser209. En las células, observaron que Mnk1 se modifica postraduccionalmente y se activa enzimáticamente en respuesta a estímulos mitogénicos y de estrés. Esta activación podría bloquearse mediante inhibidores de la MAP cinasa cinasa-1 y p38, y Waskiewicz y col., (*ibid.*) concluyeron que la Mnk1 está aguas debajo de varias MAP cinasas (OMIM

número MIM: [606724: 02/27/2002](#)).

De acuerdo con lo anterior, la defosforilación del F4E se correlaciona fuertemente con la inhibición o alteración de la traducción del ARNm dependiente de cap en determinadas condiciones de estrés, tales como shock térmico, privación de nutrientes, tensión oxidativa u osmótica e infección de las células de mamífero con determinados virus, tales como adenovirus (Ad) o el virus de la gripe, entre otros. Los inhibidores de Mnk1 pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones asociadas con el shock térmico, privación de nutrientes, tensión oxidativa u osmótica, infección de las células de mamífero (por ejemplo, con virus tales como adenovirus (Ad) o el virus de la gripe), y enfermedades autoinmunes.

p38: La cinasa p38 diana (es decir, proteína cinasa 14 activada por mitógeno) es una STK de 41,5 kDa codificada por el cromosoma 6p21.3–p21.2 (símbolo: MAPK14). De acuerdo con OMIM, la producción de interleucina 1 y del factor de necrosis tumoral (TNF) por monocitos humanos estimulados es inhibida por una serie de compuestos de piridinil-imidazol denominados FAISC (fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas). Estos agentes han mostrado actividad en diversos modelos animales de inflamación aguda y crónica. Usando sondas químicas radiomarcadas para ensayos de unión a radioligando y experimentos de marcaje por fotoafinidad, Lee y col., (Nature 1994, 372:739–746) identificaron 2 PU-FAISC (proteínas de unión a FAISC) purificados, clonados a partir de ADNc y caracterizados bioquímicamente como dianas moleculares de los inhibidores de citocinas de piridinil-imidazol. Designaron las 2 proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPK) más estrechamente relacionadas CSBP1 y CSBP2. La unión de los compuestos de piridinil-imidazol inhibió la actividad de CSBP cinasa y se correlacionó directamente con su capacidad para inhibir la producción de citocinas, lo que sugiere que las CSBP son cruciales para la producción de citocinas. Lee y col. (ibid.) consideraron que las 2 eran productos de corte y empalme alternativo. El ARNm de CSBP de 4,2 kb codifica una proteína de 360 aminoácidos predicha y se expresó en todos los tejidos analizados. CSBP1 y CSBP2 son idénticas a excepción de un tramo de 75 nucleótidos dentro de la región de codificación. Han y col., (Science 1994, 265: 808–811) clonaron el homólogo de ratón como una proteína que se fosforila en la tirosina como parte de las cascadas de las proteínas cinasas inducidas por lipopolisacárido endotóxico. Denominaron a esta proteína de 38 kDa p38. Dado que p38 es un miembro de la clase de proteínas cinasas activadas por estrés (SAPK) de MAPK, Goedert y col., (Genomics 1997, 41:501–502) se hizo referencia a esta proteína como SAPK2A. Zervos y col., (Proc. Nat. Acad. Sci. 1995, 92:10531–10534) identificaron a p38 como una proteína humana que interacciona con la proteína MAX y se designó MXI2. El gen MXI2 codifica una proteína de 297 residuos cuya secuencia indica que está relacionada con las cinasas reguladas por señal extracelular (proteínas cinasas ERK). MXI2 en levaduras interacciona con Max y con el extremo C de c–Myc. MXI2 fosforila MAX tanto *in vitro* como *in vivo*. Los autores especularon con que la fosforilación por MXI2 puede afectar a la capacidad de MAX para oligomerizarse consigo misma y sus parejas, unirse al ADN o regular la expresión génica (OMIM Número MIM: [600289: 02/13/2006](#)).

Existen cuatro isoformas conocidas de p38, es decir p38 α , p38 β , p38 γ y p38 δ . Las isoformas α y β se expresan en las células inflamatorias y son mediadores clave de la producción de TNF- α . La inhibición de las enzimas p38 α y β en las células tiene como resultado niveles reducidos de expresión de TNF- α . Asimismo, la administración de inhibidores de p38 α y β en modelos animales de enfermedad inflamatoria ha demostrado que dichos inhibidores son eficaces en el tratamiento de esas enfermedades. De acuerdo con lo anterior, las enzimas p38 sirven un papel importante en los procesos inflamatorios mediados por IL–1 and TNF– α . Los compuestos que supuestamente inhiben la p38 cinasa y las citocinas tales como IL–1 y TNF– α para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias se divulgan en las siguientes solicitudes de patente internacionales publicadas: WO 00/12497 (derivados de quinazolina como inhibidores de la cinasa p38); WO 00/56738 (derivados de piridina y pirimidina con el mismo objetivo); WO 00/12497 (trata la relación entre los inhibidores de la cinasa p38); y WO 00/12074 (compuestos de piperazina y piperidina útiles como inhibidores de p38).

p38 responde a la activación por estrés ambiental, citocinas proinflamatorias y lipopolisacárido (LPS) mediante fosforilación de una serie de factores de transcripción, tales como ELK1 y ATF2 y varias cinasas aguas abajo, tales como MAPKAPK2 y MAPKAPK5. Adicionalmente, p38 desempeña un papel crucial en la producción de algunas citocinas, por ejemplo IL–6. p38 fosforila ELK1 y ATF2.

p38 es activada por la fosforilación de treonina y tirosina mediante cualquiera de dos cinasas de especificidad doble, MAP2K3 o MAP2K6, y potencialmente también MAP2K4 y es inhibida por fosfatasa de especificidad doble, tales como DUSP1. p38 se inhibe específicamente por la unión de compuestos de piridinil-imidazol, que son fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas (FAISC).

Los inhibidores de p38 tienen el potencial de tratar una serie de enfermedades, incluyendo, entre otras, síndrome coronario agudo, ictus, aterosclerosis, y enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria y enfermedad de Crohn.

Familia de la cinasa PDGF: En relación con Fms y Kit hay dos receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, alfa (es decir, PDGFRA) y beta (PDGFRB). El gen que codifica PDGFRA está localizado en el cromosoma 4q12 en la misma región del cromosoma 4 que el oncogén que codifica Kit. La mayoría de los tumores estromales gastrointestinales (TEGI) tienen mutaciones de activación en Kit y la mayoría de los pacientes con TEGI responden bien a Gleevec, que inhibe Kit. Heinrich y col., (Science 2003, 299:708–10.) han demostrado que

aproximadamente el 35 % de los TEGI que carecen de mutaciones en Kit tienen mutaciones de activación intragénicas en el gen que codifica pdgfra, y que los tumores que expresan Kit o PDGFRA eran indistinguibles con respecto a la activación de los intermedios de la señalización aguas abajo y los cambios citogenéticos asociados con la progresión tumoral. Por tanto, parece que las mutaciones en kit y PDGFRA son mecanismos oncogénicos alternativos y mutuamente excluyentes en los TEGI. PDGF es un potente factor de crecimiento y quimioatrayente de las células de músculo liso (CML) y el reestrechamiento de las arterias coronarias tras una angioplastia se debe, en parte, a la proliferación aumentada de las CML en respuesta a los mayores niveles de PDGF. Por tanto, los compuestos que inhiben la actividad cinasa del PDGF pueden ser útiles en el tratamiento de la reestenosis. Además, dado que el PDGF y el PDGF α están sobreexpresados en varios tipos de gliomas humanos, las moléculas pequeñas capaces de suprimir la actividad de PDGF α tienen la potencial utilidad como terapéuticas anticancerosas [Nister, M., J. Biol. Chem., 266, 16755 (1991); Strawn, L. M., J. Biol. Chem. 269, 21215 (1994)].

PDGF α : El PDGF α diana (es decir, el receptor del factor de crecimiento de las plaquetas, alfa) es una tirosina cinasa transmembrana de 122,7 kDa codificada por el cromosoma 4q12 (símbolo: PDGFRA). De acuerdo con OMIM, el oncogén KIT, otro miembro de la subfamilia de receptores del factor de crecimiento PDGF, se localiza en la misma región del cromosoma 4 (Stenman y col., Genes Chromosomes Cancer 1989, 1:155–158). PDGF α (es decir, PDGFRB) y CSF1R (es decir, FMS) también son receptores del factor de crecimiento que abarcan la membrana con actividad tirosina cinasa. Los genes de PDGF α y CSF1R parecen haber evolucionado de un gen ancestral común mediante duplicación génica, en vista de que estos 2 genes están unidos en tándem sobre el cromosoma 5 (Roberts y col., Cell 1988, 55: 655–661). Están orientados cabeza-cola con el exón en 5' prima de FMS localizado únicamente a 500 pb del último exón en 3' prima de PDGFRB. Puede existir una situación análoga para los genes PDGF β (es decir, PDGFRA) y KIT en el cromosoma 4. Desde un punto de vista de la evolución, es posible que la distribución de estos 4 loci, PDGF β , KIT, PDGF α y FMS, sobre los cromosomas 4 y 5 es un resultado de una duplicación génica y duplicación del cromosoma (tetraploidización) (OMIM Número MIM: 173490: 03/21/2005). Los inhibidores de PDGFRA pueden ser útiles en el tratamiento del síndrome hipereosinofílico idiopático, la leucemia eosinofílica crónica, el glioma, los tumores estromales gastrointestinales (TEGI), la leucemia mielomonocítica juvenil, el meduloblastoma metastásico, la aterogénesis y la reestenosis.

PDGF β : El PDGF β diana (es decir, el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, beta) es una tirosina cinasa transmembrana de 124,0 kDa codificada por el cromosoma 5q31–q32 (símbolo: PDGFRB). De acuerdo con OMIM, la estimulación de la proliferación celular del receptor de PDGF se ha implicado en la aterogénesis y en la transformación celular por el oncogén SIS. Escobedo y col., (1986) secuenciaron el receptor y clonaron su gen. Gronwald y col., (Proc. Nat. Acad. Sci. 1988, 85:3435–3439) clonaron un ADNc que codifica el PDGF β humano y estudiaron su expresión. El ADNc contenía un marco de lectura abierto que codificaba una proteína de 1.106 aminoácidos. En transfectantes, Gronwald y col., (*ibid.*) descubrieron que el clon de PDGF β expresaba un receptor de alta afinidad específico de la isoforma BB de PDGF, es decir dímeros de PDGF compuestos por 2 cadenas B. Puede haber una clase aparte de receptor de PDGF que se une tanto a los homodímeros como al heterodímero. Claesson–Welsh y col., (Molec. Cell. Biol. 1988, 8:3476–3486) determinaron la estructura del receptor de PDGF humano como deducida de un clon de ADNc de longitud completa. Se ha descubierto que el receptor expresado en células de ovario de hámster chino se une específicamente a las moléculas de PDGF que contienen la adena B. Con la descripción de un segundo receptor de PDGF, es necesario usar el símbolo PDGF α . Matsui y col., (1989) designaron el segundo tipo de PDGF β como de tipo alfa porque la unión de PDGF estaba bloqueada por las isoformas tanto AA como BB del ligando; el producto del receptor de PDGF clonado antes se denominó de tipo beta (OMIM número MIM: 173410: 11/19/2003).

PDGF β se ha implicado en cánceres hematológicos, tales como leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), en la que un número significativo de pacientes tienen una translocación t(5;12)(q33;p13) que da lugar a la proteína de fusión TEL–PDGF β . Golub y col., indican que la consecuencia de la translocación t(5;12) es la expresión de un transcrito de fusión en el que el dominio tirosina cinasa del receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF β) sobre el cromosoma 5 está acoplado a un nuevo gen similar a ets, tel, sobre el cromosoma 12. La fusión tel–PDGF β beta demuestra el potencial oncogénico de PDGF β y puede proporcionar un paradigma para los acontecimientos tempranos en la patogenia de la LMA (Golub y col., Cell 1994, 77:307–316). Los inhibidores de PDGFRB pueden ser útiles en el tratamiento del síndrome hipereosinofílico idiopático, la leucemia eosinofílica crónica, la leucemia mielomonocítica juvenil y el meduloblastoma metastásico.

PDPK1: La PDPK1 diana (proteína cinasa 1 dependiente de 3–fosfoinosítido) es una serina/treonina cinasa de 63,2 kDa codificada por el cromosoma 16p13.3 (símbolo: PDPK1). Los inhibidores de PDPK1 pueden ser útiles en el tratamiento de cánceres y diabetes.

Pim1: La Pim1 diana (es decir, sitio de integración proviral 1) es una serina/treonina cinasa de 35,7 kDa codificada por el cromosoma 6p21.2 (símbolo: PIM1) hallada en el citoplasma y el núcleo. La estructura de Pim1 comprende un dominio STK (es decir, serina/treonina cinasa). Las estructuras cristalinas en rayos X de Pim1 unida a varias moléculas pequeñas se han resuelto recientemente (Jacobs, y col., J Biol Chem 2005 280: 13728–34; Qian, y col., J Biol Chem 2005 280: 6130–7; Kumar, y col., J Mol Biol 2005 348: 183–93).

Pim1 es el primer miembro que se ha descrito de una familia única de serina/treonina cinasas, que incluye al menos otras dos cinasas (PIM2 y PIM3) con una homología de secuencia con Pim1 (van der Lugt, y col., Embo J 1995 14:

- 2536–44; Feldman, y col., *J Biol Chem* 1998 273: 16535–43). El protooncogén PIM1 se identificó inicialmente como un locus genético activado con frecuencia por la inserción proviral del virus de la leucemia murina de Moloney en linfomas de células T de ratón (Cuypers y col., *Cell* 1984, 37:141–150). Se han identificado varios sustratos de la fosforilación de Pim1, incluyendo c-Myb (Winn, y col., *Cell Cycle* 2003 2: 258–62), BAD (Yan, y col., *J Biol Chem* 2003 278: 45358–67; Aho, y col., *FEBS Lett* 2004 571: 43–9), SOCS–1 (Chen, y col., *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002 99: 2175–80), Cdc25A (Mochizuki, y col., *J Biol Chem* 1999 274: 18659–66), HP1 (Koike, y col., *FEBS Lett* 2000 467: 17–21), PAP–1 (Maita, y col., *Eur J Biochem* 2000 267: 5168–78), p21^{cip1/waf1} (Wang, y col., *Biochim Biophys Acta* 2002 1593: 45–55), PTP–U2S (Wang, y col., *Arch Biochem Biophys* 2001 390: 9–18), y NFATc1 (Rainio, y col., *J Immunol* 2002 168: 1524–7). Se ha demostrado que Pim1 tiene diversos papeles biológicos en la supervivencia, proliferación, diferenciación celular y respuesta inmune (Wang, y col., *J Vet Sci* 2001 2: 167–79; Bachmann, y col., *Int J Biochem Cell Biol* 2005 37: 726–30). No obstante, recientemente se ha demostrado que los ratones que carecen de los tres genes de Pim son viables y demuestran que las PIM cinasas son importantes para la señalización del factor de crecimiento, pero no son esenciales para el desarrollo (Mikkers, y col., *Mol Cell Biol* 2004 24: 6104–15). Durante el desarrollo embrionario, los genes PIM se expresan de un modo parcialmente solapante en las células tanto inmunes como del sistema nervioso central, así como en el epitelio (Eichmann A, Yuan L, Breant C, Alitalo K, and Koskinen PJ. (2000) Developmental expression of PIM kinases suggests functions also outside of the hematopoietic system. *Oncogene* 19: 1215–1224). PIM–1, el miembro prototipo de la familia PIM se localiza tanto en el citoplasma como en el núcleo, pero su función precisa en estas dos localizaciones todavía no se ha aclarado del todo.
- La disfunción de Pim1 se ha implicado en la progresión de varios cánceres, incluyendo varios cánceres hematopoyéticos y de próstata. Aunque los mecanismos exactos por los cuales Pim1 participa en la transformación celular todavía no se han aclarado completamente, varios informes apuntan a la capacidad de Pim1 para prolongar la supervivencia celular (Lilly, y col., *Cancer Res* 1997 57: 5348–55; Lilly, y col., *Oncogene* 1999 18: 4022–31; Moroy, y col., *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 90: 10734–8). La sobreexpresión de Pim1 se ha observado en la leucemia aguda mieloide y linfocítica, y Pim1 se expresa de forma constitutiva en algunas líneas celulares de leucemia mieloide (Lilly, y col., *Oncogene* 1992 7: 727–32; Amson, y col., *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989 86: 8857–61). También se ha identificado una mayor expresión de Pim1 en muestras de cáncer de próstata neoplásico de pacientes mediante análisis en micromatriz de ADNc y mediante tinción con anticuerpos anti-Pim1 (Dhanasekaran, y col., *Nature* 2001 412: 822–6). En un modelo murino transgénico de cáncer de próstata en el que se expresa c-myc humano, el perfil de expresión génica es consistente con el observado en el cáncer de próstata humano, incluyendo la regulación por aumento de Pim1 (Ellwood–Yen, y col., *Cancer Cell* 2003 4: 223–38). Además, Pim1 puede participar en el crecimiento celular de regulación alterada en el cáncer de próstata mediante la activación independiente de hormonas del receptor de andrógenos, una característica típica del cáncer de próstata avanzado que ofrece un mal pronóstico al paciente (Kim, y col., *Oncogene* 2004 23: 1838–44). El protooncogén PIM–1 también se ha implicado en neoplasias malignas hematopoyéticas humanas detectándose con frecuencia su sobreexpresión en líneas de células hematopoyéticas humanas así como en células tumorales frescas de pacientes con leucemia (Nagarajan y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986, 83:2555–2560; Meeker y col., *Oncogene Res.* 1987, 1: 87–101; Amson y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86: 8857–8861).
- En el linfoma difuso de células grandes (LDCG), la forma más frecuente de linfoma no Hodgkin, se ha demostrado que Pim1 sufre translocaciones cromosómicas que dan lugar a su sobreexpresión (Akasaka, y col., *Cancer Res* 2000 60: 2335–41). En un estudio reciente se demostró que Pim1 también era la diana de una hipermutación somática aberrante en el LDCG (Pasqualucci, y col., *Nature* 2001 412: 341–6). Los sitios de hipermutación se distribuyen en las secuencias 5' UTR y de codificación e independiente de las translocaciones cromosómicas. Cabe destacar que hay siete mutaciones de sentido erróneo introducidas en los exones de codificación del gen. Estas mutaciones de sentido erróneo pueden afectar a la estructura tridimensional y, en algunos casos, a la actividad cinasa de la proteína Pim1. También se detectan hipermutaciones en la Pim1 hallada en los linfomas primarios del sistema nervioso central (Montesinos–Rongen, y col., *Blood* 2004 103: 1869–75) y muchos subtipos de linfomas no Hodgkin inducidos por el SIDA (Gaidano, y col., *Blood* 2003 102: 1833–41). La inhibición de la actividad cinasa de Pim1 por moléculas pequeñas tiene el potencial de ofrecer un beneficio terapéutico en estas enfermedades.
- Los ratones transgénicos con PIM–1 dirigida por secuencias potenciadoras Emu demostraron que PIM–1 funciona como oncogén débil porque por sí mismo no da lugar a formación tumoral pero sí lo hace después de la sobreexpresión de un segundo gen oncogénico. En el 75 % de los tumores que sobreexpresan PIM–1, el segundo gen que se sabe que se sobreexpresa es c-myc (van der Houven van Oordt CW, Schouten TG, van Krieken JH, van Dierendonck JH, van der Eb AJ, Breuer ML.(1998) X-ray-induced lymphomagenesis in E mu–PIM–1 transgenic mice an investigation of the co-operating molecular events. *Carcinogenesis* 19:847–853). De hecho, cuando se realizaron cruces entre ratones transgénicos Emu–PIM y ratones transgénicos Emu–myc, la combinación de genes es tan oncogénica que las descendencias mueren en el útero debido a linfomas de células B precursoras (Verbeek S, van Lohuizen M, van der Valk M, Domen J, Kraal G, and Berns A. (1991) Mice bearing the Emu–myc and Emu–PIM–1 transgenes develop pre–B–cell leukemia prenatally. *Mol. Cell. Biol.*, 11: 1176–1179).
- Los ratones deficientes para PIM–1 muestran transmisión sináptica normal y plasticidad a corto plazo, pero no pudieron consolidar la LTP (es decir, potenciación a largo plazo) duradera, aún cuando PIM–2 y PIM–3 se expresen en el hipocampo (Konietzko U, Kauselmann G, Scafidi J, Staubli U, Mikkers H, Berns A, Schweizer M, Waltereit R, and Kuhl D.(1999) PIM kinase expression is induced by LTP stimulation and required for the consolidation of

enduring LTP. EMBO J. 18: 3359–3369).

Se conocen varios factores que potencian la transcripción de PIM-1 cinasa en ratones y seres humanos. PIM-1 colabora estrechamente con otra oncoproteína, c-myc, en el desencadenamiento de señales intracelulares que conducen tanto a la transformación como a la apoptosis y la inhibición selectiva de las rutas de señalización apoptótica que conducen a Bcl-2 (van Lohuizen M, Verbeek S, Krimpenfort P, Domen J, Saris C, Radaszkiewicz T, and Berns A. (1989) Predisposition to lymphomagenesis in PIM-1 transgenic mice: cooperation with c-myc and N-myc in murine leukemia virus-induced tumors. Cell 56:673–682; Breuer ML, Cuypers HT, Berns A. (1989). Las pruebas de la implicación de PIM-2, un nuevo sitio de inserción proviral común, en la progresión de los linfomas. EMBO J. 8:743–748.; Verbeek S, van Lohuizen M, van der Valk M, Domen J, Kraal G, and Berns A. (1991) Mice bearing the E mu-myc and E mu-PIM-1 transgenes develop pre-B-cell leukemia prenatally. Mol. Cell. Biol. 11: 1176–1179; Shirogane T, Fukada T, Muller JM, Shima DT, Hibi M, y Hirano T. (1999) Synergistic roles for PIM-1 and c-Myc in STAT3-mediated cell cycle progression and antiapoptosis. Immunity, 11: 709–719). La cinasa PIM-1 está inducida por la reticulación del receptor del antígeno de células T mediante citocinas y factores de crecimiento y por mitógenos, incluyendo IL2, IL3, IL6, IL9, IL12, IL15, GM-CSF, G-CSF, IFNa, INFg, prolactina, ConA, PMA y anticuerpos anti-CD3 (Zhu N, Ramirez LM, Lee RL, Magnuson NS, Bishop GA, y Gold MR.(2002) CD40 signaling in B cells regulates the expression of the PIM-1 kinase via the NF-kappa B pathway. J Immunol. 168: 744–754). La expresión de PIM-1 se induce rápidamente tras la estimulación con citocinas y la respuesta proliferativa a las citocinas está alterada en las células de ratones deficientes en PIM-1 (Domen J, van der Lugt NM, Acton D, Laird PW, Linders K, Berns A.(1993) PIM-1 levels determine the size of early B lymphoid compartments in bone marrow. J. Exp. Med. 178: 1665–1673).

Los miembros de la familia PIM de cinasas interaccionan con la proteína Socs-1, un potente inhibidor de la activación de JAK, de modo que desempeña un papel fundamental en la señalización aguas debajo de los receptores de citocinas. La fosforilación de Socs-1 por la familia PIM de las cinasas prolonga la semivida de la proteína Socs-1, de modo que potencia el efecto inhibidor de Socs-1 sobre la activación de JAK-STAT (Chen XP, Losman JA, Cowan S, Donahue E, Fay S, Vuong BQ, Nawijn MC, Capece D, Cohan VL, Rothman P. (2002) PIM serine/threonine kinases regulate the stability of Socs-1 protein. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:2175–2180.). PIM-1 se expresa durante la fase G1/S del ciclo celular, lo que sugiere que está implicada en la regulación del ciclo celular (Liang H, Hittelman W, Nagarajan L., Ubiquitous expression and cell cycle regulation of the protein kinase PIM-1. (1996) Arch Biochem Biophys. 330:259–265). La actividad de la cinasa PIM-1 y el nivel de proteína está aumentado en la señalización de células B mediada por CD40 y este incremento a nivel de PIM-1 está mediado por la activación de NF-kB (Zhu y col., 2002. supra). PIM-1 puede interaccionar físicamente con los factores de transcripción NFATc que potencian la transactivación dependiente de NFATc y la producción de IL2 en células Jurkat (Rainio EM, Sandholm J, Koskinen PJ. (2002) Cutting edge: La actividad transcripcional de NFATc1 está potenciada por la cinasa PIM-1. J. Immunol. 168:1524–1527). Esto indica un nuevo mecanismo regulador dependiente de la fosforilación dirigido a NFATc1 a través del cual PIM-1 actúa como efector aguas debajo de ras para facilitar la proliferación y supervivencia dependiente de IL2 de las células linfoides (*ibid.*).

Se ha demostrado que Pim1 interacciona con muchas otras dianas. La fosforilación de la Cdc25A fosfatasa, una diana transcripcional directa de c-myc, aumenta su actividad fosfatasa tanto *in vivo* como *in vitro*, lo que indica que Cdc25A relaciona PIM-1 y c-myc en la transformación y apoptosis celular (Mochizuki T, Kitanaka C, Noguchi K, Muramatsu T, Asai A, y Kuchino Y. (1999) Physical and functional interactions between PIM-1 kinase and Cdc25A phosphatase. Implications for the PIM-1-mediated activation of the c-Myc signaling pathway; J. Biol. Chem. 274:18659–18666). PIM-1 también fosforila PTP-U2S, una tirosina fosfatasa asociada con la diferenciación y la apoptosis en células mieloides, lo que disminuye su actividad fosfatasa y, por tanto, evita el inicio prematuro de la apoptosis tras la diferenciación inducida por PMA (Wang y col., (2001) Pim-1 negatively regulates the activity of PTP-U2S phosphatase and influences terminal differentiation and apoptosis of monoblastoid leukemia cells. Arch. Biochem. Biophys. 390:9–18). La fosforilación de otra diana PIM-1, se ha demostrado que la proteína heterocromatina 1 (HP1) está implicada en la represión de la transcripción (Koike y col., FEBS Lett. 2000, 467: 17–21).

Los inhibidores de Pim1 pueden ser útiles en el tratamiento de cánceres tales como cánceres hematopoyéticas (por ejemplo, leucemias mieloides aguda y linfoides aguda) y cánceres de próstata, y linfomas no Hodgkin.

Pim2: La cinasa Pim2 diana (es decir, sitio 2 de integración proviral de serina/treonina proteína cinasa) es una STK de 34,2 kDa codificada por el cromosoma Xp11,23 (símbolo: PIM2). También se ha demostrado que Pim2 desempeña un papel en la supervivencia celular y el control de la apoptosis y se ha considerado su valor como diana del inhibidor (Yan, y col., J Biol Chem 2003 278: 45358–67; Giles, Blood 2005 105: 4158–4159; Fox, y col., Genes Dev 2003 17: 1841–54). Se ha encontrado que Pim2 se sobreexpresa en algunos linfomas (Cohen, y col., Leuk Lymphoma 2004 45: 951–5). Adicionalmente, se requiere Pim2 para la supervivencia de células T resistentes a rapamicina y el crecimiento resistente a rapamicina de las células hematopoyéticas no transformadas (Hammerman, y col., Blood 2005 105: 4477–83; Fox, y col., J Exp Med 2005 201: 259–66). Los inhibidores de Pim2 pueden ser útiles en el tratamiento de los linfomas.

Pim3: La cinasa Pim3 diana (es decir, sitio 3 de integración proviral de serina/treonina proteína cinasa) es una STK de 35,8 kDa codificada por el cromosoma 22q13 (símbolo: PIM3). Recientemente se ha demostrado que Pim3 se

sobreexpresa en células de carcinoma hepatocelular humano y su anulación produce la proliferación celular atenuada y apoptosis potenciada, lo que sugiere que Pim3 también puede participar en el crecimiento celular anormal y la inhibición de la apoptosis (Fujii, y col., *Int J Cancer* 2005 114: 209–18). Los inhibidores de Pim3 pueden ser útiles en el tratamiento del carcinoma hepatocelular.

5 **PKC alfa:** La cinasa PKC alfa diana (es decir, proteína cinasa C alfa) es una STK de 76,8 kDa codificada por el cromosoma 17q22–q23.2 (símbolo: PRKCA). La proteína cinasa C (PKC) es el principal receptor de éster de forbol. Se han identificado nueve miembros de la familia de PKC de mamíferos y se han designado alpha, beta, gamma, delta, epsilon, zeta, eta, theta y lambda. De acuerdo con OMIM, Parker y col., (*Science* 1986, 233:853–859) purificaron la PKC de cerebro bovino y mediante el uso de sondas oligonucleotídicas basadas en la secuencia
10 parcial de aminoácidos, clones de ADNc derivados de las bibliotecas de ADNc bovino. Se piensa que la activación de PKC por iones de calcio y el segundo mensajero diacilglicerol desempeña un papel central en la inducción de respuestas celulares a diversos sistemas ligando-receptor y en la regulación de la capacidad de respuesta celular a estímulos externos. Birnbaum y col., (*Science* 2004, 306:882–884) mostraron que niveles elevados de actividad de PKC en la corteza prefrontal, como se ha visto, por ejemplo, durante la exposición al estrés, alteraron marcadamente las medidas conductuales y electrofisiológicas de la memoria de trabajo. Birnbaum (*ibid.*) concluyó que la excesiva
15 activación de PKC puede alterar la regulación cortical prefrontal del comportamiento y el pensamiento, lo que es posible que contribuya a los signos de disfunción cortical prefrontal, tal como distracción, alteración del juicio, impulsividad y trastorno del pensamiento (OMIM Número MIM: [176960](#): 04/17/2006). Una mutación en PKC–alfa (D294G) se correlaciona con tumores en la hipófisis. Los inhibidores de PKC alfa pueden ser útiles en el tratamiento de tumores de la hipófisis y disfunción cortical prefrontal tales como distracción, alteración del juicio, impulsividad, y trastorno del pensamiento, también se puede usar para sensibilizar a la quimioterapia en cánceres de mama, de colon y de pulmón no microcítico.

PKC beta: La cinasa PKC beta diana (es decir, proteína cinasa C beta 1) es una STK de 76,7 kDa codificada por el cromosoma 16p11.2 (símbolo: PRKCB1). De acuerdo con OMIM, Leitges y col., (*Science* 1996, 273:788–791) descubrieron que los ratones homocigotos para una alteración dirigida del gen PRKCB1 desarrollan una inmunodeficiencia caracterizada por respuestas inmunitarias humorales alteradas y reducción de las respuestas celulares de las células B similares a la inmunodeficiencia ligada al cromosoma X (IDX) en ratones. Por tanto, concluyeron que las 2 isoformas, PKC–beta–I (PRKCB1) y PKC–beta–II (PRKCB2), desempeñan un importante papel en la activación de las células B y pueden estar relacionadas funcionalmente con la tirosina cinasa de Bruton en la transducción de señal mediada por el receptor de antígeno (OMIM Número MIM: [176970](#): 03/03/2006). En general, los inhibidores de las isoformas PKC beta y PKC pueden ser eficaces en el tratamiento de trastornos caracterizados por la alteración de la regulación de la señalización de la supervivencia de NFkB. Los inhibidores de PKC beta pueden ser útiles en el tratamiento de la retinopatía diabética.

PKC theta: La cinasa PKC–theta diana (es decir, proteína cinasa theta) es una STK de 81,9 kDa codificada por el cromosoma 10p15 (símbolo: PRKCG). De acuerdo con OMIM, en un intento por encontrar las isoformas de PKC implicadas en el control del crecimiento y/o la activación de los linfocitos T, Baier y col., (*J. Biol. Chem.* 1993, 268:4997–5004) usaron una biblioteca de ADNc derivada de linfocitos de sangre periférica humana para identificar una nueva isoforma de PKC, denominada PKC–theta. El gen codifica una proteína de aproximadamente 80 kDa, que se expresa principalmente en tejidos linfoides y líneas celulares hematopoyéticas, en particular células T. La forma alfa (PRKCA) se ha mapeado en el cromosoma 17, la forma beta (PRKCD) en el cromosoma 3. Mediante hibridación de fluorescencia *in situ* Erdel y col., (*Genomics* 1995, 25:595–597) asignaron el gen de PRKCG a 10p15. Blanco y Brown (*Mammalian Genome* 1997, 8:70–71) mapearon el homólogo Pkcq en el cromosoma 2 de ratón mediante análisis de un retrocruzamiento interespecífico. Sun y col., (*Nature* 2000, 404:402–407) demostraron que PKC–theta es esencial para la activación de células T mediada por el receptor del antígeno de las células T (TCR), pero dispensable durante el desarrollo de timocitos dependiente de TCR. Generaron ratones deficientes en Pkc–theta mediante recombinación homóloga. Los ratones mutantes fueron normales y fértiles. La activación de NF–kappa–B iniciada por TCR estaba ausente en los linfocitos T maduros PKC–theta *-/-*, pero estaba intacta en los timocitos. La activación de NF–kappa–B por el factor alfa de necrosis tumoral y la interleucina 1 no se vio afectada en los ratones mutantes. La inducción de JNK fue normal en las células T de ratones mutantes. Sun y col., (*ibid.*) concluyeron que PKC–theta funciona en una única ruta que relaciona el complejo de señalización de TCR con la activación de NF–kappa–B en linfocitos T maduros. Mediante la técnica de la pinza hiperinsulinémica-euglicémica, Kim y col., (*J. Clin. Invest.* 2004, 114:823–827) demostraron que la acción de la insulina en el músculo esquelético y el hígado no difería entre ratones silvestres y sin Pkc–theta. Una infusión de lípidos de 5 horas disminuyó la captación de glucosa en el músculo esquelético estimulada por insulina en los ratones silvestres que se asoció con reducciones del 40 al 50 % de la fosforilación de tirosina estimulada por insulina del sustrato 1 del receptor de insulina (IRS1) y la actividad de PI3K asociada con IRS1. Por el contrario, la inactivación de Pkc–theta evitó los defectos inducidos por grasas en la señalización de la insulina y el transporte de la glucosa en el músculo esquelético. Kim y col., (*ibid.*) concluyó que PKC–theta es un componente crucial que participa en la resistencia a la insulina inducida por grasas en el músculo esquelético (OMIM Número MIM: [600448](#): 10/15/2004).

60 Li y col., notifican que la PKC desempeña un papel crucial en la modificación de la sinapsis dependiente de la actividad competitiva en la sinapsis neuromuscular *in vitro* e *in vivo*. Esta acción implica una reducción de la fuerza de los impulsos inactivos para las células musculares que son activados por otros impulsos. Una disminución de la capacidad de respuesta postsináptica y una pérdida de los receptores de acetilcolina postsinápticos representan la

pérdida heterosináptica *in vitro*. La pérdida no se ve en las preparaciones en las que la PKC se ha bloqueado farmacológicamente. Aquí, muestran que la pérdida no se produce en las preparaciones *in vitro* preparadas de animales genéticamente modificados para que no presenten la isoforma theta de PKC. La eliminación de la sinapsis en el periodo neonato *in vivo* está retrasada pero, en última instancia, se expresó en animales defectivos. La reducción de las sinapsis dependientes de PKC se suprime en los cultivos heterólogos combinando el nervio normal y el músculo deficiente en PCK theta, como cabría esperar del locus postsináptico de los cambios subyacentes a la plasticidad dependiente de la actividad. Las preparaciones en el músculo normal inervado por neuronas deficientes en PKC Theta también exhibieron un marcado déficit en la reducción de la sinapsis deficiente en PKC. La acción presináptica de Pkc Theta implicada por esta observación está bloqueada por TTX y los autores proponen que la fuerza de la sinapsis relacionada con la actividad está disminuida por la PKC-theta presináptica. Por tanto, PKC-theta en los elementos presinápticos y postsinápticos desempeña un papel crucial en la modulación y la pérdida de la sinapsis dependiente de la actividad (Li y col., *Journal of Neuroscience* 2004, 24(15):3762–3769). Los inhibidores de PKC theta pueden ser útiles en el tratamiento de la resistencia a la insulina, linfoma de células T.

Plk1: La cinasa Plk1 diana (es decir, la cinasa 1 similar a Polo) es una STK de 68,3 kDa codificada por el cromosoma 16p12.3 (símbolo: PLK1). La Plk1 es un regulador requerido para muchos procesos mitóticos, incluyendo la formación del huso mitótico bipolar, la formación del anillo de actina y la segregación cromosómica. De acuerdo con OMIM, Holtrich y col., (*Proc. Nat. Acad. Sci.* 1994, 91:1736–1740) observaron que hay transcritos de PLK1 presentes a niveles elevados en tumores de varios orígenes. En células de vertebrados, se piensa que la entrada en el núcleo del factor estimulante de la mitosis (MPF) durante la profase es esencial para la inducción y coordinación de los acontecimientos en fase M. La fosforilación de la ciclina B1 es crucial para su translocación al núcleo. Toyoshima–Morimoto y col., (*Nature* 2001, 410:215–220) purificaron una proteína cinasa de extractos en fase M de *Xenopus* que fosforila un residuo de serina crucial (S147) en medio de la secuencia señal de exportación al núcleo de la ciclina B1. Identificaron esta cinasa como Plx1, un homólogo de PLK1 en *Xenopus*. Durante la progresión del ciclo celular en células HeLa, un cambio en la actividad de la cinasa de P1s1 endógeno hacia S147 y/o S133 se correlaciona con una actividad cinasa en los extractos celulares. Un anticuerpo anti–PLK1 deplecionó los extractos en fase M de la actividad cinasa hacia S147 y/o S133. Un anticuerpo anti–fosfo–S147 reaccionó específicamente con la ciclina B1 únicamente durante la fase G2/M. Una ciclina B1 mutante en la que S133 y S147 se han reemplazado por alaninas permanecía en el citoplasma, mientras que la ciclina B1 silvestre se acumulaba en el núcleo durante la profase. Adicionalmente, la coexpresión de Plk1 activa constitutivamente estimula la entrada en el núcleo de la ciclina B1. Toyoshima–Morimoto y col., (*ibid.*) concluyeron que Plk1 puede estar implicada en dirigir la MPF al núcleo durante la profase (OMIM Número MIM: 602098: 08/05/2005). Los inhibidores de Plk1 pueden ser útiles en el tratamiento de los cánceres (por ejemplo, linfoma del tiroides, linfoma no Hodgkin, cánceres colorrectales, leucemias y melanoma), también útiles como sensibilizador en quimioterapia.

Pyk2: La cinasa Pyk2 diana (es decir, la proteína tirosina cinasa 2) es una tirosina cinasa de 115,9 kDa de la familia FAK (véase, por ejemplo Fak diana) codificada por el cromosoma 8p21.1 (símbolo: PTK2B). Como con la cinasa Fak diana, Pyk2 comprende los dominios B41 y TK, y Pyk2 también se conoce como Fak2 (es decir, cinasa 2 de adhesión focal). Dado que Pyk2 depende de calcio, también se conoce como CADA2 (es decir, tirosina cinasa dependiente de calcio).

Como se ha mencionado, otro miembro de la subfamilia FAK es la cinasa Fak. Pyk2 y Fak comparten un 65 % de identidad de secuencia en el dominio cinasa y tienen una estructura de dominio similar: un dominio del extremo N para la unión a la integrina y un dominio en el extremo C para la unión a la paxilina. Fak se expresa de forma ubicua mientras que Pyk2 exhibe un patrón de expresión de tejido más restringido principalmente en tejidos neuronales y hematopoyéticas.

De acuerdo con OMIM, las cinasas de adhesión focal (es decir, FAL) son proteínas tirosina cinasas citoplasmáticas asociadas con adhesiones focales y cuya actividad está inducida por la unión del ligando a varios receptores, incluyendo los de, por ejemplo, los factores de crecimiento y la integrina. Se sabe que las FAK están dirigidas a la paxilina y son sustratos para las cinasas de la familia Src (Calalb y col., *Molec. Cell. Biol.* 1995, 15:954–963). Herzog y col., (*Genomics* 1996, 32:484–486) identificaron un gen para otra cinasa de adhesión focal mediante detección selectiva de rigurosidad baja de una biblioteca de ADNc del hipocampo. Simbolizaron el gen como FAK2. El ADNc de FAK2 codifica una proteína de 1.009 aminoácidos predicha con una identidad del 42 % con FAK1. El análisis de transferencia Northern detectó un ARNm de 4,5 kDa en cerebro, riñón, bazo y linfocitos. Las proteínas tirosina cinasas en el sistema nervioso central se activan en respuesta a diversos factores neurotróficos que controlan la diferenciación y supervivencia neuronal mediante receptores de la superficie celular. Asimismo, la fosforilación de proteínas está implicada en la excitabilidad de la membrana y la función de los canales iónicos. Lev y col., (*Nature* 1995, 376:737–745) descubrieron una proteína cinasa de tipo no receptora que se expresa altamente en cerebro de rata adulta. La cinasa, que está simbolizada como PYK2 (tirosina cinasa 2 rica en prolina), se clonó a partir de una biblioteca de ADNc de médula espinal de rata usando cebadores para PCR degenerados correspondientes a motivos de tirosina cinasa conservados de PYK1 (véase Manser y col., *Nature* 1993, 363:364–367). Lev y col., (*ibid.*) clonaron el homólogo humano de la biblioteca de ADNc de cerebro fetal humano usando la secuencia de rata como sonda. La proteína predicha de 1.009 aminoácidos tiene una identidad de secuencia del 61 % con la proteína FAK1 (Ptk2) (OMIM, Número MIM: 601212: 01/19/2005). PKC–theta puede representar un importante intermedio de señalización entre los receptores activados por neuropéptido o neurotransmisores que aumentan el flujo de calcio y las señales aguas abajo que regulan la actividad neuronal. PKC–theta interacciona con el dominio SH2 de Grb2 y

puede fosforilar la proteína Kv1.2 de los canales de potasio dependientes de voltaje. Su activación se correlaciona considerablemente con la estimulación de la actividad cinasa en el extremo N c-Jun.

Pyk2 regula muchos acontecimientos de señalización cruciales para la morfología y migración de los macrófagos. Participa en la activación dependiente de Jak de MAPK y Stat1. Translocando rápidamente a las proximidades de la sinapsis inmunitaria tras la estimulación del receptor de células T, Pyk2 desempeña un papel esencial en la activación de las células T y la secreción polarizada de las citocinas. La morfología y el comportamiento de los macrófagos en ratones Pyk2^{-/-} estaban alterados. Los macrófagos aislados de ratones mutantes no pudieron polarizarse para sufrir la ondulación de la membrana y migrar en respuesta a la estimulación de las quimiocinas. Además, la actividad contráctil en los lamelipodios de los macrófagos Pyk2^{-/-} se alteró, como se revela mediante la medición del movimiento hacia atrás hacia el núcleo de las perlas recubiertas con fibronectina sobre los lamelipodios en oposición a una fuerza de inmovilización generada por pinzas ópticas.

Pyk2 está implicada en varias áreas terapéuticas, incluyendo inflamación (por ejemplo, osteoporosis, poliquistosis renal, artritis reumatoide y algunas enfermedades intestinales) y enfermedad del SNC como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer). Pyk2 en los osteoclastos es una cinasa de adhesión, localizada en la zona de sellado, activada por unión de la integrina v3 y fosforilada por la cinasa Src. Los métodos para prevenir la muerte celular en un sujeto y su aplicación en el tratamiento de enfermedades y afecciones neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, ictus, enfermedad de Parkinson, han sido patentados por Griswold-Prenner Irene y Powell Kyle.

Pyk2 también es una potencial diana terapéutica para los tumores. Pyk2 es un nuevo efector de la activación del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos. Pyk2 facilita la activación de Stat3 mediada por EFGR y c-Src y tiene un papel en el desencadenamiento de la oncogénesis inducida por Stat3. HER3, pero no HER2, participa en la fosforilación de la región en el extremo C de PYK2 para estimular una respuesta mitogénica a través de la activación de la ruta de MAPK. Adicionalmente, la fosforilación de PYK2 por HER3 induce invasión tumoral. Un papel central de PYK2 en la señalización aguas debajo de HER3 se sustenta en la demostración de que la expresión de una construcción PYK2-KM negativa dominante anula la actividad de MAPK inducida por heregulina e inhibe el potencial invasivo de las células de glioma.

La sobreexpresión de RAFTK silvestre potenció significativamente la invasión de las células de cáncer de mama, mientras que la sobreexpresión de los mutantes Tyr402 o Tyr881 de RAFTK inhibió esta migración. Por tanto, Pyk2 puede servir como mediador y un punto de integración entre las moléculas de adhesión focal en la señalización mediada por HRG en las células de cáncer de mama T47D.

Una línea celular de cáncer pancreático murino que sobreexpresa Pyk2, mPanc02 se trató con un adenovirus negativo dominante de Pyk2(Ad-Pyk2DN) o adenovirus GFP (ad-GFP). El adenovirus Pyk2 dominante negativo puede disminuir el crecimiento tumoral y aumentar la supervivencia en varios modelos tumorales *in vivo*.

Aunque no se ha comunicado que ninguna mutación puntual de Pyk2 sea significativa en ninguna enfermedad, las células endoteliales de la vena umbilical humana expresan transcritos de ARNm para la isoforma de Pyk2 de longitud completa y la isoforma Pyk2-H truncada que contiene la delección del extremo C.

Los inhibidores de Pyk2 pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación (por ejemplo, osteoporosis, poliquistosis renal, artritis reumatoide y enfermedad intestinal inflamatoria), enfermedad del SNC (por ejemplo, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer), ictus y cánceres (por ejemplo, gliomas, cáncer de mama y cáncer pancreático).

Ret: Ret diana (es decir, reorganizada durante la transfección) es una tirosina cinasa de 124,3 kDa codificada por el cromosoma 10q11.2 (símbolo: RET). Ret también se conoce como c-ret (es decir, ret celular). La estructura del dominio de Ret comprende dominios de cadherina, transmembrana y TK. Las cadherinas son glucoproteínas implicadas en la adhesión célula-célula mediada por Ca²⁺; véase, por ejemplo, Yap y col., Annu Rev Cell Dev Biol. 1997; 13:119-46).

De acuerdo con OMIM, el protooncogén RET es una de las tirosina cinasas receptoras, moléculas de superficie celular que transducen señales para el crecimiento y la diferenciación celular. El gen RET se definió como un oncogén mediante un ensayo de transfección clásico. RET puede sufrir activación oncogénica *in vivo* e *in vitro* mediante reorganización citogenética (Grieco y col., Cell 1990, 60:557-563). Las mutaciones en el gen RET están asociadas con neoplasia endocrina múltiple, de tipo IIA (MEN2A), neoplasia endocrina múltiple, de tipo IIB (MEN2B), enfermedad de Hirschsprung (HSCR; megacolon aganglionar) y carcinoma de tiroides medular (CTM) (OMIM Número MIM: 164761: 01/27/2006).

La Ret (reorganizada durante la transformación) se identificó como un oncogén humano reorganizado en el ensayo de transformación de NIH3T3 clásico ((Takahashi y col., 1985, Cell 42(2):581-8) y después se caracterizó como una tirosina cinasa receptora (Takahashi y col., 1988, Oncogene 3(5):571-8).

Ret y NTRK1 (es decir, tirosina cinasa receptora neurotrófica 1) son proteínas tirosina cinasa receptoras (RTK) que desempeñan un papel en el desarrollo y maduración de componentes específicos del sistema nervioso. Sus

- alteraciones se han asociado con varias enfermedades humanas, incluyendo algunas formas de cáncer y de anomalías del desarrollo. Sus características han contribuido al concepto de que un gen puede ser responsable de más de una enfermedad. Además, ambos genes que codifican las dos RTK muestran alteraciones genéticas que pertenecen a una clase de mutaciones de "ganancia de función" o de "pérdida de función". De hecho, las reorganizaciones del receptor o mutaciones puntuales convierten Ret y NTRK1 en genes transformantes de acción dominante que conducen a tumores tiroideos, mientras que las mutaciones inactivantes, asociadas con la enfermedad de (HSCR) y la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (CIPA) alteran las funciones de Ret and NTRK1, respectivamente.
- La implicación de Ret en la tumorigénesis humana estaba indicada por la frecuente identificación de las secuencias de Ret reorganizadas que transformó las células NIH3T3 en el ADN aislado de ADN de carcinoma de tiroides papilar. En estos casos, el gen de Ret se fusionó con las secuencias de ADN de PTC todavía desconocidas en el ADN tumoral, pero no en el ADN del paciente normal (Grieco y col., 1990, Cell 60(4):557-63). Además, el mapeo cromosómico de Ret en el cromosoma 10q11,2 colocalizado con los datos de mapeo genético que implicaban a un gen involucrado en pacientes con MEN2A (neoplasia endocrina múltiple 2A) (Ishizaka y col., 1989 Oncogene 4(12):1519-21). El análisis de la expresión del oncogén RET en una serie de tumores humanos detectó de forma consistente expresión de transcritos de tamaño normal del protooncogén RET en feocromocitomas humanos y en carcinomas de tiroides medular humanos, tanto de tipo familiar como esporádico (Santoro y col., 1990, Oncogene 5:1595-8).
- Análisis adicionales del ADN tumoral de pacientes con neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A (MEN 2A) y carcinoma de tiroides medular familiar (FMTC) identificaron mutaciones en la secuencia de RET que dieron lugar a cambios de aminoácidos en la proteína Ret codificada (Donis-Keller 1993, Hum Mol Genet. 2(7):851-6). Asimismo, las mutaciones en el gen RET se correlacionaron con la enfermedad de Hirschprung, un trastorno del desarrollo con deleciones genéticas y mutaciones en la localización cromosómica del gen RET (Luo y col., 1993, Hum Mol Genet. 2(11):1803-8).
- A principios de 1994, muchos artículos describen la inactivación del gen RET en pacientes con enfermedad de Hirschprung y fenotipo similar en ratones defectivos. Además, ahora se identifican mutaciones de activación en Ret en pacientes con MEN2A, MEN2B y FMTC (revisados por van Heyningen V., 1994, Nature 367(6461):319-20).
- Se determinó que Ret regula la supervivencia celular. Las moléculas de transducción de señal que forman un complejo con Ret como resultado de estos restos fosforilo, tales como GRB2, SOS, ras y raf, propagan una señal en la célula que estimula la supervivencia neural. Por tanto, los compuestos que estimulan las interacciones de las moléculas estimulantes de Ret potenciarían la actividad de c-Ret. Como alternativa, las proteínas fosfatasa pueden eliminar los restos fosforilo colocados en la región intracelular de Ret en respuesta a GDNF y, por tanto, inhiben la capacidad de señalización c-ret. Por tanto, los compuestos que inhiben las fosfatasa de Ret probablemente potenciarán la capacidad de señalización de c-Ret.
- Ret está implicada en el desarrollo y la supervivencia de neuronas entéricas, sinápticas y sensoriales, y las neuronas del sistema renal tras la estimulación mediante GDNF (Jing, y col., 1996, Cell 85:1113-1124; Trupp, y col., 1996, Nature 381:785-789; Durbec, y col., 1996, Nature 381:789-793). Las mutaciones de falta de función en Ret pueden conducir a la enfermedad de Hirschprung, por ejemplo, que se manifiesta como una disminución de la inervación del tracto intestinal en mamíferos. Por tanto, los compuestos que activan Ret son potenciales agentes terapéuticos para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, incluyendo, sin limitaciones, la enfermedad de Hirschprung, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis lateral amiotrófica. Los compuestos que inhiben la función Ret también pueden ser agentes anticancerosos, ya que la sobreexpresión de Ret en las células está implicada en cánceres, tal como el cáncer de tiroides.
- La modulación de la actividad Ret también puede ser útil en el tratamiento de cánceres del tejido nervioso, tal como neuroblastoma, incluso si no se encuentra una anomalía en la ruta de señalización.
- Como se ha indicado anteriormente, el gen RET es responsable de los síndromes de MEN2, que se heredan de una forma autosómica dominante con una elevada penetrancia y diversas manifestaciones clínicas. La mutación RET predominante es una mutación de sentido erróneo que está restringida a 9 codones (codones 609, 611, 618, 620, 630, 634, 768, 804 y 918). Los síndromes de MEN2 tienen 3 subtipos: Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A (MEN2A), MEN2B, y carcinoma de tiroides medular familiar (FMTC). Las mutaciones de sentido erróneo en el exón 10 (codones 609, 611, 618, y 620) y el exón 11 (codones 630 y 634) se han identificado en el 98 % de las familias con MEN2A y el 85 % de las familias con FMTC. Se ha sabido que las mutaciones de sentido erróneo en los codones 768 y 804 son responsables de 5 a aproximadamente 0 % de los casos de FMTC. Además, se han encontrado mutaciones de sentido erróneo en el exón 16 (codón 918) en el 96 % de los casos de MEN2B.
- Los inhibidores de Ret pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer de tiroides, neuroblastoma, carcinoma de tiroides medular familiar (CTMF), neoplasia endocrina múltiple de tipo IIA e IIB (MEN2A, MEN2B), y trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Hirschprung, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica).

Ron: La cinasa Ron diana (es decir, proteína tirosina cinasa Ron) es una tirosina cinasa transmembrana de 152,2 kDa codificada por el cromosoma 3p21.3 (símbolo: MST1R), también conocido como receptor de la proteína estimulante de macrófagos (es decir, recetor de MSP). Ron, un miembro de la familia del receptor del factor de crecimiento de hepatocitos Met lo clonaron inicialmente a partir de una biblioteca de ADNc de queratinocitos de prepucio humano Ronsin et al (Oncogene 1993, 8: 1195–1202). RON se expresa en diversos tipos de células, incluyendo macrófagos, células epiteliales y hematopoyéticas. La activación de Ron produce diversas respuestas celulares *in vitro*, tales como activación, la proliferación, migración e invasión de macrófagos, lo que sugiere un amplio papel biológico *in vivo*. Los ratones homocigotos (Ron +/-) llegan a la edad adulta; no obstante, estos ratones son muy susceptibles al shock endotóxico y parecían tener comprometida su capacidad para regular por disminución la producción de óxido nítrico. De acuerdo con lo anterior, Ron desempeña un papel en el desarrollo temprano de los ratones y puede desempeñar una función limitada en la respuesta inflamatoria. Adicionalmente, Ron puede estar implicada en el desarrollo y progresión del cáncer (OMIM Número MIM: [600168](#): 01/20/2006). Los inhibidores de Ron pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer y la inflamación.

ROCK CROCK y ROCK2): La cinasa ROCK1 diana (es decir, proteína cinasa 1 que contiene superhélice asociada a Rho) es una serina/treonina cinasa de 158,2 kDa codificada por el cromosoma 18q11.1 (símbolo: ROCK1). La cinasa ROCK2 diana (es decir, proteína cinasa 2 que contiene superhélice asociada a Rho) es una serina/treonina cinasa de 160,9 kDa codificada por el cromosoma 2p24 (símbolo: ROCK2). Los inhibidores de ROCK pueden ser útiles en el tratamiento relacionado con cánceres (por ejemplo, cáncer de ovarios, carcinoma hepatocelular, cáncer de páncreas), enfermedad ocular (por ejemplo, glaucoma), hipertrofia cardíaca, perfusión renal mejorada, rechazo de transplantes y síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Src: La cinasa Src diana (es decir, oncogén viral del sarcoma aviar v-Src -2, Schmidt–Ruppin A-2) es una tirosina cinasa no receptora de 59,8 kDa codificada por el cromosoma 20q12–q13 (símbolo: SRC). La estructura de Src comprende los dominios SH3 y SH2 adyacentes al dominio TK. De acuerdo con OMIM, Azarnia y col., (Science 1988, 239:398–401) descubrieron que la sobreexpresión del gen SRC en las células de NTH 3T3 producía la reducción de la transmisión entre células de moléculas dentro del intervalo de 400 a 700–daltons. La regulación por disminución se potenció mediante mutación puntual de la tirosina 527, mientras que la mutación en la tirosina 416 suprimió tanto la regulación por disminución de la comunicación mediante la mutación de tyr–527 como la de mediante sobreexpresión génica. La regulación de la comunicación mediante SRC puede ser importante en el control del desarrollo embrionario y el crecimiento celular. Luttrell y col., (Science 1999, 283:655–661) demostraron que c–src se une al extremo amino de beta–arrestina–1 en un complejo resultado de la estimulación de receptores beta–2 adrenérgicos. El receptor beta–2 adrenérgico activado se unió a beta–arrestina–1, que después se unió a c–src. Esta interacción estaba dirigida al complejo con pepitas recubiertas con clatrina y permitió la activación beta–2 adrenérgica de las MAP cinasas Erk1 y Erk2. TRANCE, un miembro de la familia de los TNF y su receptor, RANK, son reguladores cruciales de la función de las células dendríticas y los osteoclastos. Wong y col., (Molec. Cell 1999, 4:1041–1049) demostraron que TRANCE activa la serina/treonina cinasa antiapoptótica PKB (AKT1) a través de un complejo de señalización que implica a SRC y TRAF6. Una deficiencia en SRC o la adición de inhibidores de las cinasas de la familia de SRC bloqueó la activación de PKB mediada por TRANCE en osteoclastos. SRC y TRAF6 interaccionaron entre sí y con RANK tras la unión al receptor. TRAF6, a su vez, potenció la actividad cinasa de SRC, lo que condujo a la fosforilación de la tirosina de las moléculas de señalización aguas abajo, tales como CBL. Estos resultados definieron un mecanismo por el cual TRANCE activa las cinasas de la familia SRC y PKB, y proporcionaron signos de comunicación cruzada entre las proteínas TRAF y las cinasas de la familia SRC. Usando una línea celular de cáncer de colon, Avizienyte y col., (Nature Cell Biol. 2002, 4:632–638) estudiaron el papel de SRC en la adhesión celular y la metástasis. La transfección y sobreexpresión de una mutante de SRC activa de forma constitutiva redujeron los contactos célula–célula y produjeron la redistribución de los componentes de los desmosomas en banda a estructuras de tipo adhesión discreta en las puntas de las protrusiones de la membrana. La expresión de SRC activa también alteró el movimiento de la E-cadherina desde el interior celular a la membrana plasmática tras la exposición a niveles elevados de calcio. Avizienyte y col., (ibid.) proporcionaron indicios de que las integrinas alfa–V y beta–1 y FAK eran necesarias para los cambios en la adhesión inducidos por SRC. Sandilands y col., (Dev. Cell 2004, 7:855–869) descubrieron que RhoB se localizaba junto con la Src activa en el citoplasma de fibroblastos embrionarios de ratón y presentaron pruebas de que RhoB es un componente de las rutas de señalización “fuera–dentro” que coordinan la activación de Src con la translocación a los receptores de membrana (OMIM Número MIM: [190090](#): 01/07/2005).

La familia de Src de las proteínas tirosina cinasas citoplasmáticas está compuesta por al menos ocho miembros (Src, Fyn, Lyn, Yes, Lck, Fgr, Hck y Blk) que participan en varias rutas de señalización [Schwartzberg, P. L., Oncogene, 17, 1463 (1998)]. El miembro prototipo de esta familia de tirosina cinasas es p60src (Src). Src está implicada en las respuestas de proliferación y migración en muchos tipos de células. En algunos estudios se ha demostrado que la actividad de Src está elevada en tumores de mama, colon (~90 %), páncreas (>90 %) e hígado (>90 %). Una actividad de Src muy aumentada también se asocia con metástasis (>90 %) y un mal pronóstico. El mensaje de Src antisentido impide el crecimiento de las células de tumor de colon en ratones atímicos [Staley y col., Cell Growth & Differentiation, 8, 269 (1997)], lo que sugiere que los inhibidores de Src deberían ralentizar el crecimiento tumoral. Además de su función en la proliferación celular, Src también actúa en las rutas de respuesta al estrés, incluyendo la respuesta a la hipoxia. En estudios previos se ha demostrado que las células de tumor de colon modificadas genéticamente para expresar el mensaje de Src antisentido forman tumores, de modo que demuestran

una vascularización reducida en los modelos de ratón atímico [Ellis, y col., J. Biol. Chem., 273, 1052 (1998)], lo que sugiere que los inhibidores de Src serían antiangiogénicos, además de antiproliferativos.

Aparte de su papel en el cáncer, Src también parece desempeñar un papel en la osteoporosis. Se descubrió que los ratones modificados genéticamente para ser deficientes en la producción de src exhibían osteopetrosis, fallo de la resorción ósea [Soriano, P., Cell, 64, 693 (1991); Boyce, B. F., J. Clin. Invest., 90, 1622 (1992)]. Este defecto se caracterizaba por una falta de actividad osteoclastica. Dado que los osteoclastos normalmente expresan niveles altos de Src, la inhibición de la actividad de la cinasa Src puede ser útil en el tratamiento de la osteoporosis [Missbach, M., Bone, 24, 437 (1999)]. Los inhibidores de Src pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer y la osteoporosis.

Stk6: La Stk6 diana (es decir, proteína serina/treonina cinasa 6) es una serina/treonina cinasa de 45,8 kDa codificada por el cromosoma 20q13.2–q13.3 (símbolo: STK6). De acuerdo con OMIM, Kimura y col., (J. Biol. Chem. 1997, 272:13766–13771) clonaron un ADNc que codifica una nueva serina/treonina cinasa, STK6, que tiene una homología elevada con las cinasas Aurora y Ipl1. Se sabe que las mutaciones en estas cinasas de levadura producen la formación de un huso anormal y la segregación incorrecta de los cromosomas. Los análisis de transferencia Northern and Western revelaron un nivel elevado del producto de expresión de STK6 en testículos y en células de cultivos en proliferación, tales como células HeLa. Los niveles endógenos de la proteína STK6 y la actividad de la proteína cinasa estaban estrechamente regulados durante la progresión del ciclo celular en las células HeLa. La proteína estaba regulada por aumento durante G2/M y se redujo rápidamente tras la mitosis. Los estudios de inmunofluorescencia revelaron la localización específica de la proteína STK6 en la región polar del huso durante la mitosis. Los resultados sugirieron que STK6, como Aurora y Ipl1, está implicada en el crecimiento celular y/o la segregación de los cromosomas (OMIM Número MIM: [602687](#); 04/01/2003).

Aurora A pertenece a la familia de STK que están implicadas en acontecimientos mitóticos tales como la separación del centrosoma y la segregación de los cromosomas y, por tanto, son esenciales para la proliferación celular (Bischoff y Plowman, Trends Cell Biol. 1999, 9:454–459); Giet y Prigent, 1999, Cell Science 112: 3591–3601). Por tanto, los inhibidores de la familia de cinasas Aurora tienen el potencial para bloquear el crecimiento de todos los tumores.

Las tres cinasas Aurora identificadas de esta familia se conocen por varios nombres: (Aurora–A (Aurora 1), Aurora B (Aurora 2) y Aurora C (Aurora 3). Los nombres alternativos para Aurora A, descritos en el presente documento adicionalmente son serina/treonina proteína cinasa 15 (STK 15), BTAK cinasa 1 relacionada con Aurora 1 (ARK1). El homólogo en ratón de la Aurora A, STK6 también conocida como AIK, es altamente homólogo a STK15. Todos los miembros de la familia de las cinasas Aurora son proteínas altamente homólogas responsables de acontecimientos mitóticos tales como la maduración y la segregación del centrosoma, la segregación de los cromosomas, la función del huso mitótico y la citocinesis. La expresión máxima de Aurora se produce durante la fase G2 y de mitosis en las células en el ciclo y después disminuye y permanece baja o indetectable en las células en reposo (Shindo y col., 1998, Biochem. Res. Common. 244: 285–292). En las células de mamífero, los sustratos propuestos para Aurora incluyen la histona H3, una proteína implicada en la condensación de los cromosomas, y CENP–A, una cadena ligera reguladora de la miosina II, la proteína fosfatasa 1, TPX2, todas las cuales son necesarias para la división celular.

Zhou y col., (Zhou y col., 1998, Nature Genet. 20: 189–193) descubrieron que Aurora está implicada en la inducción de anomalías en la distribución—duplicación del centrosoma y aneuploidía en células de mamífero. Los centrosomas parecen mantener la estabilidad genómica mediante el establecimiento de husos bipolares durante la división celular, lo que garantiza una segregación igual de los cromosomas replicados a las 2 células hijas. La duplicación y la distribución con regulación alterada de los centrosomas están implicadas en las anomalías de la segregación de los cromosomas, lo que da lugar a la aneuploidía observada en muchos tipos de células cancerosas. Zhou y col., (Zhou y col., 1998, Nature Genet. 20: 189–193) encontraron amplificación de Aurora A en aproximadamente el 12 % de los tumores de mama primarios, así como en líneas celulares de cáncer de mama, de ovarios, de colon, de próstata, neuroblastoma y cervical. Adicionalmente, se detectó expresión elevada del ARNm de Aurora A en líneas de células tumorales sin signos de amplificación génica. La expresión ectópica de Aurora A en células NIH 3T3 de ratón produjo la aparición de un número anormal del centrosoma (amplificación) y transformación *in vitro*. Por último, la sobreexpresión de Aurora A en células epiteliales de mama humanas casi diploides reveló una anomalía similar del centrosoma, así como la inducción de aneuploidía. Estos hallazgos sugirieron que Aurora A es un gen codificador de la cinasa importante, cuya sobreexpresión conduce a la amplificación del centrosoma, inestabilidad cromosómica y transformación en células de mamífero.

EL gen AURKA está sobreexpresado en muchos cánceres humanos. La sobreexpresión ectópica de la cinasa aurora A en células de mamífero induce amplificación del centrosoma, inestabilidad cromosómica y transformación oncogénica, un fenotipo característico de las mutaciones de pérdida de función de p53. Katayama y col., (Katayama y col., 2004, Nature Genet. 36: 55–62) mostraron que la cinasa Aurora A fosforila p53 en la ser315, lo que conduce a su ubiquitinación por MDM2 y proteólisis. P53 no se degrada en presencia de Aurora A inactiva o MDM2 defectivos en cuanto a la ubiquitinación. La silenciamiento de la cinasa Aurora A da como resultado menos fosforilación de p53 en ser315, mayor estabilidad de p53, y la detención del ciclo celular en G2–M. Las células con depleción de la cinasa Aurora A son más sensibles a la apoptosis inducida por cisplatino y la expresión elevada de la cinasa Aurora A anula

esta respuesta. En una muestra de tumores de vejiga con p53 silvestre, (Katayama y col., 2004, Nature Genet. 36: 55–62) encontraron una correlación entre la expresión elevada de la cinasa Aurora A y una concentración baja de p53. Concluyeron que la cinasa Aurora A es un componente regulador clave de la ruta de p53 y que la sobreexpresión de Aurora A conduce a un aumento de la degradación de p53, lo que produce la regulación por disminución de las rutas de la respuesta de comprobación y facilita la transformación oncogénica de las células.

Mediante inmunoprecipitación de las proteínas marcadas con epítipo de las células HEK293 transfectadas, Kunitoku y col., (Kunitoku y col., 2003, Dev. Cell 5: 853–854) demostraron una interacción directa entre los genes CENPA y AURKA. *In vitro*, AURKA fosforiló CENPA en la ser7, un residuo que también es fosforilado por AURKB. El estudio del papel de ambas cinasas en la fosforilación de CENPA reveló que la reacción está mediada secuencialmente por AURKA y AURKB en la mitosis temprana. Las células mitóticas en las que se había impedido la fosforilación de CENPA en la ser7 exhibieron una proporción sustancial de los cromosomas mal alineados a causa de un defecto en la capacidad de los cinetocoros para unirse a los microtúbulos.

Mediante análisis de 2 híbridos de levaduras de células HeLa, Hirota y col., (Hirota y col., 2003, Cell 114: 585–598) determinaron que AURKA interacciona con Ajuba (JUB). Las dos proteínas interaccionaban en las células mitóticas y se fosforilaron al hacerlo. El análisis *in vitro* reveló que Ajuba inducía la autofosforilación y la consiguiente activación de AURKA. La depleción de Ajuba impidió la activación de AURKA en los centrosomas en la fase G2 tardía e inhibió la entrada en mitosis. Hirota y col., (Hirota y col., 2003, Cell 114:585–598) concluyeron que Ajuba es un activador esencial de AURKA en el compromiso mitótico.

La familia de cinasas Aurora de mamíferos se ha implicado en la tumorigénesis de diversos cánceres diferentes. El papel principal de la Aurora A en el desarrollo tumoral reside en el control de la segregación de los cromosomas durante la mitosis (Bischoff & Plowman, Trends Cell Biol. 1999, 9:454–459). La sobreexpresión de Aurora A transforma los fibroblastos de roedores (Bischoff y col., 1998, EMBO J. 17:3052–3065). Los niveles elevados de Aurora A inducen la regulación incorrecta de la segregación de cromosomas que da lugar a células que contienen múltiples centrosomas y husos multipolares que producen aneuploidía, un rasgo característico de la mayoría de los cánceres. (Zhou y col., 1998, Nature Genet. 20: 189–193). Ewart–Toland y col., (Ewart–Toland y col., 2003, Nature Genet. 34: 403–412) hallaron que los tumores de individuos portadores del alelo 91A mostraban más pruebas de aneuploidía que los de individuos que eran homocigotos del alelo 91T común. Concluyeron que los individuos con incluso una copia del alelo 91A de la Aurora A desarrollan tumores que tienen, de media, un grado más alto de aneuploidía que los individuos homocigotos para 91T. Es probable que la actividad oncogénica de las cinasas Auroras esté relacionada con la generación de dicha inestabilidad genética. Miyoshi y col., (Miyoshi y col., 2001, Int. J. Cancer 92: 370–373) y Sakakura y col., (Sakakura y col., 2001, Br. J. Cancer 84: 824–831) comunican una correlación entre la amplificación del locus de Aurora A y la inestabilidad cromosómica en tumores de mama y gástricos.

La sobreexpresión de las cinasas Aurora se ha notificado en una amplia gama de tumores humanos. La expresión de Aurora A está elevada en las líneas de células tumorales derivadas de células de colon, de mama, de pulmón, melanoma, de riñón, de ovarios, de páncreas, de SNC, del tracto gástrico y leucemia (Tatsuka y col., 1998, Cancer Res. 58(21): 4811–6.) La expresión elevada de Aurora A se ha detectado en más del 50 % de los tumores colorrectal, de ovarios y gástrico, y en el 94 % de los adenocarcinomas ductales invasivos de la mama (tumores colorrectales: Bischoff y col., 1998, EMBO J. 17:3052–3065, (Takahashi y col., 2000, Jpn. J. Cancer Res. 91:1007–1014, Ovarian tumors: Gritsko y col., 2003, Clin. Cancer Res. 9:1420–1426; tumores gástricos: Sakakura y col., 2001, Br. J. Cancer 84: 824–831; tumores de mama: Tanaka y col., 1999, Cancer Res. 59:2041–2044). También se han comunicado niveles altos de Aurora A en líneas celulares tumorales renales, cervicales, neuroblastoma, melanoma, linfoma, pancreáticas y de próstata (Bischoff y col., 1998, EMBO J. 17:3052–3065; Zhou y col., 1998, Nature Genetics 20:189–193; Li y col., 2003, Clin. Cancer Res. 9(3): 991–997). La amplificación y la sobreexpresión de Aurora A también se observa en cánceres de vejiga urinaria humanos y en los que se asocia con aneuploidía y el comportamiento clínico agresivo (Sen y col., 2002, J. Natl. Cancer Inst. 94(17): 1320–1329). Isola y col., (Isola y col., 1995, Am. J. Pathology 147: 905–911) encontraron adicionalmente que la amplificación del locus de Aurora A se correlaciona con un mal pronóstico para pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos.

Según la función conocida de las cinasas Aurora, la inhibición de su actividad debería alterar la mitosis, lo que lleva a la detención del ciclo celular. Por tanto, *in vivo*, un inhibidor de la Aurora ralentiza el crecimiento tumoral e induce regresión. Los inhibidores de Stk6 pueden ser útiles en el tratamiento de cánceres gástrico, de vejiga urinaria, de mama, de pulmón, del SNC, de ovarios, de riñón, de colon, de próstata, de páncreas y cervical, melanoma, leucemia y neuroblastoma.

Syk: La cinasa Syk diana (es decir, tirosina cinasa de bazo) es una tirosina cinasa de 72,1 kDa codificada por el cromosoma 9q22.2 (símbolo: SYK). Los inhibidores de Syk pueden ser útiles en el tratamiento de linfomas, tal como el linfoma de las células del manto.

TEC: La cinasa TEC diana (es decir, proteína tirosina cinasa tec) es una tirosina cinasa receptora de 73,6 kDa codificada por el cromosoma 4p12 (símbolo: TEC). Los inhibidores de TEC pueden ser útiles en el tratamiento de septicemia, shock séptico, inflamación, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, enfermedad del intestino irritable (EII) y colitis ulcerosa.

Tie2: La cinasa Tie2 diana (es decir, tirosina cinasa endotelial) es una tirosina cinasa receptora de 125,8 kDa codificada por el cromosoma 9p21 (símbolo: TEK). Los inhibidores de Tie2 pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, la artritis (artritis reumatoide) y aterosclerosis.

5 **TrkA:** La cinasa TrkA diana (es decir, tirosina cinasa receptora neurotrófica de tipo 1) es una tirosina cinasa de 87,5 kDa codificada por el cromosoma 1q21–q22 (símbolo: NTRK1). Los inhibidores de Taka pueden ser útiles en el tratamiento del dolor (por ejemplo, dolor crónico, dolor neuropático), cáncer, artritis, retinopatía diabética, degeneración macular y psoriasis.

10 **Yes:** La cinasa Yes diana (es decir, homólogo 1 del oncogén del sarcoma de Yamaguchi) es una tirosina cinasa de 60,8 kDa codificada por el cromosoma 18p11,31–p11,21 (símbolo: YES1). La estructura de Yes comprende los dominios SH3 y SH2, seguidos de un dominio TK. El oncogén YES es homólogo al gen del virus del sarcoma de Yamaguchi y la secuencia de aminoácidos de Yes muestra un elevado grado de homología con la del producto génico de SRC del virus del sarcoma de Rous. La cinasa Yes se expresa a niveles muy elevados en muchos tipos de células de mamífero, incluyendo neuronas, espermatozoos, plaquetas y células epiteliales. La cinasa Yes diana se amplifica y sobreexpresa en varios cánceres, incluyendo el carcinoma de células escamosas esofágico. Los inhibidores de Yes pueden ser útiles en el tratamiento de cánceres, incluyendo el carcinoma de células escamosas esofágico.

15 **Zap70:** La cinasa Zap70 diana (es decir, proteína cinasa asociada con la cadena zeta, 70 kDa) es una tirosina cinasa de 69,9 kDa codificada por el cromosoma 2q11–13 (símbolo: ZAP70). Zap70 fue comunicado por primera vez por Chan y col., (Cell 1992, 71: 649–662). La proteína madura comprende dos dominios SH2 y un dominio TK.

20 Zap70 es crucial para la transducción de la ruta de señalización del receptor de células T (TCR), que, en última instancia, conduce a diferenciación y proliferación celular. (Weiss e Imboden 1987, Adv. Immunol. 41: 1–38). En la estimulación de la tirosina cinasa receptora del antígeno de células T se produce fosforilación en una serie de sustratos intracelulares mediada por la activación secuencia de dos familias distintas de PTK citoplasmáticas. Un sustrato es la cadena zeta de TCR, que puede participar en la transducción de estímulos extracelulares en las funciones efectoras celulares. Las cinasas Src Lck y Fyn fosforilan los residuos de tirosina en la cadena zeta del TCR, contenida dentro de secuencias conservadas conocidas como motivos de activación basados en tirosina inunorreceptora (ITAM). La proteína Zap70 se asocia con los ITAM fosforilados en la cadena zeta del complejo de TCR activado (Chan y col., 1991, PNAS 88: 9166–9170). El reclutamiento de Zap70 en el TCR y su posterior fosforilación y activación desencadena todos los acontecimientos de señalización aguas abajo (Irving & Weiss, 1991, Cell 64: 891–902). Se cree que esta interacción es crucial para la señalización de TCR, ya que los fosfopéptidos zeta que bloquean la interacción de Zap70 con la cadena zeta también inhiben los acontecimientos de señalización de TCR (Wange y col., 1995, J. Biol. Chem. 270:944–948).

35 El papel esencial de Zap70 en la función de las células T se ha demostrado en pacientes humanos, líneas de células T humanas y ratones. Elder y col., (Elder et al., 1997, J. of Pediatric Hematology/Oncology 19(6): 546–550) comunicaron estudios de pacientes humanos que sufren una rara forma de síndrome de inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). Se encontró que el paciente era homocigoto para una deleción de 13 pb que afecta a los nucleótidos 1719–1731 del gen ZAP70, lo que da lugar a 35 codones de terminación prematura aguas abajo y dan una proteína mutante 32 residuos más corta que la Zap70 silvestre. Este tipo de pacientes tienen una inmunodeficiencia profunda, carecen de células T CD8+ y tienen células T CD4+ que no responden a la estimulación mediada por el receptor de células T (TCR). Tras la activación del TCR, las células CD4+ muestran defectos graves en la movilización del Ca²⁺, la fosforilación en la tirosina de los sustratos aguas abajo, la proliferación y la producción de IL-2 (Elder y col., Pediatric Research 39: 743–748).

40 Las células Jurkat humanas deficientes en ZAP70 demuestran la función importante de ZAP70 en la señalización del receptor de células T. Se demostró que un clon de Jurkat (p116) que carece de la proteína Zap70 tiene defectos en la señalización del TCR que se podían corregir mediante la reintroducción de ZAP70 silvestre (Williams y col., 1998, Molecular and Cellular Biology 18 (3): 1388–1399.)

50 Los estudios de ratones deficientes en ZAP70 también sustentan el papel crucial de PTK en la transducción de la señal de las células T. Los ratones deficientes en Zap70 no tenían células T de positividad única para CD4 o para CD8, pero Zap70 humano reconstituye ambas poblaciones de positividad única para CD4 o CD8. Además de los defectos en el desarrollo de las células T, se encontró que la señalización del TCR en los linfocitos estaba profundamente alterada, lo que sugiere que Zap70 es una molécula de señalización central durante la selección tímica del linaje CD4 y CD8. (Negishi y col., 1995, Nature 376: 435–438, Sakaguchi y col., (Sakaguchi y col., 2003, Nature 426: 454–460) comunicaron que la cepa SKG de ratón, que deriva de una colonia de crianza cerrada de ratones BALB/c, desarrolla de forma espontánea artritis crónica. Se descubrió que este rasgo autonómico recesivo está causado por una mutación (W163C) en el segundo dominio SH2 de Zap70. El fenotipo mostró una transducción de la señal alterada de los TCR y un cambio en el umbral de las células T a selección tímica, lo que conduce a la selección positiva células T autoinmunes por otro lado seleccionadas de forma negativa.

55 La importancia de la función del dominio de la cinasa Zap70 la han demostrado Elder y col., (Elder y col., 2001, J. Immunology 166(1): 656–661). En estudios con pacientes humanos y ratones mostraron que las mutaciones de

sentido erróneo dentro del motivo DLAARN altamente conservado en el dominio cinasa de Zap70 producen IDCG. Esta mutación produjo la pérdida de la función catalítica de Zap70, lo que dio como resultado una señalización defectuosa del receptor de células T. El requisito de la función catalítica de Zap70 se ilustró adicionalmente Williams y col., que encontraron una Zap70 mutante inactiva (Lys369Arg) incapaz de restaurar la señalización de TCR en un clon de células Jurkat deficientes en ZAP70 (p116) (Williams y col., 1998, Mol Cell Biology 18 (3): 1388–1399).

Zap70 participa también en la diferenciación temprana de las células B y es un factor pronóstico en la leucemia linfocítica crónica (LLC). La evolución de la LLC es variable. Crespo y colaboradores (Crespo y col., 2003, New Eng. J. Med. 348: 1764–1775) descubrieron que la expresión de Zap70 por las células en la LLC es un sustituto simple y fiable para la identificación de mutaciones en la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina. En la progresión agresiva de la enfermedad, Zap70 está asociado con las células de LLC que expresan una configuración no mutada del gen de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IgVH) (Carreras y col., 2005, Journal of Pathology 205 (4): 507–513). Mientras que en la enfermedad indolente, las células de LLC normalmente expresan una región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina mutada pero carecen de expresión de ZAP70. Rassenti y col., (Rassenti y col., 2004, New Eng. J. Med. 351: 893–901) descubrieron que aunque la presencia de un gen de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina no mutado en los pacientes de LLC estaba estrechamente relacionada con la expresión de Zap70, Zap70 era un factor predictor de la necesidad de tratamiento en las LLC de células B. Se observó que la sobreexpresión de Zap70 en las células T de los pacientes con LLC no solo se correlacionaba con los niveles de Zap70 en las células de LLC sino también con el estadio clínico y la progresión de la enfermedad. (Herishanu y col., 2005, Leukemia advance online publication).

La proteína tirosina cinasa Zap70 funciona en la ruta de señalización que desempeña un papel esencial en la activación y desarrollo de las células T. Después de la estimulación del TCR, Zap70 se asocia con el complejo receptor mediante la interacción de sus dos dominios SH2 con los ITAM doblemente fosforilados. La asociación de Zap70 con los ITAM del TCR facilita su autofosforilación y la fosforilación de la tirosina de Zap70 mediada por las PTK de la familia Src, por ejemplo Lck y Fyn. (Iwashima y col., 1994, Science 263:1136–1139). El reclutamiento de moléculas adaptadoras como Lat y Slp76 a Zap70 a su vez se acopla a rutas de señalización más distales, incluyendo Ras y PLC- γ (Chu y col., 2003, Journal of Biology 2 (3): 2–21).

Las mutaciones en el gen de ZAP70 se asocian con el defecto selectivo de las células T (DST) e inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) en pacientes humanos. La diversidad de mutaciones puntuales, mutaciones de sentido erróneo, deleciones y reorganizaciones cromosómicas identificadas en Zap70 da lugar al mismo fenotipo (base de datos de OMIM con mutaciones genéticas).

Los inhibidores de Zap70, pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, inflamatorias, proliferativas e hiperproliferativas, SIDA, lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, aterosclerosis, rechazo de órganos o tejidos transplantados, rechazo de aloinjerto, incluyendo rechazo de aloinjerto agudo y crónico, enfermedad del injerto contra el huésped, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis sistémica, dermatitis atópica, dermatitis eccematosa, alopecia e inflamación de la membrana mucosa nasal, incluyendo todas las formas de rinitis.

III. Ensayos de Unión.

Los procedimientos de la presente invención pueden implicar ensayos que son capaces de detectar la unión de compuestos a una molécula diana. Tal unión está a un nivel estadísticamente significativo, preferentemente con un nivel de confianza de al menos el 90 %, más preferentemente al menos con un nivel de confianza del 95,97, 98, 99 % o superior de que la señal de ensayo representa unión a la molécula diana, es decir, se distingue del fondo. Preferentemente los controles se usan para distinguir unión a diana de unión inespecífica. Se conoce una gran diversidad de ensayos de unión para tipos de diana diferentes y se pueden usar para esta invención.

Los compuestos de unión también pueden caracterizarse por su efecto sobre la actividad de la molécula diana. Los compuestos de la presente invención pueden someterse a ensayo con respecto a una cinasa particular para evaluar la concentración inhibidora (CI_{50}) o la concentración de excitación (CE_{50}) del compuesto con respecto a esa cinasa. La CI_{50} (o CE_{50}) se define como la concentración de compuesto al que el 50 % de la actividad de la actividad cinasa objetivo que se mide se pierde (o gana) en relación a la actividad cuando no está presente ningún compuesto. La actividad se puede medir usando procedimientos conocidos por los expertos normales en la técnica, por ejemplo, midiendo cualquier producto detectable o señal producida por aparición de una reacción enzimática, u otra actividad por una proteína que se mide. Los compuestos tendrán una CI_{50} o CE_{50} de menos de 10 μ M, también de menos de 1 μ M, también de menos de 100 nM también de menos de 10 nM o de menos de 1 nM.

Por "señal de fondo" en referencia a un ensayo de unión se quiere decir la señal que se registra en condiciones estándar para el ensayo en ausencia de un compuesto de ensayo, armazón molecular, o ligando que se una a la molécula diana. Las personas normalmente expertas en la técnica se darán cuenta de que existen procedimientos aceptados y de que están ampliamente disponibles para determinar la señal de fondo.

Por "desviación estándar" se quiere decir la raíz cuadrada de la varianza. La varianza es una medida de la dispersión de una distribución. Se computa como la media de la desviación al cuadrado de cada número con respecto a su media. Por ejemplo, para los números de 1, 2, y 3, la media es 2 y la varianza es:

$$\sigma^2 = \frac{(1-2)^2 + (2-2)^2 + (3-2)^2}{3} = 0,0667.$$

Resonancia de plasmón superficial

5 Los parámetros de unión se pueden medir usando resonancia de plasmón superficial, por ejemplo con un chip BIAcore® (Biacore, Japón) recubierto con componentes de unión inmovilizados. La resonancia de plasmón superficial se usa para caracterizar las constantes de asociación y disociación microscópicas de la reacción entre un sFv u otro ligando dirigido contra moléculas diana. Dichos métodos generalmente se describen en las referencias siguientes. Vely F. y col., (2000) BIAcore® analysis to test phosphopeptide–SH2 domain interactions, *Methods in Molecular Biology*. 121:313–21; Liparoto y col., (1999) Biosensor analysis of the interleukin–2 receptor complex, *Journal of Molecular Recognition*. 12:316–21; Lipschultz y col., (2000) Experimental design for analysis of complex kinetics using surface plasmon resonance, *Methods*. 20(3):310–8; Malmqvist., (1999) BIACORE: an affinity biosensor system for characterization of biomolecular interactions, *Biochemical Society Transactions* 27:335–40; Alfthan, (1998) Surface plasmon resonance biosensors as a tool in antibody engineering, *Biosensors & Bioelectronics*. 13:653–63; Fivash y col., (1998) BIAcore for macromolecular interaction, *Current Opinion in Biotechnology*. 9:97–101; Price y col., (1998) Informe resumen del taller de trabajo ISOBM TD–4: analysis of 56 monoclonal antibodies against the MUC1 mucin. *Tumour Biology* 19 Suppl 1:1–20; Malmqvist et al, (1997) Biomolecular interaction analysis: affinity biosensor technologies for functional analysis of proteins, *Current Opinion in Chemical Biology*. 1:378–83; O'Shannessy y col., (1996) Interpretation of deviations from pseudo–first–order kinetic behavior in the characterization of ligand binding by biosensor technology, *Analytical Biochemistry*. 236:275–83; Malmborg y col., (1995) BIAcore as a tool in antibody engineering, *Journal of Immunological Methods*. 183:7–13; Van Regemortel, (1994) Use of biosensors to characterize recombinant proteins, *Developments in Biological Standardization*. 83:143–51; y O'Shannessy, (1994) Determination of kinetic rate and equilibrium binding constants for macromolecular interactions: a critique of the surface plasmon resonance literature, *Current Opinions in Biotechnology*. 5:65–71.

25 BIAcore® usa las propiedades ópticas de la resonancia de plasmón superficial (RPS) para detectar alteraciones en la concentración de la proteína unida a una matriz de dextrano dispuesta sobre la superficie de una interfaz de un chip sensor de oro/vidrio, una matriz de biosensor de dextrano. En resumen, las proteínas están unidas covalentemente a la matriz de dextrano a una concentración conocida y se inyecta un ligando para la proteína a través de la matriz de dextrano. La luz de infrarrojo cercano, dirigida al lado opuesto de la superficie del chip sensor, se refleja y también induce una onda evanescente en la película de oro que, a su vez, produce una caída de la intensidad en la luz reflejada a un ángulo concreto conocido como ángulo de resonancia. Si el índice de refracción de la superficie del chip sensor se altera (por ejemplo, por la unión de un ligando a la proteína unida) se produce un desplazamiento en el ángulo de resonancia. Este desplazamiento del ángulo se puede medir y se expresa como unidades de resonancia (UR) de forma que 1.000 UR equivalen a un cambio en la concentración de la proteína de la superficie de 1 ng/mm². Estos cambios se muestran con respecto al tiempo a lo largo del eje y de un sensorgrama, que representa la asociación y la disociación de cualquier reacción biológica.

Ensayos de detección selectiva de alto rendimiento (HTS)

40 La HTS usa normalmente ensayos automáticos para buscar en un gran número de compuestos la actividad deseada. Normalmente, los ensayos de HTS se usan para encontrar fármacos nuevos mediante detección selectiva de productos químicos que actúan sobre una enzima o molécula concreta. Por ejemplo, si un producto químico inactiva una enzima, podría demostrar que es eficaz en la prevención de un proceso en una célula que causa una enfermedad. Los métodos de alto rendimiento permiten que los investigadores analicen miles de productos químicos diferentes contra cada molécula diana muy rápidamente usando sistemas de manipulación robótica y análisis automático de los resultados.

45 Como se usa en el presente documento “detección selectiva de alto rendimiento” o “HTS” hace referencia a la rápida detección selectiva in vitro de un gran número de compuestos (bibliotecas), generalmente de decenas a cientos de miles de compuestos, usando ensayos de detección selectiva robótica. La detección selectiva de rendimiento ultraalto (uHTS) generalmente hace referencia a la detección selectiva de alto rendimiento acelerada a más de 100.000 pruebas al día.

50 Ahora conseguir una detección selectiva de alto rendimiento, es ventajoso alojar muestras en un portador o plataforma para múltiples recipientes. Un portador de múltiples recipientes facilita la medición de las reacciones de una pluralidad de compuestos candidatos de forma simultánea. Las microplacas de múltiples pocillos se pueden usar como el portador. Dichas microplacas de múltiples pocillos y métodos de uso en numerosos ensayos están dentro de la técnica y están disponibles comercialmente.

55 Los ensayos de detección selectiva pueden incluir controles a efectos de calibración y confirmación de una manipulación adecuada de los componentes del ensayo. Normalmente se incluyen pocillos blanco que contienen todos los reactantes pero no el miembro de la biblioteca química. Como otro ejemplo, un inhibidor (o activador) conocido (de una enzima para la que se buscan moduladores se puede incubar con una muestra del ensayo y la

disminución resultante en la actividad enzimática se usa como comparador o control. Se apreciará que los moduladores también se pueden combinar con los activadores o inhibidores enzimáticos para encontrar moduladores que inhiban la activación o represión de la enzima causada, por otro lado, por la presencia del modulador enzimático conocido. De un modo similar, cuando se buscan ligandos de una diana de esfingolípido, puede haber ligandos conocidos de la diana en los pocillos de control/calibración del ensayo.

Medición de las reacciones enzimáticas y de unión durante los ensayos de detección selectiva

Las técnicas para medir la progresión de las reacciones enzimáticas y de unión, por ejemplo en vehículos de múltiples recipientes, se conocen en la técnica e incluyen, sin limitaciones, las siguientes.

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

Se puede usar espectrometría de fluorescencia para monitorizar la generación de productos de reacción. Generalmente, la metodología de fluorescencia es más sensible que la metodología de absorción. El uso de sondas fluorescentes es bien conocido por los expertos en la técnica. Para revisiones, véase Bashford y col., (1987) *Spectrophotometry and Spectrofluorometry: A Practical Approach*, pp. 91–114, IRL Press Ltd.; y Bell, (1981) *Spectroscopy In Biochemistry*, Vol. I, pp. 155–194, CRC Press.

En los métodos espectrofluorométricos, las enzimas son expuestas a sustratos que cambian su fluorescencia intrínseca cuando son procesadas por la enzima diana. Normalmente, el sustrato no es fluorescente y se convierte en un fluoróforo mediante una o más reacciones. Como ejemplo no limitante, se puede detectar actividad SMasa usando el reactivo rojo Amplex[®] (Molecular Probes, Eugene, OR). Con el fin de medir la actividad esfingomielinasa usando Amplex[®] Red, se producen las siguientes reacciones. En primer lugar, la SMasa hidroliza la esfingomielina para dar ceramida y fosforilcolina. En segundo lugar, la fosfatasa alcalina hidroliza la fosforilcolina para dar colina, en tercer lugar, la colina oxidada oxida la colina en betaina. Por último, H₂O₂, en presencia de peroxidasa de rábano, reacciona con rojo Amplex[®] para producir el producto fluorescente, resorufina, y la señal del mismo se detecta usando espectrofluorometría.

La fluorescencia polarizada (FP) se basa en una disminución de la velocidad de la rotación molecular de un fluoróforo que se produce tras la unión una molécula más grande, tal como una proteína receptora, lo que permite que el ligando unido produzca emisión fluorescente polarizada. La FP se determina empíricamente midiendo los componentes verticales y horizontales de la emisión de fluoróforo tras la excitación con luz polarizada plana. La emisión polarizada aumenta cuando la rotación molecular de un fluoróforo se reduce. Un fluoróforo produce una señal polarizada más grande cuando se une a una molécula más grande (es decir, un receptor), lo que ralentiza la rotación molecular del fluoróforo. La magnitud de la señal polarizada se refiere cuantitativamente a la extensión de la unión del ligando fluorescente. De acuerdo con lo anterior, la polarización de la señal "unida" depende del mantenimiento de la unión de alta afinidad.

La FP es una tecnología homogénea y las reacciones son muy rápidas, solo se requiere de segundos a minutos para alcanzar el equilibrio. Los reactivos son estables y se pueden preparar lotes grandes, lo que tiene como resultado una elevada reproducibilidad. Debido a estas propiedades, se ha demostrado que la FP es altamente automatizable, a menudo se realiza con una única incubación con un único reactivo trazador-receptor previamente mezclado. Para una revisión, véase Owickiy col., (1997), *Application of Fluorescence Polarization Assays in High-Throughput Screening*, Genetic Engineering News, 17:27.

La FP es particularmente deseable, ya que su lectura es independiente de la intensidad de la emisión (Checovich, W. J., y col., (1995) *Nature* 375:254–256; Dandliker, W. B., y col., (1981) *methods in Enzymology* 74:3–28) y, por tanto, es insensible a la presencia de compuestos coloreados que inactivan la emisión de fluorescencia. PF y FRET (véase más adelante) son muy adecuadas para identificar compuestos que bloquean las interacciones entre receptores de esfingolípidos y sus ligandos. Véase, por ejemplo, Parker y col., (2000) *Development of high throughput screening assays using fluorescence polarization: nuclear receptor–ligand–binding and kinase/phosphatase assays*, J Biomol Screen 5:77–88.

Los fluoróforos derivados de esfingolípidos que se pueden usar en los ensayos de FP están disponibles comercialmente. Por ejemplo, Molecular Probes (Eugene, OR) actualmente vende fluoróforos de esfingomielina uno de ceramida. Estos son, respectivamente, N-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-pentanoil)esfingosil fosfocolina (BODIPY[®] FL CS-esfingomielina); N-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-dodecanoil)esfingosilfosfocolina (BODIPY[®] FL C12-esfingomielina); y N-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-pentanoil)esfingosina (BODIPY[®] FL C5-ceramida). La patente de EE.UU. N.º 4.150.949, (inmunoensayo para gentamicina), divulga gentamicinas marcadas con fluoresceína, incluyendo fluoresceintiocarbamilgentamicina. Se pueden preparar fluoróforos adicionales usando métodos bien conocidos por el experto en la técnica.

Los lectores de fluorescencia polarizada y normal ejemplares incluyen el sistema de fluorescencia polarizada

POLARION® (Tecan AG, Hombrechtikon, Suiza). Se dispone de lectores de placas de múltiples pocillos generales para otros ensayos, tales como el lector VERSAMAX® y el espectrofotómetro de placas de múltiples pocillos SPECTRAMAX® (ambos de Molecular Devices).

5 La transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) es otro ensayo útil para detectar interacción y se ha descrito. Véase, por ejemplo, Heim y col., (1996) *Curr. Biol.* 6:178–182; Mitra y col., (1996) *Gene* 173:13–17; y Selvin y col., (1995) *Meth. Enzymol.* 246:300–345. La FRET detecta la transferencia de energía entre dos sustancias fluorescentes en proximidad cercana que tienen longitudes de onda de excitación y emisión conocidas. Como ejemplo, una proteína se puede expresar como proteína de fusión con proteína fluorescente verde (GFP). Cuando dos proteínas fluorescentes están cercadas de forma que cuando una proteína interacciona específicamente con
10 una molécula diana, la energía de resonancia se puede transferir de una molécula excitada a la otra. Como resultado, el espectro de emisión de la muestra se desplaza, de modo que se puede medir con un fluorómetro, tal como un fluorómetro de múltiples pocillos fMAX (Molecular Devices, Sunnyvale Calif.).

El ensayo de proximidad por centelleo (SPA) es un ensayo particularmente útil para detectar una interacción con la molécula diana. SPA se usa ampliamente en la industria farmacéutica y se ha descrito (Hanselman y col., (1997) *J. Lipid Res.* 38:2365–2373; Kahl y col., (1996) *Anal. Biochem.* 243:282–283; Udenfriend y col., (1987) *Anal. Biochem.* 161:494–500). Véase también las patentes de EE.UU. n° 4.626.513 y 4.568.649, y la patente europea 0.154.734. Un sistema disponible comercialmente usa placas recubiertas de centelleo FLASHPLATE® (NEN Life Science Products, Boston, MA).

20 La molécula diana se puede unir a las placas de centelleo por varios medios conocidos. Las placas de centelleo están disponibles que se derivan para unirse a las proteínas de fusión tales como GST, His6 o Flag. Cuando la molécula diana es un complejo proteico o un multímero, primero, una proteína o subunidad se pueden unir a la placa, a continuación, los otros componentes del complejo se añaden después en condiciones de unión, lo que da como resultado un complejo unido.

En un ensayo SPA típico, los productos génicos en el conjunto de expresión se habrán marcado radiactivamente y añadido y a los pocillos, y se habrán dejado interaccionar con la fase sólida, que es la molécula diana inmovilizada y el recubrimiento de centelleo en los pocillos. El ensayo se puede medir inmediatamente o se deja que alcance el equilibrio. De cualquier manera, cuando un radiomarcador se acerca lo suficiente al revestimiento de centelleo, produce una señal detectable mediante un dispositivo tal como un contador de centelleo en microplacas TOPCOUNT NXT® (Packard BioScience Co., Meriden Conn.). Si un producto de expresión radiomarcado se une a
30 la molécula diana, el radiomarcador permanece en la proximidad del centelleo tiempo suficiente para producir una señal detectable.

Por el contrario, las proteínas marcadas que no se unen a la molécula diana, o se unen solo brevemente, no permanecerán cerca del centelleador el tiempo suficiente como para producir una señal por encima del fondo. Cualquier tiempo pasado cerca de la centelleador provocado por el movimiento browniano aleatorio tampoco dará lugar a una cantidad significativa de la señal. Del mismo modo, puede haber radiomarcador no incorporado residual utilizado durante la etapa de expresión, pero no generará una señal significativa, ya que estará en solución en vez de interaccionar con la molécula diana. Por tanto, estas interacciones no enlazantes causarán un cierto nivel de señal de fondo que se puede eliminar matemáticamente. Si se obtienen demasiadas señales, se puede añadir sal u otros modificadores directamente a las placas de ensayo hasta obtener la especificidad deseada (Nichols et al, (1998) *Anal Biochem* 257:112–119).

IV. Ensayos de actividad cinasa

Se pueden usar varios ensayos diferentes para actividad cinasa para someter a ensayo los moduladores activos y/o para determinar la especificidad de un modulador para una cinasa o grupo de cinasas en particular. Además de los ensayos mencionados en los Ejemplos a continuación, cualquiera con habilidad normal en la técnica sabrá de otros
45 ensayos que se puedan usar y podrá modificar un ensayo para una aplicación en particular. Por ejemplo, numerosos artículos relativos a cinasas describen ensayos que se pueden usar.

Ensayos alternativos adicionales pueden emplear determinaciones de unión. Por ejemplo, esta clase de ensayo se puede dotar de formato bien en un formato de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET), o bien usando un formato de AlphaScreen (ensayo homogéneo de proximidad luminiscente amplificada) variando los reactivos donantes y aceptores que están unidos a estreptavidina o el anticuerpo fósforo-específico.
50

V. Técnicas de síntesis orgánica

La versatilidad de diseño e identificación de modulador basados en ordenadores se encuentra en la diversidad de estructuras examinadas por los programas de ordenador. Los programas de ordenador pueden buscar bases de datos que contienen números muy grandes de moléculas y pueden modificar moduladores que ya forman complejos con la enzima con una amplia diversidad de grupos funcionales químicos. Una consecuencia de esta diversidad química es que un modulador potencial de la función cinasa puede tener una forma química que no es predecible. Existe en la técnica una colección amplia de técnicas de síntesis orgánica para hacerse cargo del desafío de construir estos moduladores potenciales. Muchos de estos procedimientos de síntesis orgánica se describen en
55

detalle en fuentes de referencia estándar usados por aquellos expertos en la técnica. Un ejemplo de una referencia tal es *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, Nueva York, McGraw Hill, marzo, 1994. Por tanto, las técnicas útiles para sintetizar un modulador potencial de función cinasa identificado por procedimientos basados en ordenador están fácilmente disponibles en la técnica de síntesis de productos químicos orgánicos.

5 Con respecto a los ejemplos de síntesis descritos en el presente documento, los disolventes polares y no polares conocidos por los expertos en la técnica incluyen disolventes polares apróticos y disolventes polares próticos. Los disolventes polares incluyen, sin limitación, disolventes próticos tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, t-butanol, n-butanol, ácido acético, ácido fórmico o agua, o disolventes apróticos tales como tetrahidrofurano (THF),
 10 acetoniitrilo, dioxano, cloruro de metileno, dimetilsulfóxido (DMSO), acetona, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), acetato de etilo, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, o piridina. Los disolventes polares incluyen una mezcla de agua con cualquiera de los anteriores, o una mezcla de cualquiera de dos o más de los anteriores. Los disolventes anteriores incluyen, sin limitación, tolueno, benceno, clorobenceno, xilenos y hexanos.

15 Con respecto a los ejemplos de síntesis descritos en el presente documento, el agente reductor incluye, sin limitación, un agente reductor tal como agentes reductores catalíticos que usan hidrógeno y catalizadores de metal de transición tales como paladio, platino, rodio, etc. (por ejemplo Pt/ácido acético/H₂); una mezcla de ácido trifluoroacético y trietilsilano, complejo de tetrahidrofurano borano, diborano, complejo de dimetilsulfuro de borano y una combinación de borohidruro de sodio y trifluoruro de boro, metales tales como hierro reducido, polvo de cinc, magnesio etc.;
 20 compuestos de complejos de hidrógeno metálicos tales como borohidruros de metales alcalinos (por ejemplo, borohidruro de potasio, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de cinc, triacetoxiborohidruro de sodio, etc.), hidruro de litio aluminio, etc.; hidruros metálicos tales como hidruro de sodio, etc.; compuestos de estaño orgánicos (hidruro de trifenilestaño, etc.); y sales metálicas tales como compuestos de níquel, compuestos de cinc, compuestos de estaño (por ejemplo cloruro de estaño (II)), y yoduro de samario/ácido piválico/triamida hexametilfosfórica.

25 Con respecto a los ejemplos de síntesis descritos en el presente documento, los agentes oxidantes incluyen, sin limitación, un agente oxidante tal como reactivo de Dess-Martin, TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidina-N-óxido), DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona), PDC (dicromato de piridinio), PCC (clorocromato de piridinilo), piridina-SO₃, trióxido de cromo, ácido p-nitroperbenzoico, monoperoxifalato de magnesio, peryodato de sodio, peryodato de potasio, peróxido de hidrógeno, peróxido de urea, bromatos de metales alcalinos, hidroperóxido de cumeno,
 30 peróxido de terc-butilo, perácidos tales como ácido perfórmico, ácido peracético, ácido pertrifluoroacético, ácido perbenzoico, ácido m-cloroperbenzoico, ácido o-carboxiperbenzoico y similares; metaperyodato de sodio, ácido bicrómico; bicromatos tales como bicromato de sodio, bicromato de potasio; ácido permangánico; permanganatos tales como permanganato de potasio, permanganato de sodio; y sales de plomo tales como tetraacetato de plomo.

VI. Formas alternativas de compuestos o derivados

35 Los compuestos contemplados en el presente documento se describen con referencia tanto a fórmulas genéricas como a compuestos específicos. Además, los compuestos de la invención pueden existir en numerosas formas o derivados diferentes. Estos incluyen, por ejemplo, tautómeros, estereoisómeros, mezclas racémicas, regioisómeros, sales, profármacos (por ejemplo ésteres de ácido carboxílico), formas solvatadas, formas cristalinas diferentes o polimorfos y metabolitos activos.

40 (a) Tautómeros, estereoisómeros, regioisómeros y formas solvatadas

Se sabe que algunos compuestos pueden presentar tautomería. En tales casos, las fórmulas proporcionadas en el presente documento representan expresamente sólo una de las posibles formas tautómeras. Se entiende por
 45 consiguiente que las fórmulas proporcionadas en el presente documento se destinan a representar cualquier forma tautómera de los compuestos representados y no se limitan meramente a la forma tautómera específica representada por los dibujos de las fórmulas.

Asimismo, algunos de los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden existir como estereoisómeros, es decir que tienen la misma conectividad atómica o los mismos átomos unidos covalentemente aún difiriendo en la orientación espacial de los átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser estereoisómeros ópticos, que contienen uno o más centros quirales y por lo tanto, pueden existir en dos o más formas estereoisómeras (por ejemplo
 50 enantiómeros o diastereómeros). Así, tales compuestos pueden estar presentes como estereoisómeros únicos (es decir, esencialmente libres de otros estereoisómeros), racematos, y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Como otro ejemplo, los estereoisómeros incluyen isómeros geométricos, tales como orientación *cis*- o *trans*- de sustituyentes sobre carbonos adyacentes de un enlace doble. Todos los estereoisómeros individuales tales, racematos y mezclas de los mismos se desea que estén dentro del ámbito de la presente invención. A menos que se
 55 especifique lo contrario, todas las formas estereoisómeras tales están incluidas dentro de las fórmulas proporcionadas en el presente documento.

En algunas realizaciones, un compuesto quiral de la presente invención está en una forma que contiene al menos un 80 % de un isómero individual (exceso enantiomérico ("e.e.") del 60 % o exceso diastereomérico ("d.e.") del 60 %), o

al menos el 85 % (e.e. o d.e. del 70 %), el 90 % (e.e. o d.e. del 80 %), el 95 % (e.e. o d.e. del 90 %), el 97,5 % (e.e. o d.e. del 95 %), o el 99 % (e.e. o d.e. del 98 %). Como se entiende generalmente por aquellos expertos en la técnica, un compuesto ópticamente puro que tiene un centro quiral es uno que consta esencialmente de uno de los dos enantiómeros posibles (es decir, es enantioméricamente puro), y un compuesto ópticamente puro que tiene más de un centro quiral es uno que es tanto diastereoméricamente puro como enantioméricamente puro. En algunas realizaciones, el compuesto está presente en forma ópticamente pura.

Para compuestos en los que la síntesis implica adición de un grupo individual en un enlace doble, particularmente un enlace doble carbono-carbono, la adición puede tener lugar en cualquiera de los átomos engarzados por enlaces dobles. Para estos compuestos, la presente invención incluye ambos de tales regioisómeros.

Adicionalmente, las fórmulas se desean para abarcar tanto formas solvatadas como formas no solvatadas de las estructuras identificadas. Por ejemplo, las estructuras indicadas incluyen tanto las formas hidratadas como las formas no hidratadas. Otros ejemplos de solvatos incluyen las estructuras en combinación con un disolvente adecuado tal como isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, o etanolamina.

(b) Profármacos y metabolitos

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

Los profármacos son compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que, cuando se metabolizan en condiciones fisiológicas o cuando se convierten por solvolisis, proporcionan el compuesto activo deseado. Los profármacos incluyen, sin limitación, ésteres, amidas, carbamatos, carbonatos, ureídas, solvatos, o hidratos del compuesto activo. Normalmente, el profármaco es inactivo, o menos activo que el compuesto activo, pero puede proporcionar una o más propiedades de manipulación, administración, y/o metabólicas ventajosas. Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo; durante la metabolisis, el grupo éster se escinde para proporcionar el fármaco activo. Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente para proporcionar el compuesto activo, o un compuesto que, tras reacción química adicional, proporciona el compuesto activo.

En este contexto, un ejemplo común de un profármaco es un éster de alquilo de un ácido carboxílico. En relación a compuestos de Fórmula III, ejemplos adicionales incluyen, sin limitación, un derivado de amida o de carbamato en el nitrógeno en la posición-I del núcleo de azaindol.

Como se describe en The Practice of Medicinal Chemistry Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001), los profármacos pueden dividirse conceptualmente en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecusores y profármacos vehículo. Generalmente, los profármacos bioprecusores son compuestos que están inactivos o que tienen actividad baja comparados con los compuestos fármacos activos correspondientes, que contienen uno o más grupos protectores y se convierten a una forma activa por metabolismo o solvolisis. Tanto la forma de fármaco activo como cualesquiera productos metabólicos tendrían toxicidad aceptablemente baja. Normalmente, la formación de compuesto de fármaco activo implica un procedimiento metabólico o una reacción metabólica que es de uno de los siguientes tipos:

Reacciones oxidativas: las reacciones oxidativas están ejemplificadas sin limitación por reacciones tales como oxidación de alcohol, carbonilo y funcionalidades de ácido, hidroxilación de carbonos alifáticos, hidroxilación de átomos de carbono alicíclicos, oxidación de átomos de carbono aromáticos, oxidación de dobles enlaces carbono-carbono, oxidación de grupos funcionales que contienen nitrógeno, oxidación de silicio, fósforo, arsénico y azufre, N-dealquilación oxidativa, O-dealquilación oxidativa y S-dealquilación oxidativa, desaminación oxidativa, así como por otras reacciones oxidativas.

Reacciones reductoras: las reacciones reductoras están ejemplificadas sin limitación por reacciones tales como reducción de funcionalidades de carbonilo, reducción de funcionalidades de alcohol y enlaces dobles carbono-carbono, reducción de grupos de función que contienen nitrógeno y por otras reacciones de reducción.

Reacciones sin cambio en el estado de oxidación: las reacciones sin cambio en el estado de oxidación están ejemplificadas sin limitación por reacciones tales como hidrólisis de ésteres y éteres, escisión hidrolítica de enlaces simples carbono-nitrógeno, escisión hidrolítica de heterociclos no aromáticos, hidratación y deshidratación en enlaces múltiples, uniones atómicas nuevas que resultan de reacciones de deshidratación, deshalogenación hidrolítica, eliminación de molécula de haluro de hidrógeno y por otras reacciones tales.

Los profármacos vehículo son compuestos de fármaco que contienen un resto de transporte, por ejemplo, que mejora captación y/o suministro localizado en sitio(s) de acción. Deseablemente para un profármaco vehículo tal, la unión entre el resto de fármaco y el resto de transporte es un enlace covalente, el profármaco está inactivo o menos activo que el compuesto de fármaco, el profármaco y cualquier resto de transporte de liberación son aceptablemente no tóxicos. Para profármacos donde el resto de transporte se desea para potenciar la captación, normalmente la liberación del resto de transporte debería de ser rápida. En otros casos, es deseable usar un resto que proporcione liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otros restos, tales como ciclodextrinas. (Véanse, por ejemplo,

Cheng y col., Publ. de Patente de los Estados Unidos N.º 20040077595, Solicitud N.º 10/656.838).

Tales profármacos vehículo son también ventajosos para fármacos administrados oralmente. Los profármacos vehículo pueden, por ejemplo, usarse para mejorar una o más de las siguientes propiedades: lipofilicidad incrementada, duración incrementada de efectos farmacológicos, especificidad de sitio incrementada, toxicidad disminuida y reacciones adversas disminuidas, y/o mejora en la formulación de fármacos (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica indeseable). Por ejemplo, la lipofilicidad puede incrementarse por esterificación de grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipófilos, o de grupos ácidos carboxílicos con alcoholes, por ejemplo, alcoholes alifáticos. Wermuth, *supra*.

Los profármacos pueden pasar desde forma de profármaco hasta forma activa en una etapa única o pueden tener una o más formas intermedias que pueden tener actividad por sí mismas o pueden ser inactivas.

Los metabolitos, por ejemplo, metabolitos activos se solapan con profármacos como se han descrito anteriormente, por ejemplo, profármacos bioprecursores. Por tanto, tales metabolitos son compuestos farmacológicamente activos o compuestos que se metabolizan adicionalmente a compuestos farmacológicamente activos que son derivados que resultan de procedimientos metabólicos en el cuerpo de un sujeto. De estos, los metabolitos activos son tales compuestos derivados farmacológicamente activos. Para profármacos, el compuesto profármaco es generalmente inactivo o es de actividad inferior a la del producto metabólico. Para metabolitos activos, el compuesto parental bien puede ser un compuesto activo o bien puede ser un profármaco inactivo.

Los profármacos y los metabolitos activos se pueden identificar usando técnicas de rutina conocidas en la técnica. Véanse, por ejemplo, Bertolini y col., 1997, J Med Chem 40: 2011-2016; Shan y col., J Pharm Sci 86: 756-757; Bagshawe, 1995, Drug Dev Res 34: 220-230; Wermuth, *supra*.

(c) Sales farmacéuticamente aceptables

Los compuestos pueden formularse como o estar en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables contempladas incluyen, sin limitación, mono, bis, tris, tetrakis y así sucesivamente. Las sales farmacéuticamente aceptables son no tóxicas en las cantidades y concentraciones a las que se administran. La preparación de tales sales puede facilitar el uso farmacológico alterando las características físicas de un compuesto sin impedirle ejercer su efecto fisiológico. Las alteraciones útiles en propiedades físicas incluyen disminuir el punto de fusión para facilitar la administración transmucosal e incrementar la solubilidad para facilitar administrar concentraciones más altas del fármaco.

Sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos tales como aquellas que contienen sulfato, cloruro, clorhidrato, fumarato, maleato, fosfato, sulfamato, acetato, citrato, lactato, tartrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, ciclohexilsulfamato y quinato. Se pueden obtener sales farmacéuticamente aceptables a partir de ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfámico, ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido fumárico y ácido quínico.

Sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición de bases tales como aquellas que contienen benzetina, clorprocaína, colina, dietanolamina, etanolamina, t-butilamina, etilendiamina, meglumina, procaina, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, amonio, alquilamina y cinc, cuando están presentes grupos funcionales ácidos, tales como ácido carboxílico o fenol. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995. Tales sales pueden prepararse usando las bases apropiadas correspondientes.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse por técnicas estándar. Por ejemplo, la forma de base libre de un compuesto puede disolverse en un disolvente adecuado, tal como una solución acuosa o una solución acuosa-alcohol que contiene el ácido apropiado y después se aísla evaporando la solución. En otro ejemplo, una sal puede prepararse haciendo reaccionar la base libre y al ácido libre en un disolvente orgánico.

Por lo tanto, por ejemplo, si el compuesto particular es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinnámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

De forma similar, si el compuesto particular es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas

5 derivadas de aminoácidos, tales como L-glicina, L-lisina y L-arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas, tales como hidroxietilpirrolidina, piperidina, morfolina o piperazina y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio. Ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmulas I-III incluyen, sin limitación, las sales de mono-

sodio y las sales de bis-potasio de los mismos.

La sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos diferentes puede estar presente como un complejo. Ejemplos de complejos incluyen complejo de 8-cloroteofilina (análogos a, *por ejemplo*, complejo de dimenhidrinato: difenhidramina 8-cloroteofilina (1:1); Dramamina) y diversos complejos de inclusión de ciclodextrinas.

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

(d) Formas polimórficas

En el caso de agentes que son sólidos, los expertos en la técnica saben que los compuestos y las sales pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, se pretende que todas ellas estén dentro del ámbito de la presente invención y de las fórmulas especificadas.

15 VII. Administración

Los procedimientos y compuestos se usarán normalmente en el tratamiento para sujetos humanos. Sin embargo, también se pueden usar para tratar indicaciones similares o idénticas en otros sujetos animales. En este contexto, los términos "sujeto", "sujeto animal" y similares se refieren a vertebrados humanos y no humanos, por ejemplo, mamíferos, tales como primates no humanos, animales para uso comercial y para competición, por ejemplo, equinos, bovinos, porcinos, ovinos, roedores, y animales de compañía, por ejemplo, caninos y felinos.

20 Las formas de dosificación adecuadas dependen, en parte, del uso o de la vía de administración, por ejemplo, oral, transdérmica, transmucosal, inhalante o por inyección (parenteral). Estas formas de dosificación deben permitir que el compuesto alcance las células diana. Otros factores son muy conocidos en la técnica, e incluyen consideraciones tales como toxicidad y formas de dosificación que retardan el efecto del compuesto o de la composición. En general, las técnicas y formulaciones se pueden encontrar en *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición, Lippincott, Williams y Wilkins, Filadelfia, PA, 2005.

Los compuestos de la presente invención, es decir, Fórmula III m, se pueden formular como sales farmacéuticamente aceptables.

30 Se pueden usar vehículos y excipientes para producir composiciones. Los vehículos o excipientes se pueden elegir para facilitar la administración del compuesto. Los ejemplos de vehículos incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diferentes azúcares tales como lactosa, glucosa o sacarosa, o tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales, polietilenglicoles y disolventes fisiológicamente compatibles. Los ejemplos de disolventes fisiológicamente compatibles incluyen soluciones estériles de agua para inyección (API), solución salina y dextrosa.

35 Los compuestos se pueden administrar por diferentes vías que incluyen intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, oral, transmucosal, rectal, transdérmica o inhalante. Se prefiere la administración oral. Para la administración oral, por ejemplo, los compuestos se pueden formular en formas de dosificación convencionales tales como cápsulas, comprimidos y preparaciones líquidas tales como jarabes, elixires y gotas concentradas.

40 Para inhalantes, los compuestos de la invención se pueden formular como polvo seco, o una solución, suspensión o aerosol adecuado. Los polvos y las soluciones se pueden formular con aditivos adecuados conocidos en la técnica. Por ejemplo, los polvos pueden incluir una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón, y las soluciones pueden comprender propilenglicol, agua estéril, etanol, cloruro de sodio y otros aditivos, tales como sales de ácido, alcalinas o tampón. Estas soluciones o suspensiones se pueden administrar inhalando por medio de pulverizador, bomba, atomizador o nebulizador, y similares. También se pueden usar los compuestos de la invención en combinación con otros tratamientos inhalados, por ejemplo corticosteroides tales como propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, acetónido de triamcinolona, budesonida y furoato de mometasona; agonistas beta tales como albuterol, salmeterol y formoterol; agentes anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio o tiotropio; vasodilatadores tales como treprostinal e iloprost; enzimas tales como DNAasa; proteínas terapéuticas; anticuerpos de inmunoglobulina; un oligonucleótido, tal como ADN mono o bicatenario o ARN, ARNsi; antibióticos como tobramicina; antagonistas de receptores muscarínicos; antagonistas de leucotrienos; antagonistas de citocina; inhibidores de proteasa; cromolín de sodio; nedocril de sodio; y cromoglucato de sodio.

55 Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener, por ejemplo, combinando los compuestos activos con excipientes sólidos, moliendo opcionalmente una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir las sustancias auxiliares adecuadas, si se desea, para obtener núcleos de comprimidos o grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz y almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa,

carboximetilcelulosa de metilo (CMC) y/o polivinilpirrolidona (PVP: povidona). Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido algínico o una sal de los mismos, tal como alginato de sodio.

5 Los núcleos de las grageas se proporcionan con revestimientos adecuados. Para este fin, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas que pueden contener opcionalmente, por ejemplo, goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol (PEG) y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir tintes o pigmentos a los comprimidos o revestimientos de grageas para identificar o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

10 Preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas duras fabricadas de gelatina ("perlas de gel"), así como cápsulas blandas selladas fabricadas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos mezclados con una carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos (PEG). Además, se pueden añadir estabilizadores.

20 De forma alternativa, se puede usar inyección (administración parenteral), por ejemplo, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y/o subcutánea. Para la inyección, los compuestos de la invención se formulan en soluciones líquidas estériles, preferentemente en tampones o soluciones fisiológicamente compatibles, tales como solución salina, solución de Hanks o solución de Ringer. Además, los compuestos se pueden formular en forma sólida y redisolverse o suspender inmediatamente antes de su uso. También se pueden producir formas liofilizadas.

25 La administración también puede ser por medio transmucosal, tópica o transdérmica. Para la administración transmucosal, tópica o transdérmica, en la formulación se usan penetrantes apropiados para la barrera que se va a permear. En general, estos penetrantes se conocen en la técnica, e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosal, sales de bilis y derivados de ácido fusídico. Además, se pueden usar detergentes para facilitar la permeación. La administración transmucosal, por ejemplo, puede ser a través de pulverizadores nasales o supositorios (rectal o vaginal). Las composiciones tópicas de esta invención se formulan preferentemente como aceites, cremas, lociones, ungüentos y similares por elección de vehículos apropiados conocidos en la técnica. Los vehículos adecuados incluyen aceites vegetales o minerales, petrolato blanco (parafina blanda blanca), aceites o grasas de cadena ramificada, grasas animales y alcohol de alto peso molecular (mayores de C₁₂). Los vehículos preferidos son aquellos en los que el principio activo es soluble. También se pueden incluir emulsionantes, estabilizantes, humectantes y antioxidantes así como agentes que imparten color o fragancia, si se desea. Las cremas para aplicación tópica se formulan preferentemente a partir de una mezcla de aceite mineral, cera de abeja autoemulsionante y agua en la que se mezcla la mezcla del ingrediente activo, disuelto en una pequeña cantidad de disolvente (por ejemplo, un aceite). Además, la administración por medios transdérmicos puede comprender un parche transdérmico o apósito tal como un apósito impregnado con un ingrediente activo y opcionalmente uno o más vehículos o diluyentes conocidos en la técnica. Para administrarse en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de dosificación será continua, por supuesto, en lugar de intermitente, en todo el régimen de dosificación.

40 Las cantidades de los diferentes compuestos que se van a administrar se pueden determinar por procedimientos estándar teniendo en cuenta factores tales como la CI₅₀ del compuesto, la semivida biológica del compuesto, la edad, el tamaño y el peso del sujeto, y el trastorno asociado con el sujeto. Los expertos en la técnica conocen bien la importancia de estos y otros factores. En general, una dosis estará entre aproximadamente 0,01 y 50 mg/kg, preferentemente 0,1 y 20 mg/kg del sujeto que se está tratando. Se pueden usar múltiples dosis.

45 También se pueden usar los compuestos divulgados en combinación con otros tratamientos para tratar la misma enfermedad. Este uso de la combinación incluye la administración de los compuestos y uno o más de otros productos terapéuticos en diferentes tiempos, o co-administración del compuesto y uno o más de otros tratamientos. En algunas realizaciones, se puede modificar la dosificación para uno o más de los compuestos de la invención u otros productos terapéuticos usados en combinación, por ejemplo, reducción en la cantidad dosificada relativa a un compuesto o tratamiento usado solo, por procedimientos muy conocidos por los expertos en la técnica.

55 Se entiende que el uso en combinación incluye el uso con otros tratamientos, fármacos, procedimientos médicos, etc., en los que el otro tratamiento o procedimiento se puede administrar en diferentes tiempos (por ejemplo, dentro de un periodo de tiempo corto, tal como en el plazo de horas (por ejemplo, 1, 2, 3, 4-24 horas), o dentro de un periodo más largo de tiempo (por ejemplo, 1-2 días, 2-4 días, 4-7 días, 1-4 semanas)) que un compuesto de la presente invención, o al mismo tiempo que un compuesto de la invención. El uso en combinación también incluye el uso con un tratamiento o procedimiento médico que se administra una vez o de forma infrecuente, tal como cirugía, junto con un compuesto de la invención administrado durante un periodo de tiempo corto o más largo antes o después del otro tratamiento o procedimiento. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el suministro de compuestos de la invención y uno o más de otros productos terapéuticos suministrados por una vía de administración diferente o por la misma vía de administración. El uso en combinación para cualquier vía de

60

administración incluye el suministro de compuestos de la invención y uno o más de otros productos terapéuticos de fármaco suministrados por la misma vía de administración junto con cualquier formulación, incluyendo formulaciones en las que los dos compuestos están unidos de tal forma que mantengan su actividad terapéutica cuando se administran. En un aspecto, el otro tratamiento del fármaco se puede co-administrar con uno o más compuestos de la invención. El uso en combinación por co-administración incluye la administración de co-formulaciones o formulaciones de compuestos químicamente unidos, o la administración de dos o más compuestos en formulación separada dentro de un periodo de tiempo corto entre ellos (por ejemplo, en el plazo de una hora, 2 horas, 3 horas, hasta 24 horas), administrado por la misma o diferentes vías. La co-administración de formulaciones separadas incluye la co-administración por suministro por medio de un dispositivo, por ejemplo el mismo dispositivo inhalante, la misma jeringa, etc., o la administración desde dispositivos separados dentro de un periodo de tiempo corto entre ellos. Las co-formulaciones de compuestos de la invención y uno o más tratamientos de fármaco adicionales suministrados por la misma vía incluye la preparación de los materiales juntos de modo que se puedan administrar por un dispositivo, incluyendo los compuestos separados combinados en una formulación, o compuestos que están modificados de modo que estén químicamente unidos, manteniendo aún así su actividad biológica. Estos compuestos químicamente unidos pueden tener una unión que se mantenga sustancialmente *in vivo* o la unión se puede romper *in vivo*, separando los dos componentes activos.

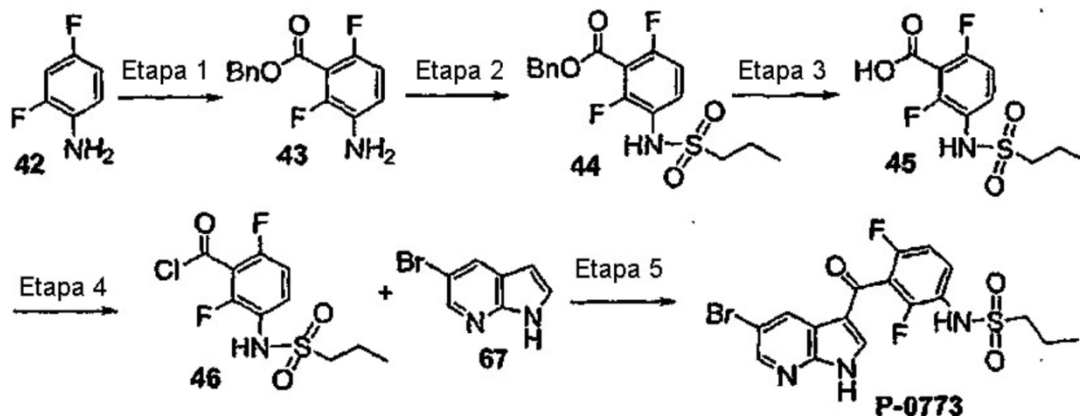
Ejemplos

A continuación se describen ejemplos relacionados con la presente invención. En la mayoría de los casos, pueden usarse técnicas alternativas. Los ejemplos pretenden ser ilustrativos y no son limitantes o restrictivos del ámbito de la invención. En algunos ejemplos, el resultado de la espectrometría de masas indicado para un compuesto puede tener más de un valor debido a la distribución de isótopos de un átomo en la molécula, tal como un compuesto que tenga un sustituyente de bromo o cloro.

Ejemplo 1: Síntesis de la [3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico P-0773 y compuestos relacionados.

El compuesto P-0773 se sintetizó en cinco etapas a partir de 2,4-difluoro-fenilamina **42** como se muestra en el Esquema 13.

Esquema 13



Etapa 1 - Preparación del éster benzílico del ácido 3-amino-2,6-difluoro-benzoico (43):

A 2,4-difluoro-fenilamina (**42**, 5,11 ml, 50,7 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml), enfrida con un baño de hielo seco/acetona bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió lentamente *n*-butillitio (1,60 M en hexano, 34,0 ml, 54,4 mmol). Después de 30 minutos, se añadió lentamente a la reacción 1,2-Bis-(cloro-dimetil-silanil)-etano (11,5 g, 53,4 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (40,0 ml). Después de 1 hora, se añadió lentamente a la reacción *n*-butillitio (1,60 M en hexano, 31,9 ml, 51,0 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos y después se dejó atemperar a temperatura ambiente durante 40 minutos. La reacción se enfrió hasta -78 °C, seguido de la adición lenta de *n*-butillitio (1,60 M en hexano, 35,1 ml, 56,2 mmol). Después de 70 minutos, se añadió a la reacción cloroformiato de bencilo (7,97 ml, 55,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante la noche seguido de la adición de HCl 2 N (120 ml). La reacción se dejó atemperar hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó la fase orgánica. La fase acuosa se basificó con carbonato potásico y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El compuesto deseado se aisló por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano al 20 %) para dar un aceite incoloro (**43**, 10,6 g, 79,7 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 264,1.

Etapa 2 - Preparación del éster benzílico del ácido 2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico (44):

Al éster bencílico del ácido 3-amino-2,6-difluoro-benzoico (**43**, 6,00 g, 22,8 mmol) en cloruro de metileno (150 ml) se le añadió piridina (2,76 ml, 34,2 mmol) y cloruro de propano-1-sulfonilo (3,80 ml, 33,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió después en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto deseado se aisló por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un aceite incoloro (**44**, 7,0 g, 83,1 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 370,1.

*Etapa 3 - Preparación del ácido 2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico (**45**):*

Al éster bencílico del ácido 2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico (**44**, 2,0 g, mmol) en metanol (30 ml) se le añadió hidróxido de paladio sobre carbono al 20 % (100 mg). La reacción se agitó bajo hidrógeno a 10⁵ Pa (1 atm) durante 15 minutos. La reacción se filtró y se concentró para dar un sólido blanco **45** que se usó en la siguiente etapa.

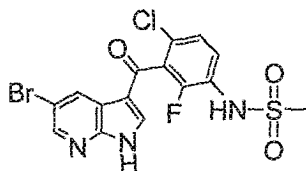
*Etapa 4 - Preparación de cloruro de 2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoilo (**46**):*

Al ácido 2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico (**45**, 1,50 g, 5,4 mmol) se le añadió (tolueno 7,0 ml) y cloruro de tionilo (15,0 ml, 0,21 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción se concentró para dar un compuesto en bruto que se usó en la siguiente etapa.

*Etapa 5 - Preparación de la [3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-0773**):*

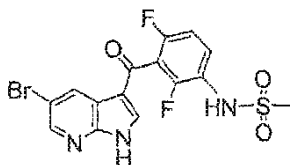
A tricloruro de aluminio (8,89 g, 66,7 mmol) se le añadió cloruro de metileno (150 ml) bajo un atmósfera de nitrógeno por debajo de 5 °C. A esto, se le añadió 5-bromo-7-azaindol (**67**, 1,64 g, 8,34 mmol) en cloruro de metileno (20 ml). La reacción se agitó durante 60,0 minutos y se añadió cloruro de 2,6-difluoro-3-propano-1-sulfonilamino)-benzoilo (**46**, 3,50 g, 11,8 mmol) en cloruro de metileno (20 ml). La reacción se agitó durante 6 horas y se atemperó hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto deseado se aisló por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno/metanol al 5 %) para dar un sólido blanco (**P-0773**, 1,2 g, 31,4 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 460,0, 462,0.

La N-[3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-metanosulfonamida **P-0868**

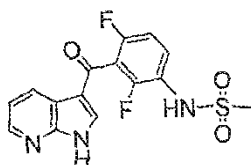


se preparó siguiendo el protocolo del Esquema 13, sustituyendo cloruro de propano-1-sulfonilo con cloruro de metanosulfonilo en la etapa 2 y 2,4-difluoro-fenilamina con 4-cloro-2-fluoro-fenilamina en la etapa 1. EM (ESI) [M - H]⁺ = 443,9, 445,9.

La N-[3-(5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-metanosulfonamida **P-0162**

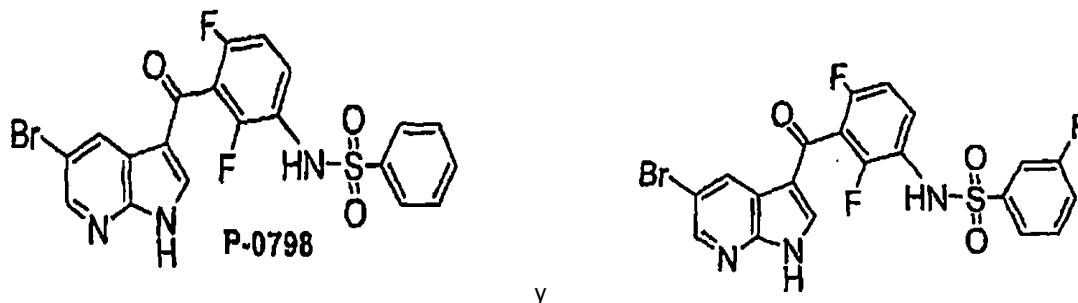


Se preparó siguiendo el protocolo del esquema 13, sustituyendo el cloruro de propano-1-sulfonilo por cloruro de metanosulfonilo en la etapa 2. Este se aisló y se hizo reaccionar más (50 mg, 0,10 mmol) en metanol (20 ml) mediante la adición de 20 % de hidróxido de paladio sobre carbono (53 mg). La reacción se agitó en hidrógeno a 275, 8 kPa durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró, dando el producto [2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida de ácido metanosulfónico **P-0811** (40 mg, 95 %).



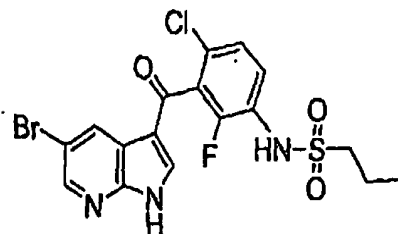
EM (ESI) $[M+H]^+ = 352,3$.

La N-[3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-bencenosulfonamida **P-0798** y la N-[3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida



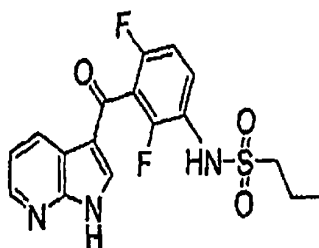
- 5 se prepararon siguiendo el protocolo del Esquema 13, sustituyendo cloruro de propano-1-sulfonilo con cloruro de bencenosulfonilo y cloruro de 3-fluoro-bencenosulfonilo, respectivamente, en la Etapa 2. **P-0798** EM(ESI) $[M - H]^- = 489,9, 491,9$.

La [3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico **P-0805**



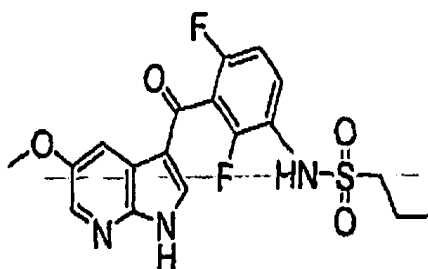
- 10 se preparó siguiendo el protocolo del Esquema 13, sustituyendo 2,4-dicloro-fenilamina con 4-cloro-2-fluoro-fenilamina en la Etapa 1 EM (ESI) $[M - H]^+ = 471,9, 473,9$.

La [2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **P-0007**



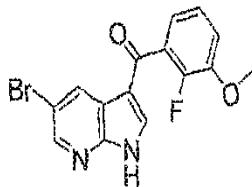
- 15 se preparó siguiendo el protocolo del Esquema 13, sustituyendo 5-bromo-azaindol con 7-azaindol en la Etapa 5 EM (ESI) $[M + H]^+ = 380,1$

La [2,4-difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico **P-0806**



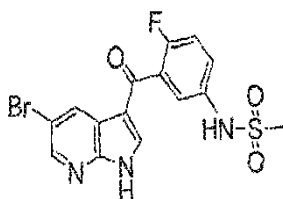
se preparó siguiendo el protocolo del Esquema 13, sustituyendo 5-bromo-7-azaindol con 5-metoxi-7-azaindol **104** (preparado como se describe en Ejemplo 16) en la Etapa 5. EM (ESI) $[M-H]^+ = 410,1$.

(5-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-metanona **P-0265**



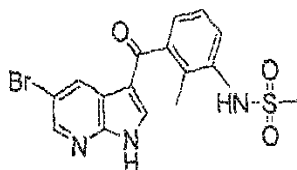
5 se preparó usando el protocolo de las etapas 4 y 5 del esquema 13, sustituyendo el ácido 6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico por ácido 2-fluoro-3-metoxi-benzoico en la etapa 4. EM (ESI) $[M - H]^+ = 347, 349$.

La N-[3-(5-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil)-4-fluoro-fenil]-metanosulfonamida **P-0170**



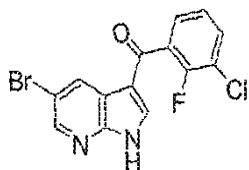
10 se preparó usando el protocolo de las etapas 2, 4 y 5 del esquema 13, sustituyendo el éster bencílico de ácido 3-amino-2,6-difluorobenzoico por cloruro de ácido 5-amino-2-fluoro-benzoico y cloruro de propano-1-sulfonilo en la etapa 2, para proporcionar el ácido que se lleva por la etapa 4. EM (ESI) $[M - H]^+ = 410,0, 12,0$.

La N-[3-(5-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida **P-0180**



15 se preparó usando el protocolo de las etapas 2, 4 y 5 del esquema 13, sustituyendo el éster bencílico de ácido 3-amino-2-metilbenzoico por cloruro de ácido 3-amino-2-fluoro-benzoico y cloruro de propano-1-sulfonilo en la etapa 2, para proporcionar el ácido que se lleva por la etapa 4. EM (ESI) $[M - H]^+ = 405,9, 407,9$.

(5-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-metanona **P-0299**

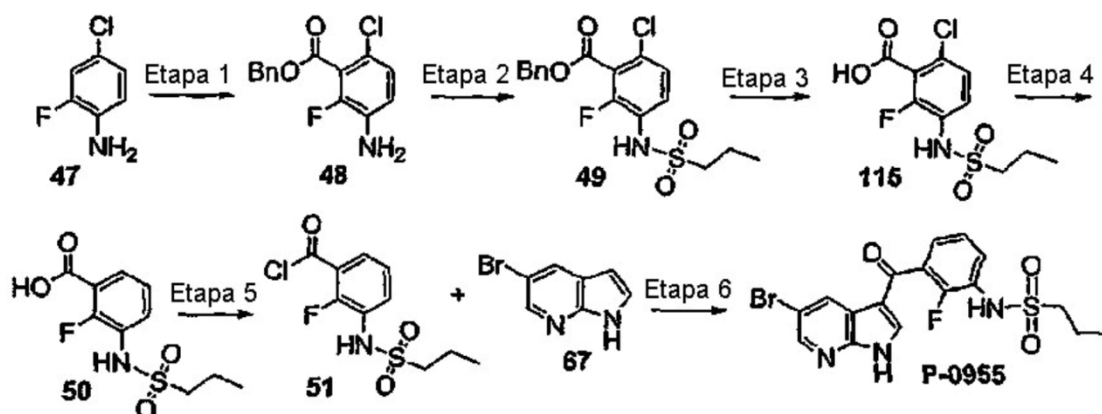


20 se preparó usando el protocolo de la etapa 5 del esquema 13, sustituyendo el cloruro de 2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoilo por cloruro de 3-cloro-2-fluoro-benzoilo. EM (ESI) $[M-H]^+ = 350,9, 352,9$.

Ejemplo 2: Síntesis de la [3-(5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico P-0955 y compuestos relacionados.

El compuesto **P-0955** se sintetizó en seis etapas a partir de 4-cloro-2-fluoro-fenilamina **47** como se muestra en el Esquema 14.

Esquema 14



Etapa 1 - Preparación del éster bencilico del ácido 3-amino-6-cloro-2-fluoro-benzoico (48):

A 4-cloro-2-fluoro-fenilamina (**47**, 6,30 ml, 57,0 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml), enfriado con un baño de hielo seco/acetona bajo atmósfera de nitrógeno, se le añadió lentamente n-butillitio (2,500 M en hexano 24,4 ml). Después de 20 minutos, se añadió lentamente a la reacción 1,2-Bis-(cloro-dimetil-silanil)-etano (12,9 g, 60,0 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (40,0 ml). Después de 1 hora, se añadió lentamente a la reacción n-butillitio (2,50 M en hexano, 25,0 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 20 minutos y después se dejó atemperar hasta temperatura ambiente durante 60 minutos. La reacción se enfrió hasta -78 °C, seguido de la adición lenta de n-butillitio (2,50 M en hexano, 26,0 ml). Después de 80 minutos, se añadió a la reacción cloroformiato de bencilo (10,0 ml, 70,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante la noche, seguido de la adición de agua (80 ml) y ácido clorhídrico concentrado (25 ml). La reacción se dejó atemperar hasta temperatura ambiente durante 2 horas. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se basificó con carbonato potásico y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El compuesto deseado se aisló por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano al 20 %) para dar un aceite incoloro (**48**, 12,5 g, 78,3 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 280,0.

Etapa 2 - Preparación del éster bencilico del ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico (49):

Al éster bencilico del ácido 3-amino-6-cloro-2-fluoro-benzoico (**48**, 1,20 g, 4,3 mmol) en cloruro de metileno (28 ml) se le añadió piridina (0,52 ml, 6,4 mmol) y cloruro de propano-1-sulfonilo (0,685 g, 4,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto deseado se aisló por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un aceite incoloro (**49**, 960 mg, 58,0 %). EM(ESI) $[M+H]^+$ = 384,1.

Etapa 3 - Preparación del ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico (115):

Al éster bencilico del ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico (**49**, 6,00 g, 15,6 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió hidróxido de potasio 1,0 M (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se vertió en agua, se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido blanco **115** (3,95 g, 85,8 %).

Etapa 4 - Preparación del ácido 2-fluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico (50):

Al ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico (**115**, 0,69 g, 2,3 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (200 mg). La reacción se agitó bajo hidrógeno a $3,4 \cdot 10^5$ Pa (50 psi) durante 2 horas. La reacción se filtró y se concentró para dar un sólido blanco **50** que se usó en la siguiente etapa. EM(ESI) $[M+H]^+$ = 260,1.

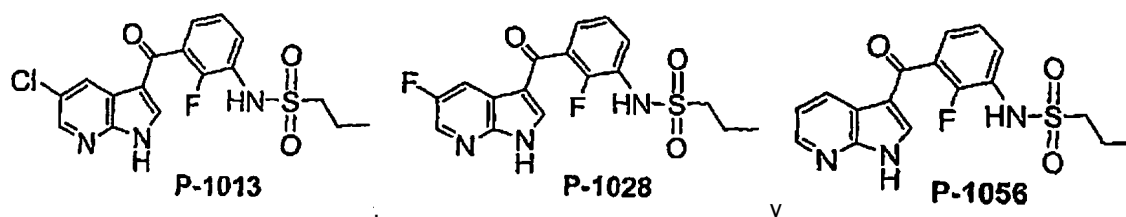
Etapa 5 - Preparación del cloruro de 2-fluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoilo (51):

Al ácido 2-fluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico (**50**, 1,17 g, 4,5 mmol) se le añadió cloruro de tionilo (10,0 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción se concentró para dar un compuesto en bruto **51** que se usó en la siguiente etapa.

Etapa 6 - Preparación de la [3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (P-0955):

Se combinó tricloruro de aluminio (2,52 g, 18,9 mmol) y cloruro de metileno (60,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción, se le añadió 5-bromo-7-azaindol (**67**, 630,0 mg, 3,2 mmol) en cloruro de metileno (20,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 70 minutos y después se añadió cloruro de 2-fluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoilo **51**, 0,749 g, 2,68 mmol) en cloruro de metileno (20 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 30 % para dar el compuesto **P-0955** (65 mg, 5,5 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 440,2, 442,2.

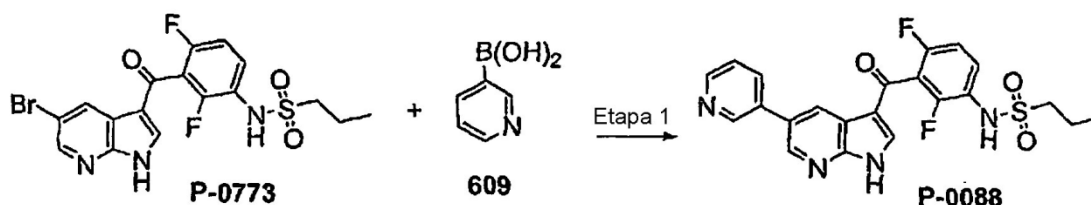
Usando el protocolo del Esquema 14, sustituyendo 5-bromo-azaindol con 5-cloro-7-azaindol (**80**, preparado como se describe en el Ejemplo 9), 5-fluoro-7-azaindol (**81**, preparado como se describe en el Ejemplo 9) o 7-azaindol en la Etapa 6, se prepararon la [3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico **P-1013** (EM(ESI) [M - H]⁻ = 394,1), la [2-fluoro-3-(5-fluoro-1-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico **P-1028** (EM(ESI) [M - H]⁻ = 378,1) y la [2-fluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico **P-1056** (MS(ESI) [M + H]⁺ = 362,2), respectivamente.



Ejemplo 3: [2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico P-0088 y compuestos relacionados.

El compuesto **P-0088** se sintetizó en una etapa a partir de la [3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico **P-0773** por acoplamiento de Suzuki ((Muyaura y Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95:2457) como se muestra en el Esquema 15.

Esquema 15



Etapa 1 - Preparación de la [2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (P0088):

A la [3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-0773**, preparada como se describe en el Ejemplo 1, 65,0 mg, 0,14 mmol) en acetonitrilo (4,0 ml) se le añadió ácido piridin-3-borónico (609, 25,0 mg, 0,20 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (11 mg, 1,0 % mmol) y carbonato potásico acuoso (1,0 M, 2,0 ml). La reacción se calentó a 160 °C durante 10 minutos en un instrumento de microondas CEM Discover. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto deseado se aisló por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno/metanol al 5 %) para dar un sólido blanco (**P-0088**, 30 mg, 46,9 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 457,2.

Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 15, reemplazando opcionalmente la [3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico **P-0773** con un 5-bromo azaindol y/o ácido piridin-3-borónico apropiado **609** con un ácido borónico o éster del ácido borónico apropiado. El 5-bromo azaindol usado se sintetizó como se describe en el Ejemplo 1, 2, 5 10 o 73. Los siguientes compuestos se fabricaron siguiendo este procedimiento:

N-[2-Metil-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-metanosulfonamida (**P-0121**),

N-[4-fluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-metanosulfonamida (**P-0079**),

N-[4-fluoro-3-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-metanosulfonamida (**P-0308**),

- N-{4-Fluoro-3-[5-(3-metanosulfonilamino-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-metanosulfonamida (**P-0156**),
- N-{4-Fluoro-3-[5-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-metanosulfonamida (**P-0297**),
- 5 3-(3-(2-Fluoro-5-metanosulfonilamino-benzoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-benzamida (**P-0228**),
3-[3-(2-fluoro-5-hidroxi-benzoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-benzamida (**P-0037**),
(2-Fluoro-5-hidroxi-fenil)-[5-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-metadona (**P-0008**),
N-{3-[3-(2-Fluoro-5-hidroxi-benzoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-metanosulfonamida (**P-0716**),
N-[2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-metanosulfonamida (**P-0700**),
- 10 N-{4-cloro-2-fluoro-3-[5-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-metanosulfonamida (**P-0841**),
N-[4-cloro-2-fluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-metanosulfonamida (**P-0734**),
N-{4-cloro-2-fluoro-3-[5-(3-metanosulfonilamino-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-metanosulfonamida (**P-0745**),
- 15 N-{2,4-difluoro-3-[5-(3-metanosulfonilamino-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-metanosulfonamida (**P-0746**),
3-[3-(2,6-Difluoro-3-metanosulfonilamino-benzoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-benzamida (**P-0721**),
N-[2,4-difluoro-3-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-metanosulfonamida (**P-0184**),
N-[2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (**P-0685**),
- 20 [4-cloro-2-fluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-0753**),
[2,4-difluoro-3-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-0636**),
- 25 [4-cloro-2-fluoro-3-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-0776**),
{3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-0956**),
{3-[5-(4-dimetilamino-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-0889**),
- 30 {2,4-difluoro-3-[5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-0877**),
{2,4-difluoro-3-[5-(4-trifluorometilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-0912**),
- 35 {2,4-difluoro-3-[5-(3-metoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-0874**),
{3-[5-(3-dimetilamino-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-0876**),
[2-fluoro-3-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-0897**),
- 40 {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2-fluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1009**),
(2-Fluoro-3-hidroxi-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-0027**),
(3-cloro-2-Fluoro-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-0165**), 5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina,
[2-fluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-**

- 1251),
 {2,4-difluoro-3-[5-(3-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1259**),
 5 {2,4-difluoro-3-[5-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1260**),
 [2-fluoro-3-(5-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1261**),
 [2,4-difluoro-3-(5-piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1262**),
 10 Ácido 3-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-benzoico (**P-1266**),
 {2,4-difluoro-3-[5-(3-morfolin-4-il)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1873**),
 15 {2,4-difluoro-3-[5-{3-morfolin-4-ilmetil}-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1878**),
 {2,4-difluoro-3-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1879**),
 {2,4-difluoro-3-[5-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1881**),
 20 (2,4-difluoro-3-[5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1882**),
 {3-[5-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1980**),
 25 N-{2,4-Difluoro-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1996**),
 N-{2,4-Difluoro-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1997**),
 {2,4-difluoro-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1864**),
 30 {3-[5-{4-cloro-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-4-fluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1432**),
 4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-benzamida (**P-1546**),
 4-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-N,N-dimetil-benzamida (**P-1547**),
 35 {2,4-difluoro-3-[5-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1548**),
 3-{3-[2,6-Difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-benzamida (**P-1549**),
 {2,4-difluoro-3-[5-[4-metil-1H-imidazol-2-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-2006**),
 40 N-{2,4-Difluoro-3-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-2012**),
 {3-difluorometoxi-2,6-difluoro-fenil)-(5-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-metanona (**P-1528**),
 N-{3-[3-(3-difluorometoxi-2,6-difluoro-benzoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-metanosulfonamida (**P-1527**),
 45 (2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-(5-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-metanona (**P-1558**),

- N-{3-[3-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil]-metanosulfonamida (P-1564),
- 3-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (P-1529),
- 5 N-{3-[3-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil]-metanosulfonamida (P-1530),
- (3,5-Bis-difluorometoxi-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-1520),
- N-{3-[3-(3,5-Bis-difluorometoxi-benzoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil]-metanosulfonamida (P-1522),
- {2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-1515),
- 10 N-{3-[3-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-carbonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil]-metanosulfonamida (P-1516),
- (2,6-difluoro-3-metoxi-fenil)-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-1387),
- (2,6-difluoro-3-metoxi-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-1388),
- (2,6-difluoro-3-metoxi-fenil)-(5-piridin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-1389),
- N-{3-[3(2,6-difluoro-3-metoxi-benzoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil]-acetamida (P-1390),
- 15 N-{3-[3-(2,6-difluoro-3-metoxi-benzoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil]-metanosulfonamida (P-1391),
- 3-(2-Fluoro-3-metoxi-bencil)-5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (P-1323),
- 3-(2-Fluoro-3-metoxi-bencil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (P-1324),
- 3-(2-Fluoro-3-metoxi-bencil)-5-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (P-1325),
- 5-(3-Cloro-fenil)-3-(2-fluoro-3-metoxi-bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (P-1326),
- 20 3-(2-Fluoro-3-metoxi-bencil)-5-(3-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (P-1327),
- 3-(2-Fluoro-3-metoxi-bencil)-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (P-1328),
- N-{3-[3-(2-fluoro-3-metoxi-bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil]-metanosulfonamida (P-1329),
- {2-difluoro-3-metoxi-fenil}-[5-triflorometil-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-1330),
- (2-difluoro-3-metoxi-fenil)-[5-(3-triflorometil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-1331),
- 25 [5-(3-Cloro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-metanona (P-1332),
- [5-(4-Cloro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-metanona (P-333),
- [5-(3,5-difluoro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-metanona (P-1334),
- 4-[3-(2-Fluoro-3-metoxi-benzoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-benzonnitrilo (P-1335),
- N-{3-[3-(2-fluoro-3-metoxi-benzoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil]-acetamida (P-1336),
- 30 (2-fluoro-3-metoxi-fenil)-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-1338),
- (2-difluoro-3-metoxi-fenil)-[5-(4-triflorometoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-1339),
- (2-fluoro-3-metoxi-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-1343),
- (2-difluoro-3-metoxi-fenil)-[5-(3-triflorometoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-1344),
- (5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-[3-trifluorometoxi-fenil]-metanona (P-1408),
- 35 (5-Piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(3-trifluorometoxi-fenil)-metanona (P-1413),
- N-{3-[3-(3-trifluorometoxi-benzoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil]-metanosulfonamida (P-1428),
- N-{3-[3-(3-trifluorometoxi-benzoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil]-acetamida (P-1422),
- Ácido (E)-3-{3-[3-(3-trifluorometoxi-benzoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil]-acrílico (P-1417),

- (3-difluorometoxi-fenil)-(5-fenil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1409**),
 (3-difluorometoxi-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1415**),
 N-{3-[3-(3-difluorometoxi-benzoil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-metanosulfonamida (**P-1430**),
 N-{3-[3-(3-difluorometoxi-benzoil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-acetamida (**P-1424**),
 5 Ácido (E)-3-{3-[3-(3-difluorometoxi-benzoil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-acrílico (**P-1418**),
 (3,5-dimetoxi-fenil)-(5-fenil-3H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1406**),
 (3,5-dimetoxi-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1411**),
 N-{3-[3-(3,5-dimetoxi-benzoil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-metanosulfonamida (**P-1426**),
 N-{3-[3-(3,5-dimetoxi-benzoil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-acetamida (**P-1420**),
 10 (3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-(5-fenil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1407**),
 (3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1412**),
 N-{3-[3-(3-Fluoro-5-trifluorometil-benzoil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-metanosulfonamida (**P-1427**),
 N-{3-[3-(3-Fluoro-5-trifluorometil-benzoil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-acetamida (**P-1421**),
 (3,5-dicloro-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1414**),
 15 N-{3-[3-(3,5-dicloro-benzoil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-metanosulfonamida (**P-1429**),
 N-(3-[3-(3,5-dicloro-benzoil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-fenil)-acetamida (**P-1423**),
 {5-fenil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-(3-trifluorometil-fenil)-metanona (**P-1405**),
 {5-Piridin-3-il-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-(3-trifluorometil-fenil)-metanona (**P-1410**),
 N-{3-[3-(3-trifluorometil-benzoil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-metanosulfonamida (**P-1425**),
 20 N-{3-(3-(3-trifluorometil-benzoil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-acetamida (**P-1419**), y
 Ácido (E)-3-{3-[3-(3-trifluorometil-benzoil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-acrílico (**P-1416**).

La tabla siguiente indica el 5-bromo azaindol (columna 2) y el ácido borónico (columna 3) usados para obtener el compuesto (columna 4). La columna 1 proporciona el número del compuesto y la columna 5 la masa observada.

	5-Brazaindol	Ácido borónico	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0082				406,2
P-0121				407,2
P-0079				411,1
P-0308				410,2
P-0156				503,2

(continuación)

	5-Brazaindol	Ácido bórico	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0297				526,1
P-0228				453,1
P-0037				376,1
P-0008				411,1
P-0716				424,0 [M-H] ⁻

(continuación)

	5-Brazaindol	Ácido borónico	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0700				429,1
P-0841				522,1
P-0734				445,0
P-0745				535,0 [M-H] ⁻
P-0746				519,2 [M-H] ⁻
P-0210				504,2 [M-H] ⁻

(continuación)

	5-Brazaindol	Ácido borónico	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0721				469,0
P-0184				428,1
P-0685				491,1
P-0753				473,1
P-0636				456,1

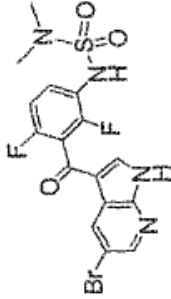
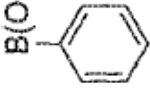
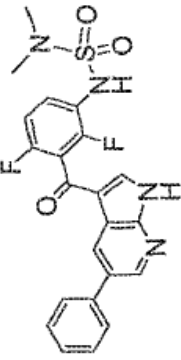
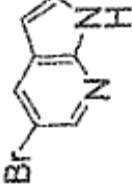
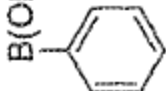
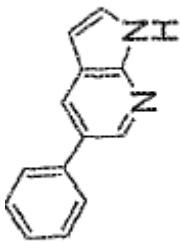
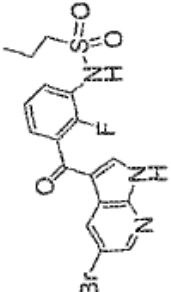
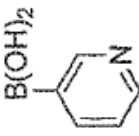
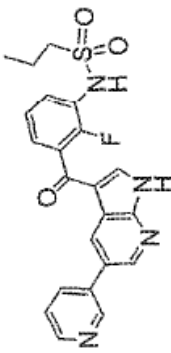
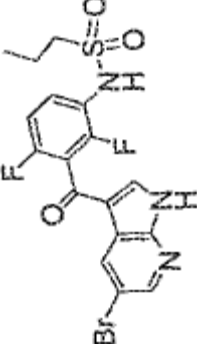
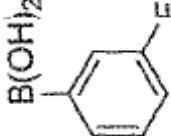
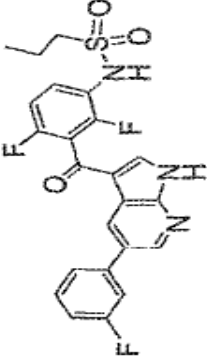
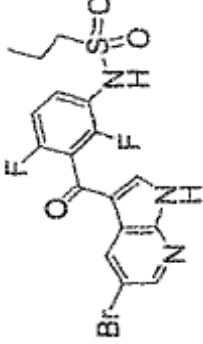
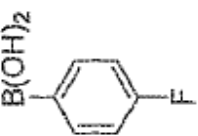
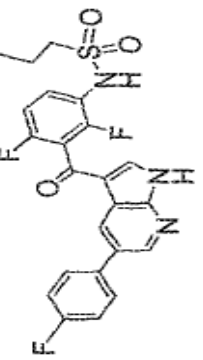
(continuación)

	5-Brazaindol	Ácido borónico	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0776				472,1
P-0956				490,1
P-0889				499,2
P-0877				486,3
P-0912				524,1

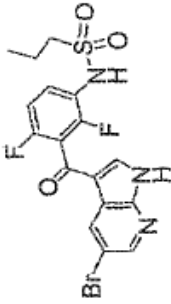
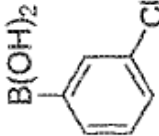
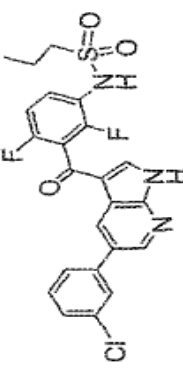
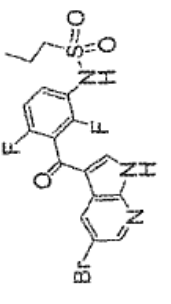
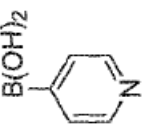
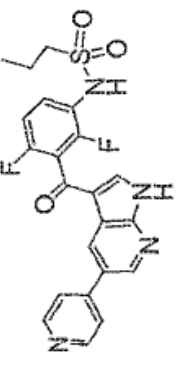
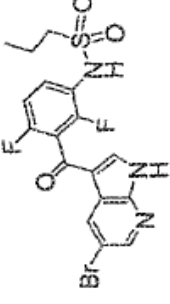
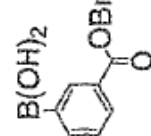
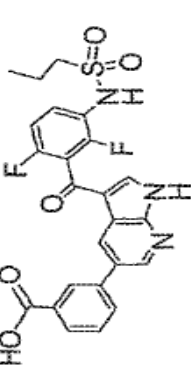
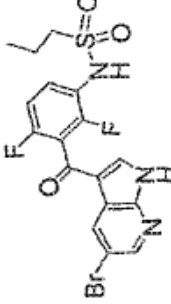
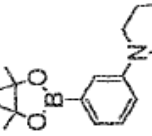
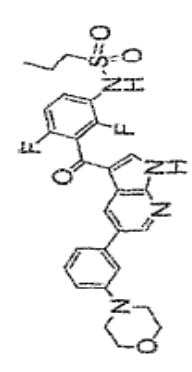
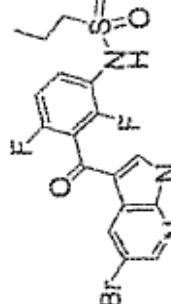
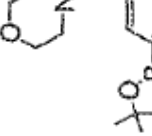
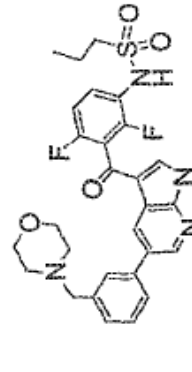
(continuación)

	5-Brazaindol	Ácido borónico	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0874				484,3 [M-H] ⁻
P-0876				499,3
P-0897				438,3
P-1009				472,2
P-0027				334,1
P-0165				352,1

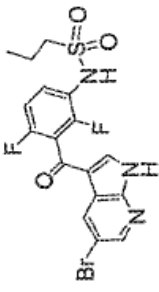
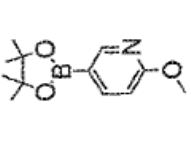
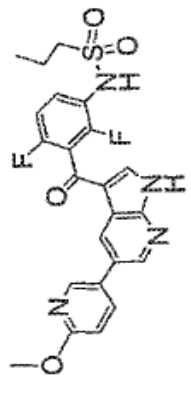
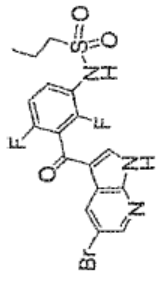
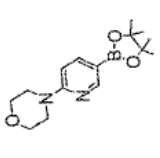
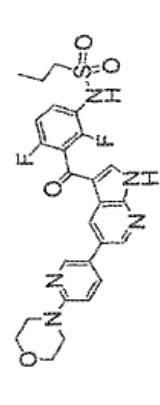
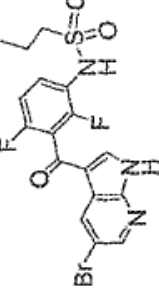
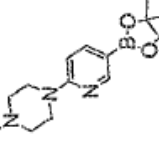
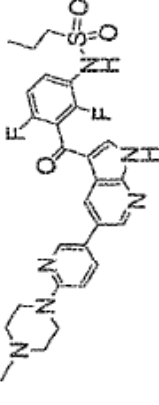
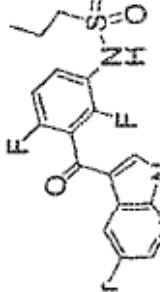
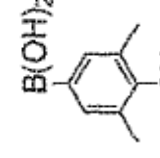
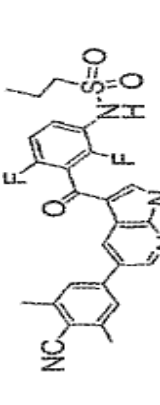
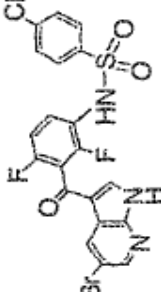
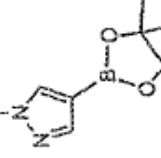
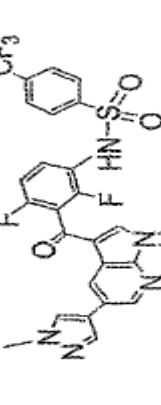
(continuación)

	5-Brazaindol	Ácido borónico	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0857				455,1 [M-H] ⁻
				
P-1251				439,3
P-1259				474,2
P-1260				474,2

(continuación)

	5-Brazaindol	Ácido borónico	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1261				490,2
P-1262				457,2
P-1266				500,1
P-1873				541,2
P-1878				555,3

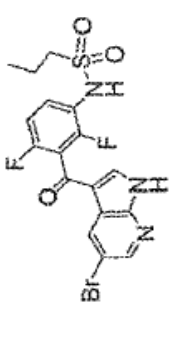
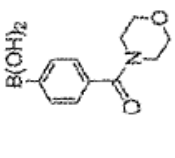
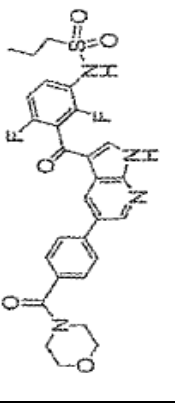
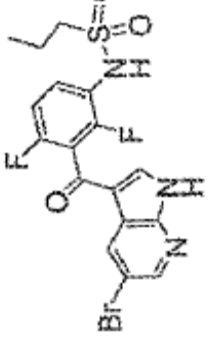
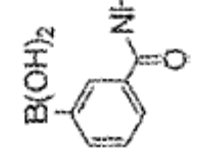
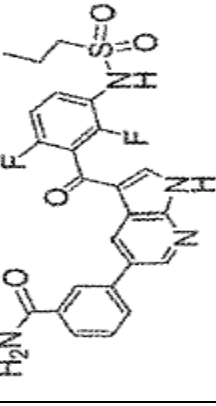
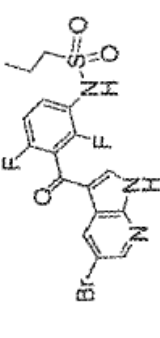
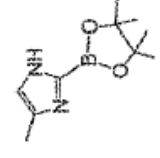
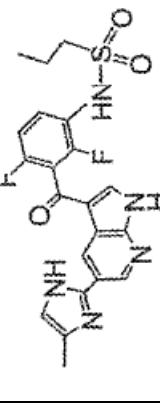
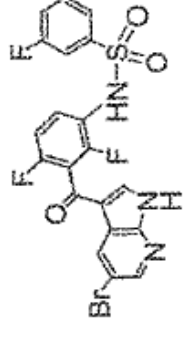
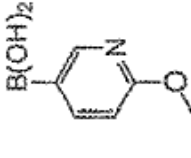
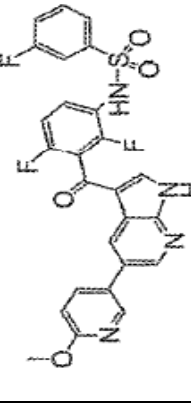
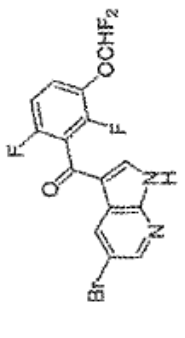
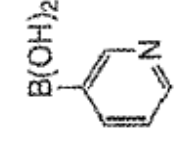
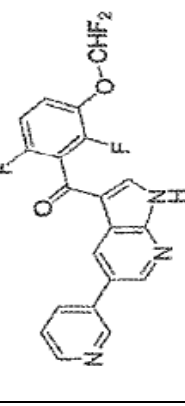
(continuación)

	5-Brazaindol	Ácido borónico	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1879				487,3
P-1881				542,3
P-1882				555,3
P-1980				509,2
P-1996				562,2

(continuación)

	5-Brazaindol	Ácido borónico	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1997				512,2
P-1864				460,2
P-1432				472,2
P-1546				497,2
P-1547				527,3

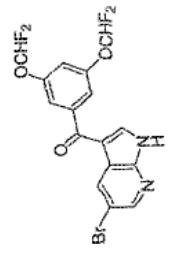
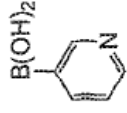
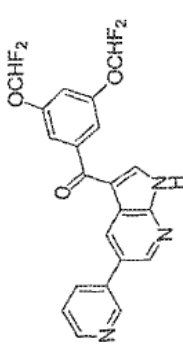
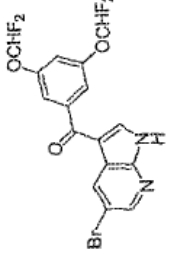
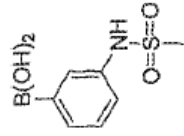
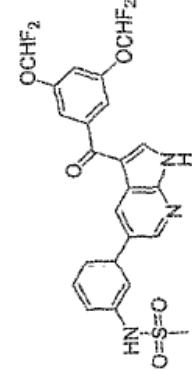
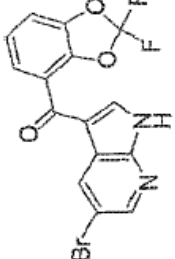
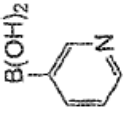
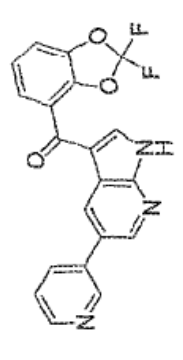
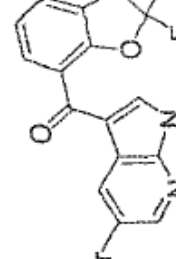
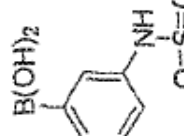
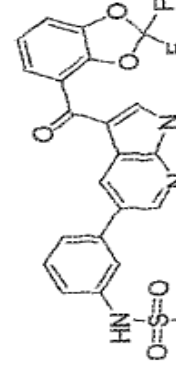
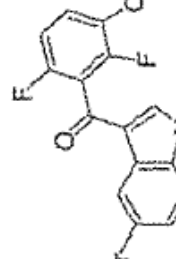
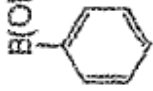
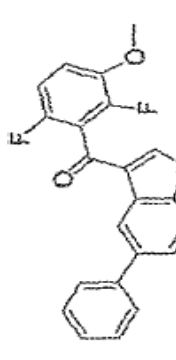
(continuación)

	5-Brazaindol	Ácido borónico	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1548				569,3
P-1549				499,3
P-2006				560,2
P-2012				632,1
P-1528				

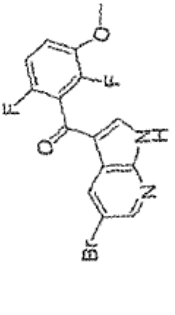
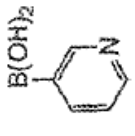
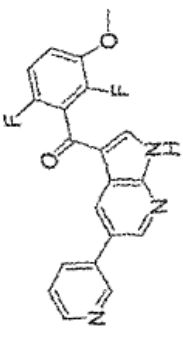
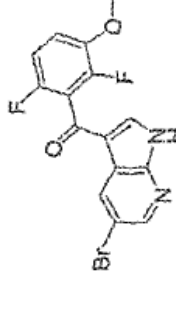
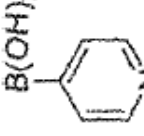
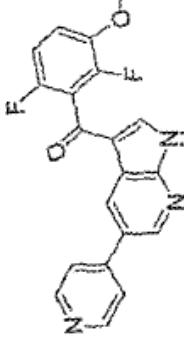
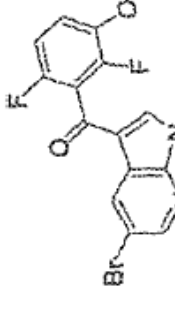
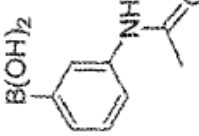
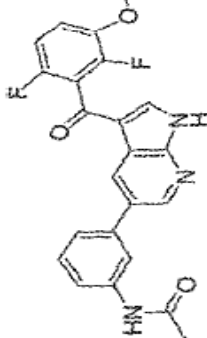
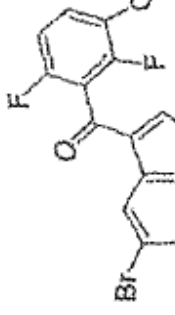
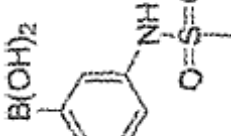
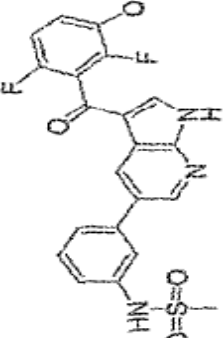
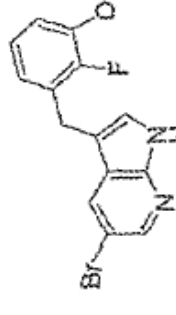
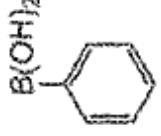
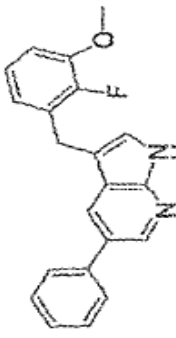
(continuación)

	5-Brazaindol	Ácido borónico	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1527				
P-1558				
P-1564				
P-1529				
P-1530				

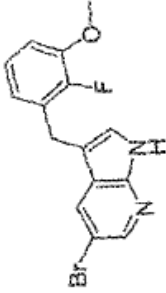
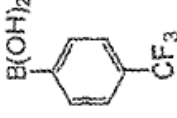
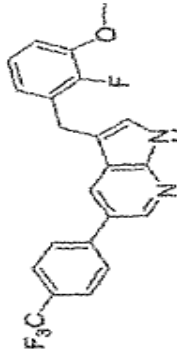
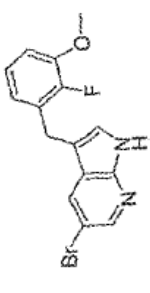
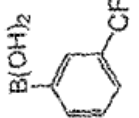
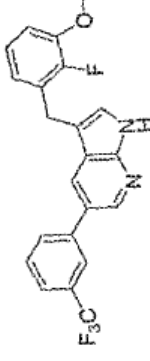
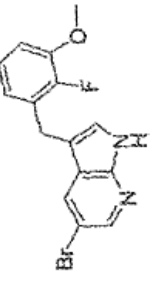
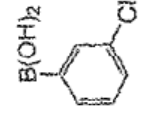
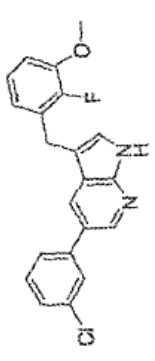
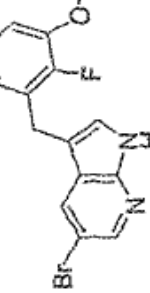
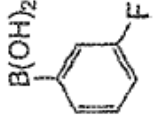
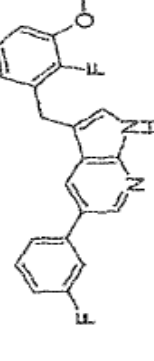
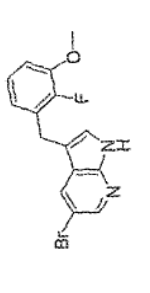
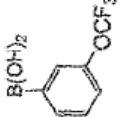
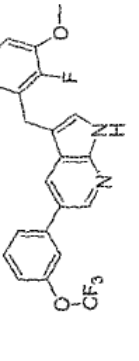
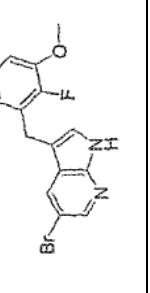
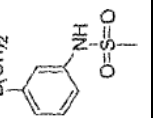
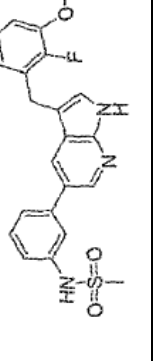
(continuación)

	5-Brazaindol	Ácido borónico	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1520				
P-1522				
P-1515				
P-1516				
P-1387				

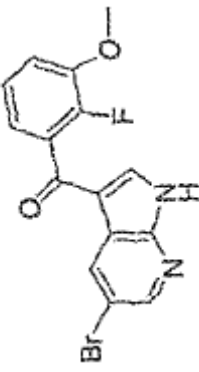
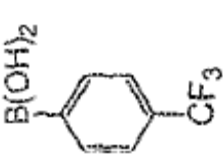
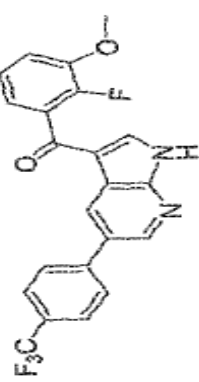
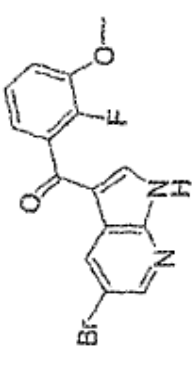
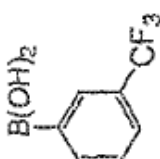
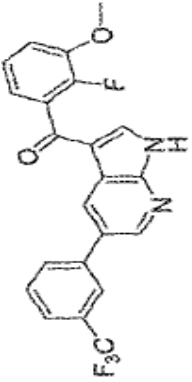
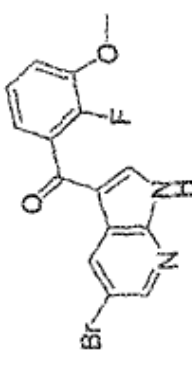
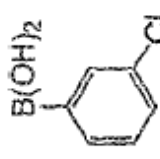
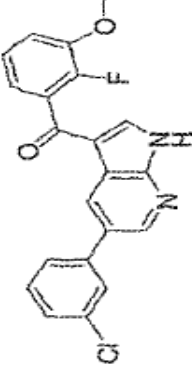
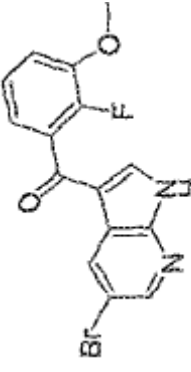
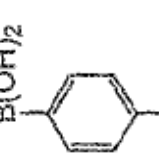
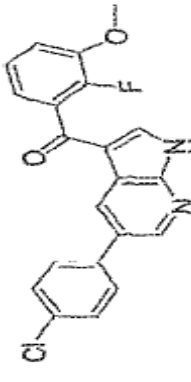
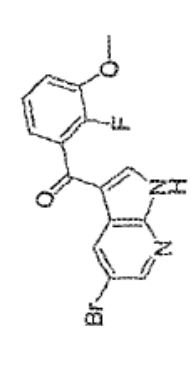
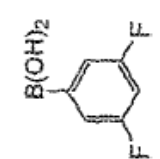
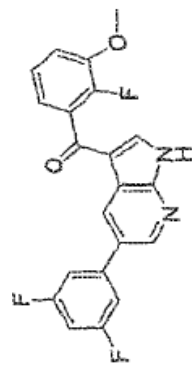
(continuación)

	5-Brazaindol	Ácido borónico	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1388				
P-1389				
P-1390				
P-1391				
P-1323				

(continuación)

	5-Brazaíndol	Ácido borónico	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1324				
P-1325				
P-1326				
P-1327				
P-1328				
P-1329				

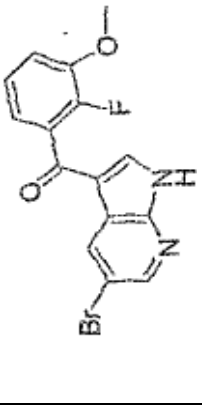
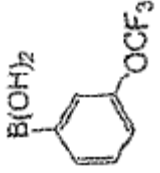
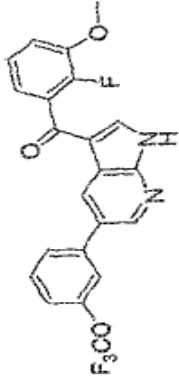
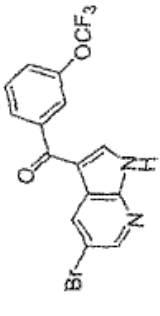
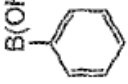
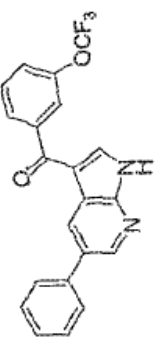
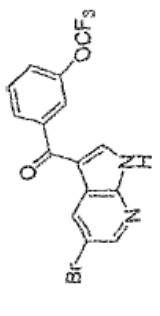
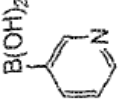
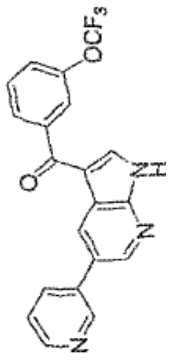
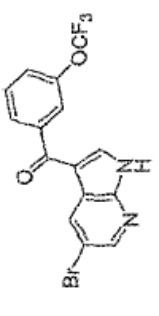
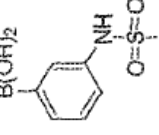
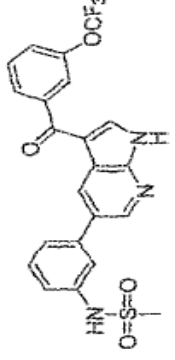
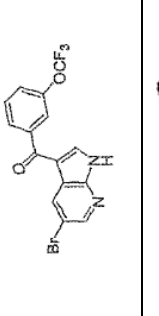
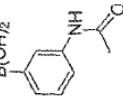
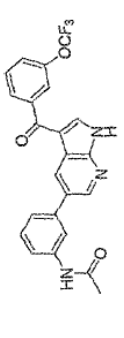
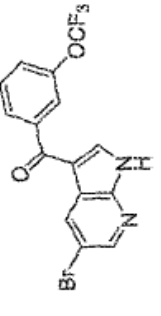
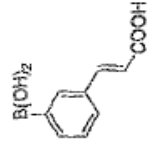
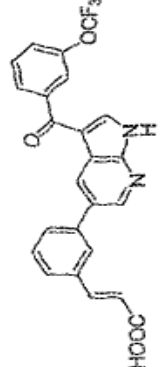
(continuación)

	5-Brazaindol	Ácido borónico	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1330				
P-1331				
P-1332				
P-1333				
P-1334				

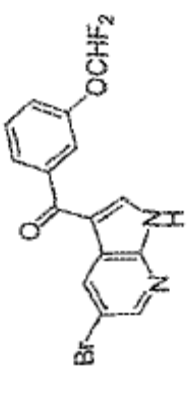
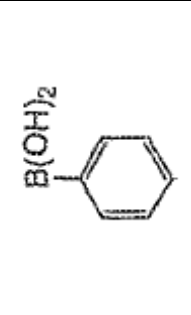
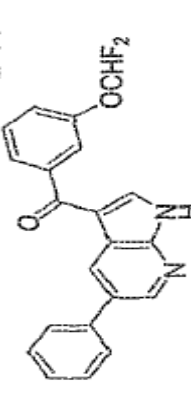
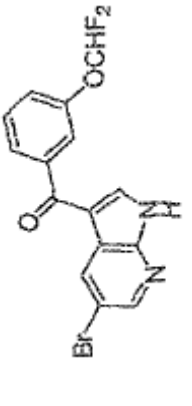
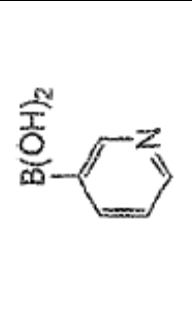
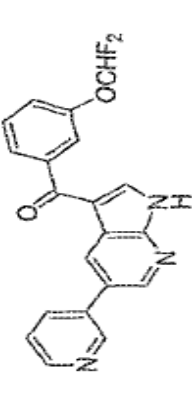
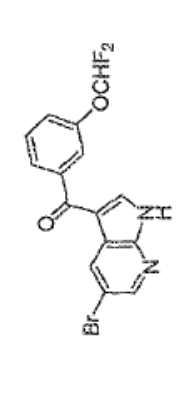
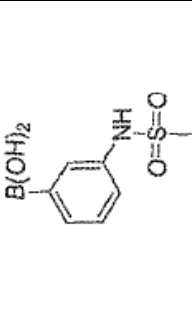
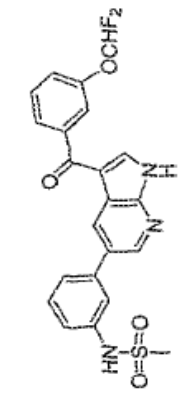
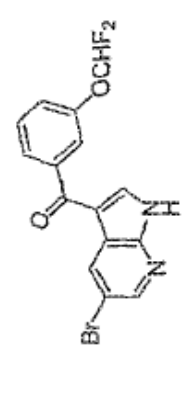
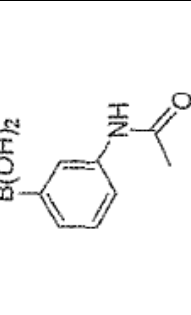
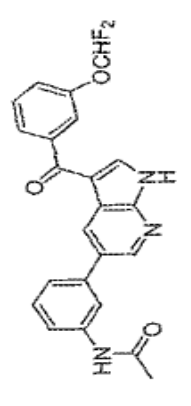
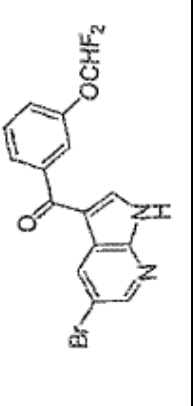
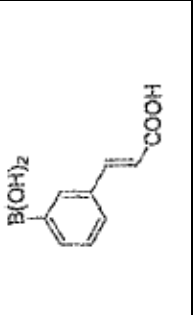
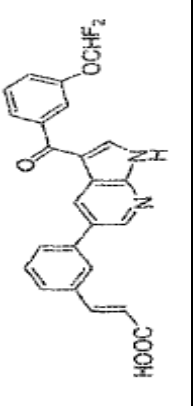
(continuación)

	5-Brazaindol	Ácido borónico	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1335				
P-1336				
P-1338				
P-1339				
P-1343				

(continuación)

	5-Brazaindol	Ácido borónico	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1344				
P-1408				
P-1413				
P-1428				
P-1422				
P-1417				

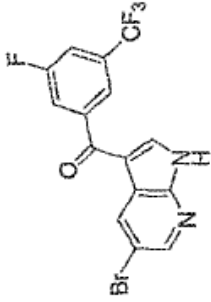
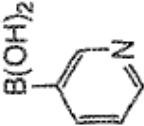
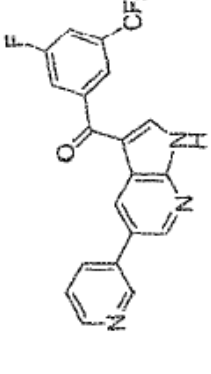
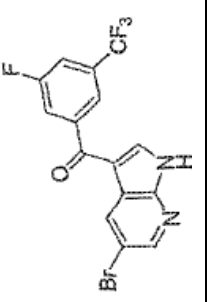
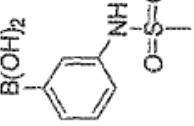
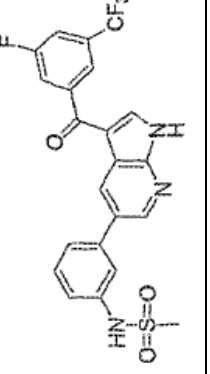
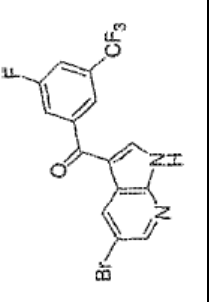
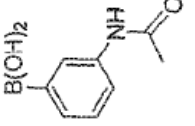
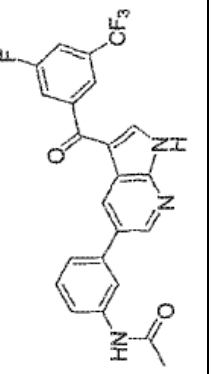
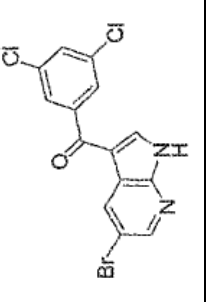
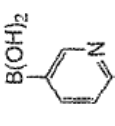
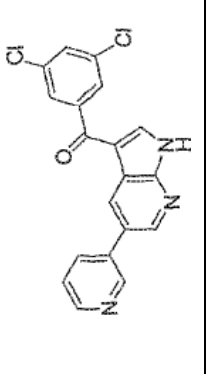
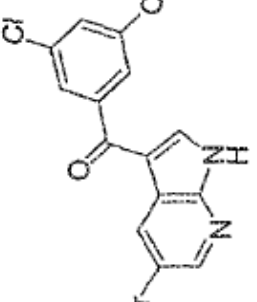
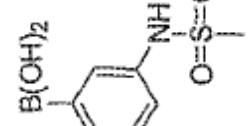
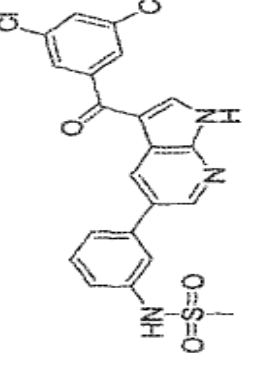
(continuación)

	5-Brazaindol	Ácido borónico	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1409				
P-1415				
P-1430				
P-1424				
P-1418				

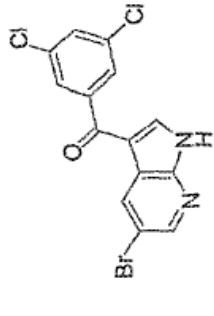
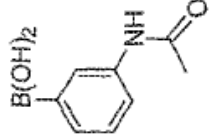
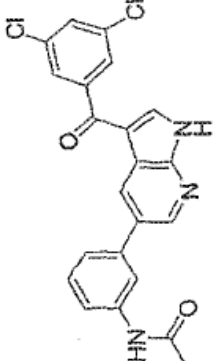
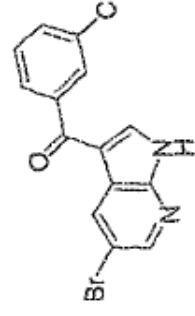
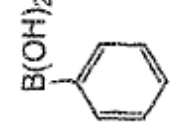
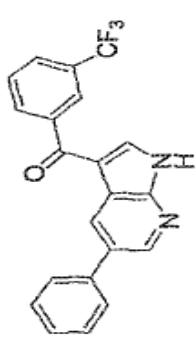
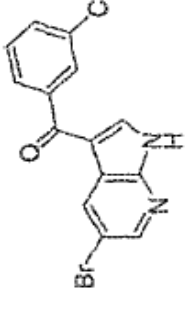
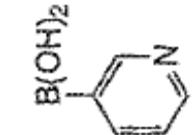
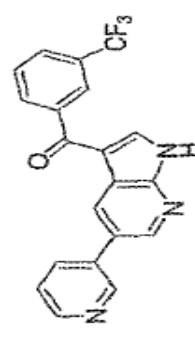
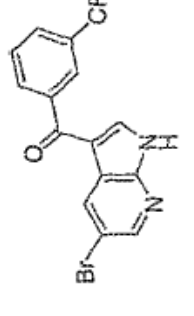
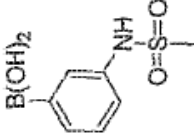
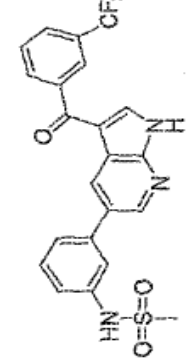
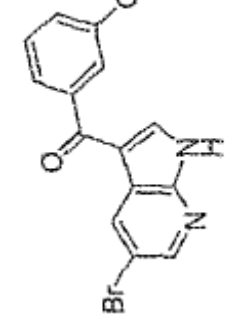
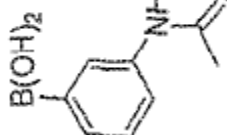
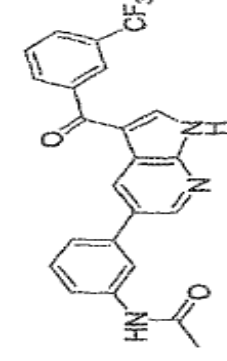
(continuación)

	5-Brazaindol	Ácido borónico	Compuesto	EM (ESI) $[M+H]^+$ observado
P-1406				
P-1411				
P-1426				
P-1420				
P-1407				

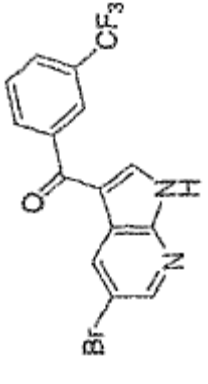
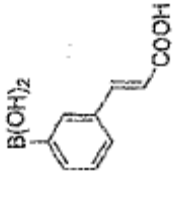
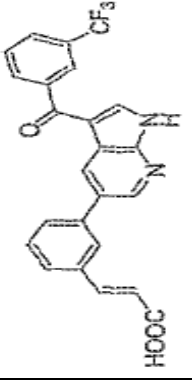
(continuación)

	5-Brazaindol	Ácido borónico	Compuesto	EM (ESI) $[M+H]^+$ observado
P-1412				
P-1427				
P-1421				
P-1414				
P-1429				

(continuación)

	5-Brazaindol	Ácido borónico	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1423				
P-1405				
P-1410				
P-1425				
P-1419				

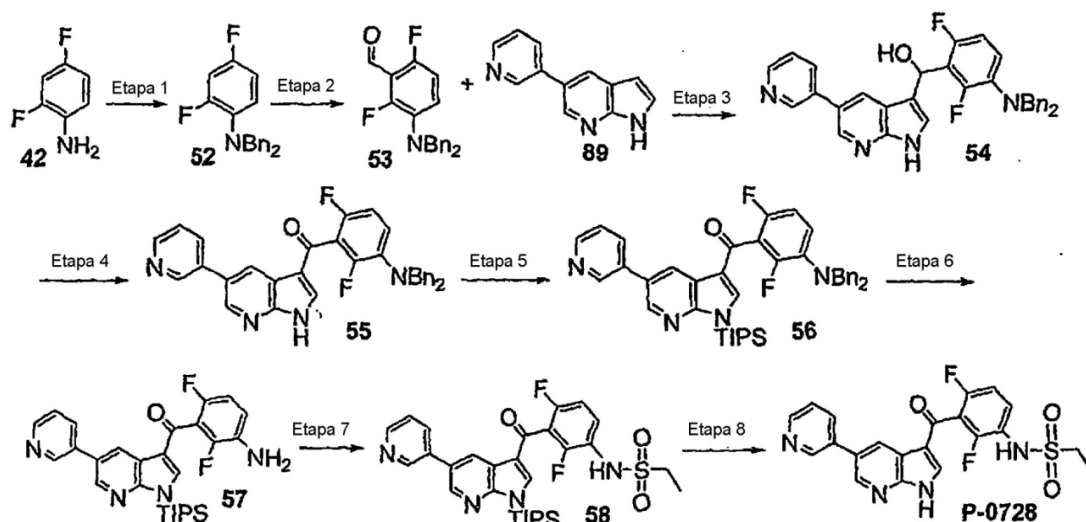
(continuación)

	5-Brazalindol	Ácido borónico	Compuesto	EM (ESI) $[M+H]^+$ observado
P-1416				

Ejemplo 4: Síntesis de N-[2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-etanosulfonamida P-0728.

El compuesto **P-0728** se sintetizó en ocho etapas a partir de 2,4-difluorofenilamina **42** como se muestra en el Esquema 16.

Esquema 16



5

Etapa 1 - Preparación de dibencil-(2,4-difluoro-fenil)-amina (52):

A 2,4-difluoro-fenilamina (**42**, 10,0 g, 77,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (130 ml), se le añadieron carbonato potásico (32,1 g, 0,23 mol) y bromuro bencílico (21,2 ml, 0,18 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 10 %. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto (**52**, 12,0 g, 50 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 310,2.

10

Etapa 2 - Preparación de 3-dibencilamino-2,6-difluoro-benzaldehído (53):

A dibencil-(2,4-difluoro-fenil)-amina (**52**, 4,30 g, 13,9 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno, enfriada en un baño de acetona/hielo seco a -78 °C, se le añadió lentamente n-butillitio (2,50 M en hexano, 6,1 ml, 15,3 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora, se añadió N,N-dimetilformamida (1,2 ml, 15,3 mmol) y la reacción se dejó atemperar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 10 % para dar el compuesto (**53**, 4,0 g, 85 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 337,2.

20

Etapa 3 - Preparación de (3-dibencilamino-2,6-difluoro-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (54):

A 3-dibencilamino-2,6-difluoro-benzaldehído (**53**, 0,76 g, 2,3 mmol) en metanol (50 ml) se le añadieron 5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**89**, 0,40 g, 2,1 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 17) e hidróxido de potasio (0,50 g, 8,9 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en cloruro de metileno al 5 % para proporcionar el compuesto (**54**, 0,60 g 50 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 533,2.

25

Etapa 4 - Preparación de (3-dibencilamino-2,6-difluoro-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (55):

A (3-dibencilamino-2,6-difluoro-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (**54**, 0,90 g 1,7 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió peryodinano de Dess-Martin (0,97 g, 2,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se vertió en una solución de bicarbonato sódico y tiosulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en cloruro de metileno al 5 % para proporcionar el compuesto (**55**, 0,70 g, 78 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 531,2.

35

Etapa 5 - Preparación de (3-dibencilamino-2,6-difluoro-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (56):

5 A (3-dibencilamino-2,6-difluoro-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**55**, 0,84 g, 1,6 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se le añadió hidruro de sodio (210,0 mg, al 60 % en aceite mineral, 5,3 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 5 minutos. se le añadió cloruro de triisopropilo (0,80 ml, 3,8 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 10 % para proporcionar el compuesto (**56**, 420 mg, 39 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 687,4.

Etapa 6 - Preparación de (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (57):

15 A (3-dibencilamino-2,6-difluorofenil)-(5-piridin-3-il-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**56**, 55,0 mg, 0,080 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió hidróxido de paladio sobre carbono al 20 % (20 mg). La reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La reacción se filtró para retirar el catalizador y después se concentró para dar el compuesto en bruto que se usó en la siguiente etapa.

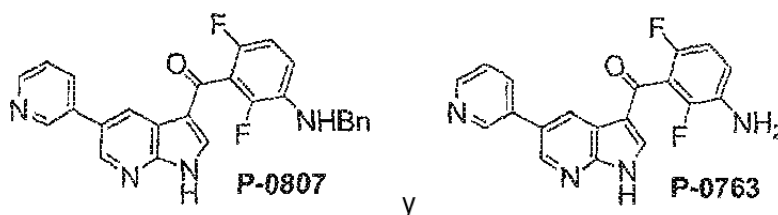
Etapa 7 - Preparación de [2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-etanosulfonamida (58):

20 A (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(5-piridin-3-il-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**57**, 35,0 mg, 0,069 mmol) en cloruro de metileno (6 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,30 ml, 3,9 mmol) y trietilamina (0,40 ml, 2,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el compuesto en bruto que se usó en la siguiente etapa.

Etapa 8 - Preparación de N-[2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-etanosulfonamida (P-0728):

25 A N-[2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-etanosulfonamida (**58**, 35,0 mg, 0,060 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (19 mg, 0,072 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en cloruro de metileno al 5 % para proporcionar el compuesto (**P-0728**, 5,6 mg, 22 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 443,1.

Asimismo, la (3-Bencilamino-2,6-fluoro-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **P-0807** y (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **P-0763**

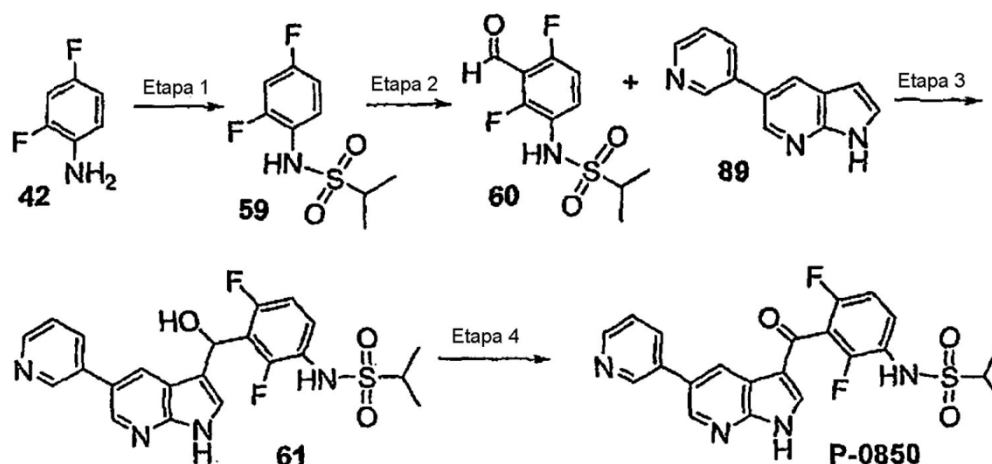


35 Se sintetizaron mediante la reacción de (3-dibencilamino-2,6-difluoro-fenil)-(5-piridin-3-il-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**56**, 20,0 mg, 0,033 mmol) y (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(5-piridin-3-il-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**57**, 20,0 mg, 0,039 mmol), respectivamente, en tetrahidrofurano (5,0 ml) con fluoruro de tetra-n-butilamonio (13 mg, 0,050 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron a temperatura ambiente durante 10 minutos, se vertieron en agua y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Los productos se aislaron por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10 % en hexano, para dar **P-0807** (2,0 mg, EM (ESI) [M+H]⁺ = 441,1) y **P-0763** (1,7 mg, EM (ESI) [M+H]⁺ = 351,1) como sólidos blancos.

Ejemplo 5: Preparación de la [2,4-fluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-2-sulfónico P-0850.

45 El compuesto **P-0850** se sintetizó en cuatro etapas a partir de 2,4-difluorofenilamina **42** como se muestra en el Esquema 17.

Esquema 17



Etapa 1 - Preparación de la (2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-2-sulfónico (59):

A 2,4-difluoro-fenilamina (**42**, 4,0 ml, 40,0 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) se le añadió piridina (3,37 ml, 42,3 mmol), cloruro de propano-2-sulfonilo (6,00 g, 42,3 mmol) y dimetilaminopiridina (0,20 g, 1,64 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 45 °C durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice metanol en cloruro de metileno al 3 % para dar un sólido blanco (**59**, 8,0 g, 85 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 234,0.

Etapa 2 - Preparación de (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido propano-2-sulfónico (60):

A la (2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-2-sulfónico (**59**, 2,35 g, 9,95 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno enfriada con un baño de hielo seco/acetona se le añadió 1,60 M de n-butilitio (1,60 M hexano, 6,53 ml, 10,45 mmol). La reacción se agitó durante 40 minutos y después otra porción de n-butilitio (1,60 M en hexano, 6,84 ml, 10,94 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora y se le añadió N,N-dimetilformamida (0,92 ml, 11,9 mmol). La reacción se dejó atemperar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol al 5 %) para dar el compuesto (**60**, 1,4 g, 53,4 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 263,4.

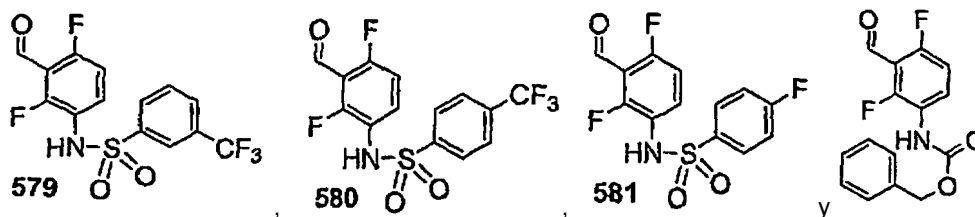
Etapa 3 - Preparación de la {2,4-difluoro-3-[hidroxi-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-amida del ácido propano-2-sulfónico (61):

A la (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido propano-2-sulfónico (**60**, 220,0 mg, 0,83 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió (5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metilamina (**89**, 150,0 mg, 0,77 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 17) e hidróxido de potasio (537,0 mg, 9,6 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano al 5 % para dar el compuesto (**61**, 160 mg, 45,3 %). En esta etapa, también se formó y se aisló el compuesto secundario {2,4-difluoro-3-[metoxi-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-amida del ácido propano-2-sulfónico. EM(ESI)[M+H]⁺ = 460,1.

Etapa 4 - Preparación de la [2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-2-sulfónico (P-0850):

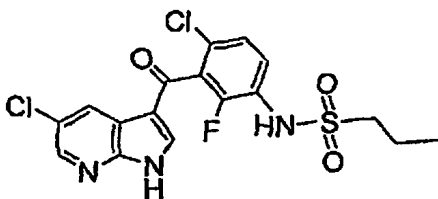
A la {2,4-difluoro-3-[hidroxi-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-amida del ácido propano-2-sulfónico (**61**, 40,0 mg, 0,087 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (48,0 mg, 0,11 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La reacción se vertió en una solución de tiosulfato de sodio y carbonato potásico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en cloruro de metileno al 5 % para dar el compuesto (**P-0850**, 13,4 mg, 33,5 %). EM(ESI) [M+H]⁺ = 458,1.

La N-(2,4-difluoro-3-formil-fenil)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida **579**, la N-(2,4-difluoro-3-formil-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **580**, la N-(2,4-difluoro-3-formil-fenil)-4-fluoro-bencenosulfonamida **581** y el éster bencílico del ácido (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-carbámico



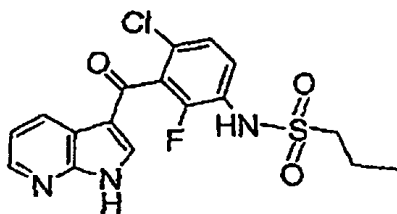
se prepararon siguiendo las Etapas 1 y 2 del Esquema 17, sustituyendo el cloruro de propano-2-sulfonilo con cloruro de 3-trifluorometil-bencenosulfonilo, cloruro de 4-trifluorometil-bencenosulfonilo, cloruro de 4-fluoro-bencenosulfonilo y cloroformiato de bencilo, respectivamente, en la Etapa 1.

- 5 La [4-cloro-3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico **P-1004**



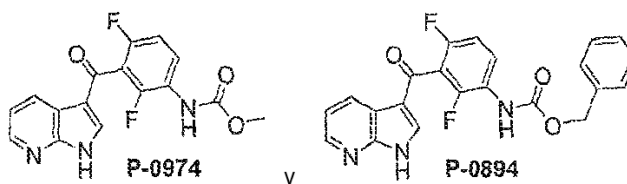
se preparó usando el protocolo del Esquema 17, sustituyendo 2,4-difluoro-fenilamina con 4-cloro-2-fluoro-fenilamina y cloruro de propano-2-sulfonilo con cloruro de propano-1-sulfonilo en la Etapa 1 y 5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **89** con 5-cloro-7-azaindol **80** (véase el Ejemplo 9) en la Etapa 3. EM(ESI) $[M+H]^+$ = 430,1.

- 10 La [4-cloro-2-fluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico **P-0904**



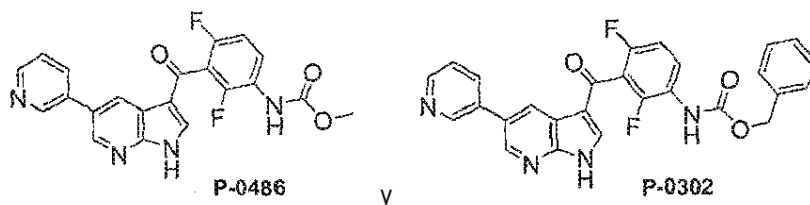
se preparó usando el protocolo del Esquema 17, sustituyendo 2,4-difluoro-fenilamina con 4-cloro-2-fluoro-fenilamina y cloruro de propano-2-sulfonilo con cloruro de propano-1-sulfonilo en la Etapa 1 y 5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **89** con 7-azaindol **94** en la Etapa 3. EM(ESI) $[M+H]^+$ = 396,2.

- 15 Éster metílico de ácido [2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-carbámico **P-0974** y éster bencilico de ácido [2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-carbámico **P-0894**



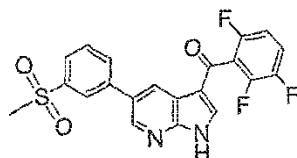
se prepararon utilizando el protocolo del Esquema 17, sustituyendo el cloruro de propano-2-sulfonilo con cloroformiato de bencilo en la etapa 1 y 5-piridin-3-il-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina **89** con 7-azaindol en la etapa 3. Los productos de la etapa 3 fueron una mezcla de éster metílico de ácido [2,4-difluoro-3-[hidroxi-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil]-carbámico y éster bencilico del ácido [2,4-difluoro-3-[hidroxi-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil]-carbámico, que se separaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se llevaron a través de la etapa 4 por separado para proporcionar **P-0974** y **P-0894**, respectivamente. **P-0974** EM (ESI) $[M - H]^+$ = 330,1. **P-0894** EM (ESI) $[M - H]^+$ = 406,1.

- 25 Éster metílico de ácido [2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-carbámico **P-0486** y éster bencilico de ácido [2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-carbámico **P-0302**



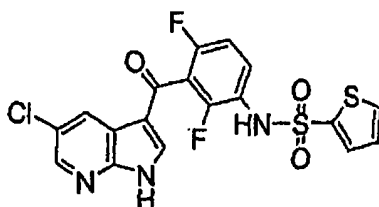
se prepararon utilizando el protocolo del Esquema 17, sustituyendo el cloruro de propano-2-sulfonilo con cloroformiato de bencilo en la etapa. Los productos de la etapa 3 fueron una mezcla de éster metílico de ácido {2,4-difluoro-3-[hidroxi-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-carbámico y éster bencilico del ácido {2,4-difluoro-3-[hidroxi-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[5-b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-carbámico, que se separaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se llevaron a través de la etapa 4 por separado para proporcionar **P-0486** y **P-0302**, respectivamente. **P-0486** EM (ESI) $[M + H]^+ = 409,1$. **P-0302** EM (ESI) $[M + H]^+ = 485,1$.

[5-(3-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-(2,3,6-trifluoro-fenil)-metanona **P-0102**



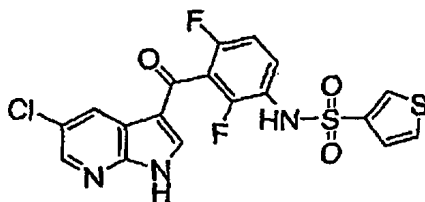
se preparó usando el protocolo de las etapas 3 y 4 del Esquema 17, sustituyendo la (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida de ácido propano-2-sulfónico con 2,3,6-trifluoro-benzaldehído y 5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **89** con 5-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en la etapa 3. EM (ESI) $[M - H]^+ = 429,0$.

La [3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico **P-1267**



se preparó usando el protocolo de las Etapas 3 y 4 del Esquema 17, sustituyendo 5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **89** con 5-cloro-7-azaindol **80** (véase el Ejemplo 9) y la (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido propano-2-sulfónico **60** con la (2,4-difluoro-3-formilfenil)-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico **512** (véase el Ejemplo 21) en la Etapa 3. EM(ESI) $[M+H]^+ = 451,9$.

La [3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido tiofeno-3-sulfónico **P-1268**



se preparó usando el protocolo de las Etapas 3 y 4 del Esquema 17, sustituyendo 5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **89** con 5-cloro-7-azaindol **80** (véase el Ejemplo 9) y la (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido propano-2-sulfónico **60** con la (2,4-difluoro-3-formilfenil)-amida del ácido tiofeno-3-sulfónico **513** (véase el Ejemplo 21) en la Etapa 3. EM(ESI) $[M+H]^+ = 454,1$.

Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 17, reemplazando opcionalmente el cloruro de propano-2-sulfonilo con un cloruro de ácido apropiado en la Etapa 1 y/o la 5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina con un azaindol apropiado en la Etapa 3. Los azaindoles se compraron o se sintetizaron como se describe en los Ejemplos 6, 13, 14, 16 y 17. Algunos compuestos se aislaron tras la Etapa 3, como derivados hidroxilo o metoxi.

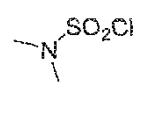
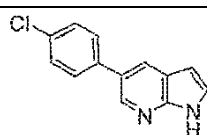
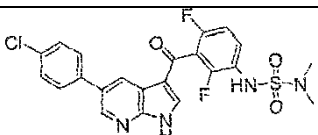
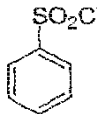
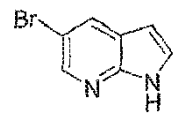
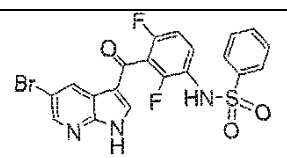
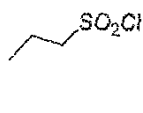
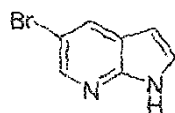
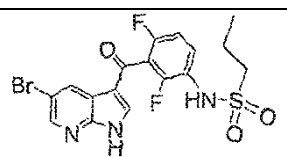
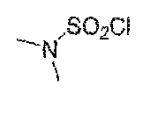
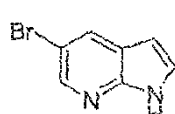
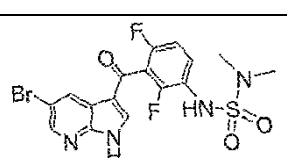
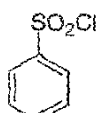
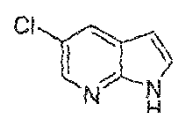
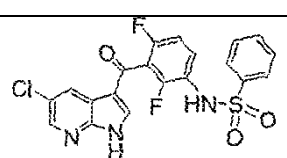
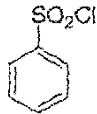
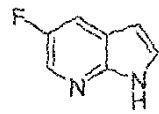
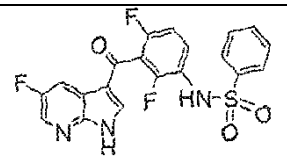
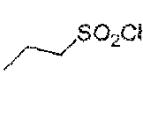
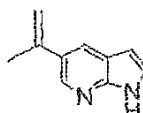
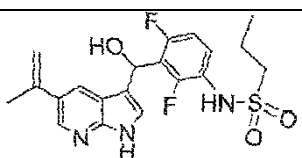
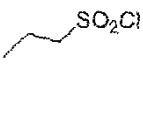
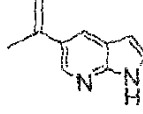
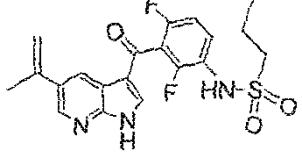
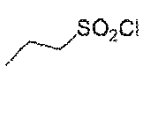
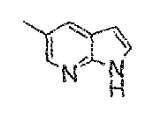
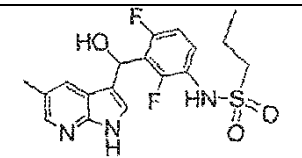
Los siguientes compuestos se fabricaron siguiendo este procedimiento:

- {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido dimetilamino-1-sulfónico (**P-1257**),
- N-[3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-bencenosulfonamida (**P-0798**),
- 5 [3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-0773**),
- [3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido dimetilamino-1-sulfónico (**P-0898**),
- N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-bencenosulfonamida (**P-0885**),
- 10 N-[2,4-difluoro-3-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (**P-0902**),
- {2,4-difluoro-3-[hidroxi-(5-isopropenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-1239**),
- [2,4-difluoro-3-(5-isopropenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-0991**),
- 15 {2,4-difluoro-3-[hidroxi-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-1240**),
- {2,4-difluoro-3-[metoxi-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-1241**),
- 20 {2,4-difluoro-3-[hidroxi-(5-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-1242**),
- [2,4-difluoro-3-(5-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-0997**),
- {2,4-difluoro-3-[hidroxi-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-1243**),
- 25 {2,4-difluoro-3-[metoxi-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-1244**),
- (2,4-difluoro-3-{hidroxi-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-metil}-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-1245**),
- [3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-0933**),
- 30 [2,4-difluoro-3-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-0907**),
- [3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido piperidin-1-sulfónico (**P-1020**),
- N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-metoxibencenosulfonamida (**P-0983**),
- N-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-bencenosulfonamida (**P-0954**),
- 35 N-[2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-acetamida (**P-1002**),
- [3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido dimetilamino-1-sulfónico (**P-0950**),
- [3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido dimetilamino-1-sulfónico (**P-0837**),
- 40 [3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido dimetilamino-1-sulfónico (**P-1258**),
- [3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido butano-1-sulfónico (**P-1263**),
- [2,4-difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido butano-1-sulfónico (**P-1264**),
- [3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido butano-1-sulfónico (**P-1265**),

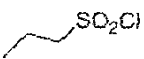
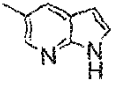
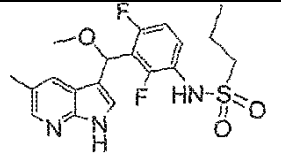

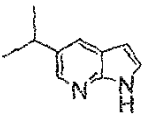
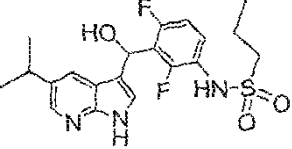

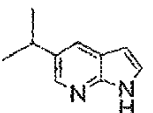
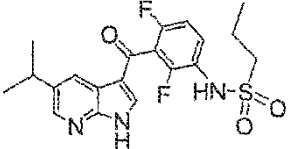
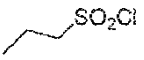
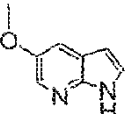
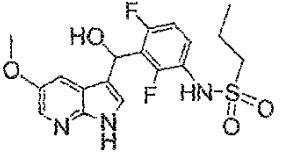
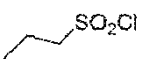
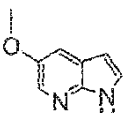
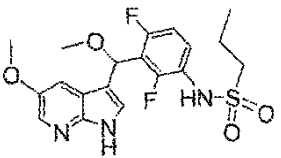
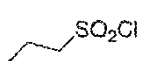
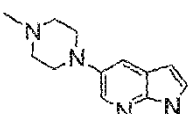
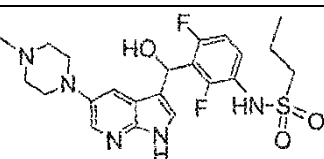
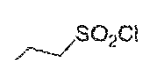
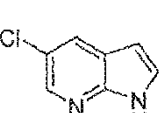
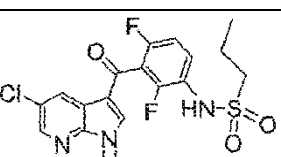
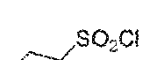
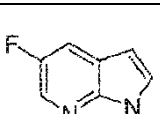
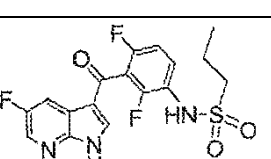
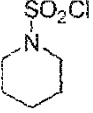
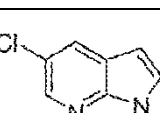
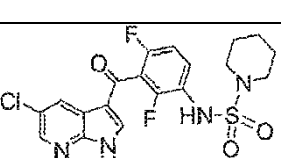
	[3-(5-etoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (P-1252),
	{2,4-difluoro-3-[5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (P-1253),
5	{3-[5-(2-dietilamino-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (P-1254),
	N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-etilbencenosulfonamida (P-1700),
	N-[3-(5-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-tifluorometilbencenosulfonamida (P-1783),
	[3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido tiofeno-3-sulfónico (P-1798),
10	[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-sulfónico (P-1799),
	[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfónico (P-1800),
	N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-ciano-bencenosulfonamida (P-1822),
15	N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-3-fluoro-4-metil-bencenosulfonamida (P-1823),
	N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-isopropilbencenosulfonamida (P-1839),
	N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida (P-1840),
	N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-3,5-difluorobencenosulfonamida (P-1841),
	N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-metilbencenosulfonamida (P-1842),
20	N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-oxazol-5-il-bencenosulfonamida (P-1843),
	N-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida (P-1865),
	N-{2,4-difluoro-3-[5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-3-fluoro-bencenosulfonamida (P-1871),
25	N-{2,4-difluoro-3-[5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-4-fluoro-bencenosulfonamida (P-1872),
	(2,4-difluoro-3-{5-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil}fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (P-1998),
	N-{2,4-difluoro-3-[5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (P-2005), y
30	N-(2,4-difluoro-3-{5-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil}-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (P-2013).

La tabla siguiente indica el cloruro de ácido (columna 2) y el azaindol (columna 3) usados para obtener los compuestos objetivo (columna 4). La columna 1 proporciona el número del compuesto y la columna 5 la masa observada. Los compuestos aislados tras la Etapa 3 del Esquema 17 se señalan como tal en la columna 1.

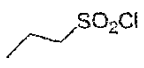
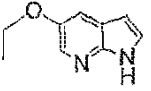
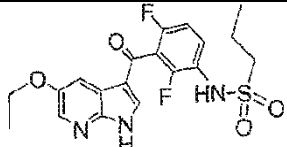
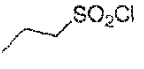
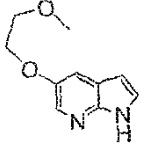
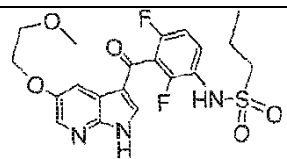
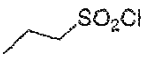
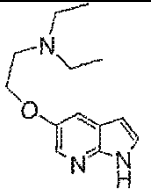
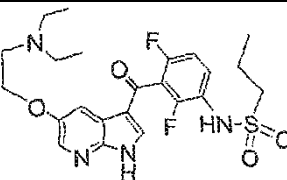
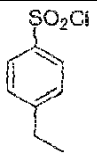
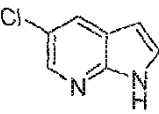
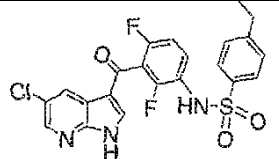
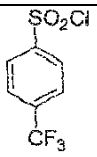
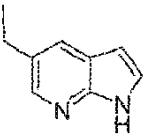
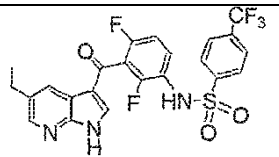
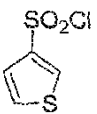
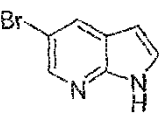
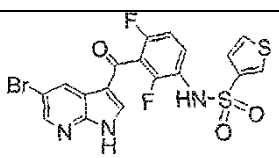
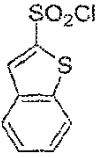
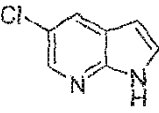
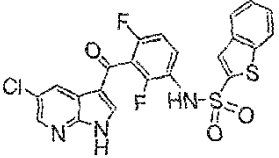
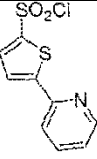
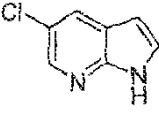
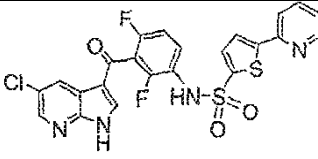
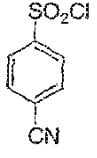
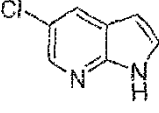
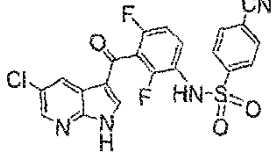
35

	Cloruro de sulfonilo	Azaíndol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1257				415,1
P-0798				489,9 491,1 [M-H] ⁺
P-0773				455,9 457,9 [M-H] ⁺
P-0898				497,0 499,1
P-0885				446,1 448,1 [M-H] ⁺
P-0902				430,1 [M-H] ⁺
P-1239 Etapa 3				422,2 [M-H] ⁺
P-0991				420,2
P-1240 Etapa 3				396,4 [M-H] ⁺

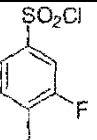
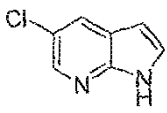
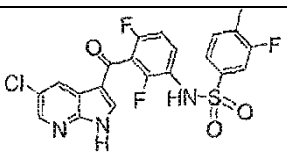
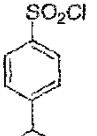
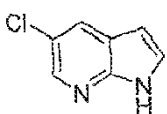
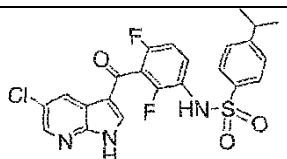
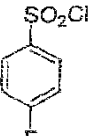
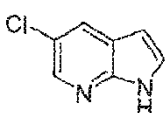
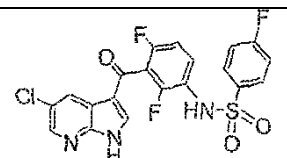
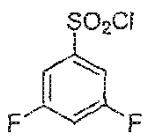
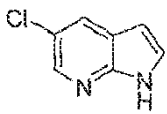
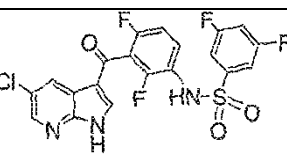
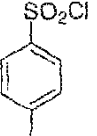
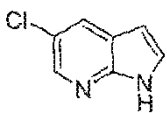
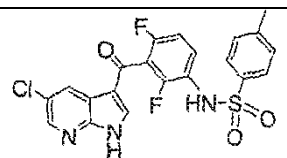
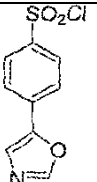
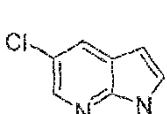
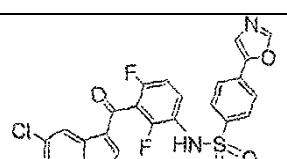
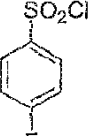
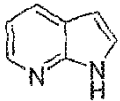
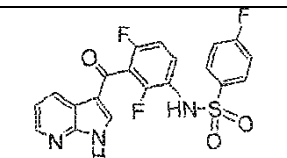
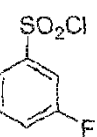
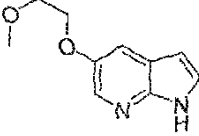
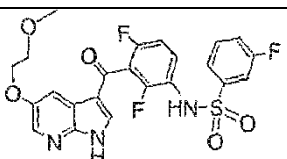
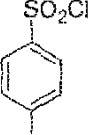
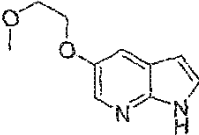
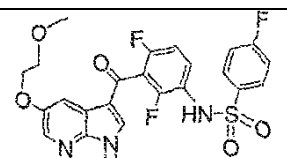
(continuación)

	Cloruro de sulfonilo	Azaíndol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1241 Etapa 3				410,3 [M-H] ⁺
P-1242 Etapa 3				424,3 [M-H] ⁺
P-0997				422,3
P-1243 Etapa 3				412,3 [M-H] ⁺
P-1244 Etapa 3				426,4 [M-H] ⁺
P-1245 Etapa 3				480,3 [M-H] ⁺
P-0933				414,2
P-0907				396,1 [M-H] ⁺
P-1020				455,2

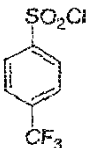
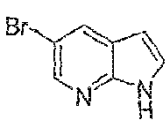
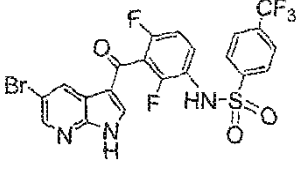
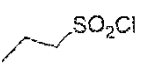
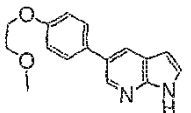
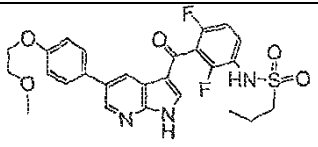
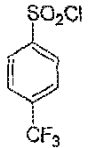
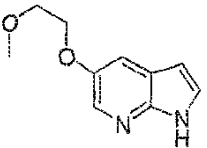
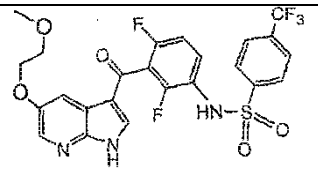
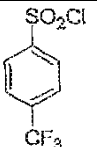
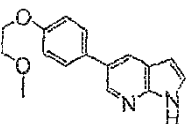
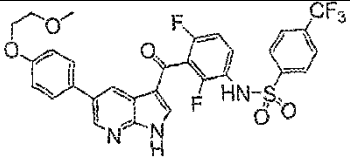
(continuación)

	Cloruro de sulfonilo	Azaíndol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1252				424,2
P-1253				454,2
P-1254				495,3
P-1700				476,2
P-1783				510
P-1798				495,9 497,6 [M-H] ⁺
P-1799				502,0 (-)
P-1800				531,1
P-1822				473,1

(continuación)

	Cloruro de sulfonilo	Azaíndol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1823				480,1
P-1839				488
P-1840				464
P-1841				482
P-1842				460,0 [M-H] ⁺
P-1843				513,0 [M-H] ⁺
P-1865				432,1
P-1871				506,2
P-1872				506,2

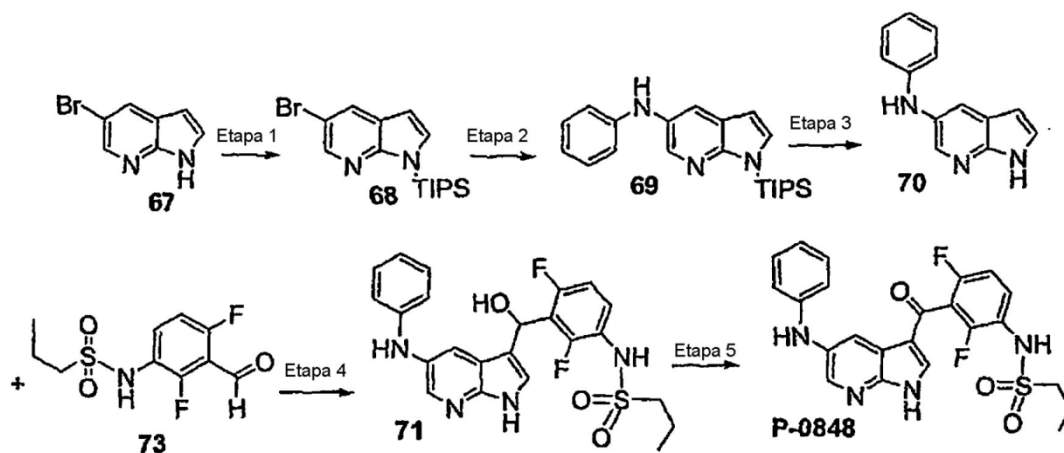
(continuación)

	Cloruro de sulfonilo	Azaíndol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
				
P-1998				530,3
P-2005				556,0
P-2013				539,2

Ejemplo 6: Síntesis de la [2,4-difluoro-3-(5-fenilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico P-0848 y compuestos relacionados.

- 5 La [2,4-difluoro-3-(5-fenilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico **P-0848** se sintetizó en cinco etapas a partir de 5-bromo-7-azaindol **67** como se muestra en el Esquema 18.

Esquema 18



Etapa 1 - Preparación de 5-bromo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (68):

- 10 A 5-bromo-7-azaindol (**67**, 1,5 g, 7,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadieron hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 0,27 g, 11,0 mmol) y cloruro de triisopropilsililo (2,6 ml, 12,0 mmol), bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua y se

extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 10 % para dar el compuesto (**68**, 1,6 g, 59 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 352,3.

Etapa 2 - Preparación de 5-fenil-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)amina (69):

5 A 5-bromo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**68**, 0,10 g, 0,3 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadieron anilina (0,04 ml, 0,42 mmol), terc-butóxido de sodio (0,15 g, 1,56 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (9,2 mg, 0,01 mmol) y (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (6,3 mg, 0,01 mmol). La reacción se calentó a 160 °C durante 10 minutos en un instrumento de microondas CEM Discover. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 3 % para dar el compuesto (**69**, 40 mg, 40 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 366,6.

Etapa 3 - Preparación de fenil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)amina (70):

15 A 5-fenil-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-amina (**69**, 0,14 g, mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml) se le añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,197 g, 0,76 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 3 % para dar el compuesto (**70**, 60 mg, 76 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 210,3.

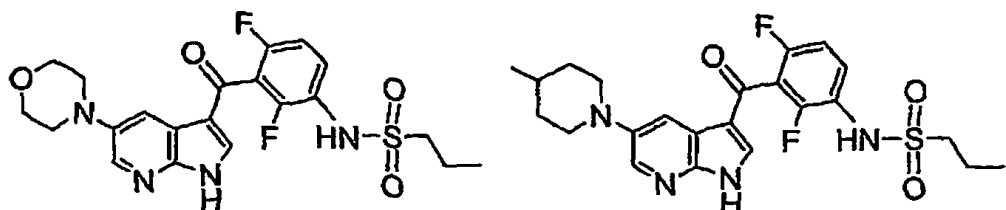
Etapa 4 - Preparación de la {2,4-difluoro-3-[hidroxi-(5-fenilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (71):

20 A fenil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-amina (**70**, 17,0 mg, 0,09 mmol) en metanol (5,0 ml) se le añadieron hidróxido de potasio (92,0 mg, 1,6 mmol) y (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**73**, 19,0 mg, 0,072 mmol) preparada como se describe en el Ejemplo 7) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano al 1 % para dar el compuesto (**71**, 17 mg, 50 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 473,5.

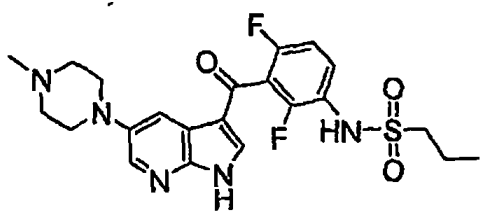
Etapa 5 - Preparación de la [2,4-difluoro-3-(5-fenilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (P-0848):

25 A la [2,4-difluoro-3-[hidroxi-(5-fenilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (**71**, 7,5 mg, 0,016 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (6,70 mg, 0,0158 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 20 minutos. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano al 1 % para dar el compuesto (**P-0848**, 6,2 mg, 84 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 471,2.

30 La [2,4-difluoro-3-(5-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico **P-0853**, la [2,4-difluoro-3-[5-(4-metil-piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico **P-0860**, y la [2,4-difluoro-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico **P-1246**,



y

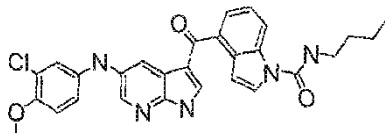


respectivamente,

se prepararon usando el protocolo del Esquema 18, sustituyendo anilina con morfolina, 4-metilpiperidina y 4-metil-

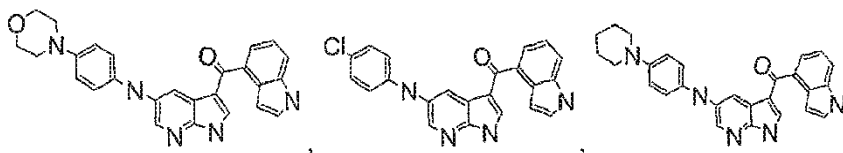
piperazina, respectivamente, en la Etapa 2. P-0853 EM(ESI) $[M+H]^+$ = 465,2. P-0860 EM(ESI) $[M+H]^+$ = 477,3. P-1246 EM (ESI) $[M - H]^+$ = 478,4.

Butilamida de ácido 4-[5-(3-cloro-4-metoxi-fenilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-indol-1-carboxílico **P-1859**

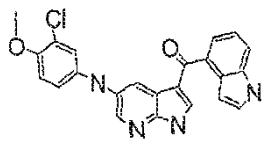


5 se preparó usando el protocolo del Esquema 18, sustituyendo anilina con 3-cloro-4-metoxi-fenilamina en la etapa 2 y (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico **73** con butilamida de ácido 4-formil-indol-1-carboxílico **519** (véase el ejemplo 22) en la etapa 4. EM (ESI) $[M + H]^+$ = 516,2.

10 (1H-Indol-4-il)-[5-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-metanona **P-1792**, [5-(4-cloro-fenilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-(1H-indol-4-il)-metanona **P-1793**, (1H-Indol-4-il)-[5-(4-piperidin-1-il-fenilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-metanona **P-1794**, y [5-(3-cloro-4-metoxi-fenilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-(1H-indol-4-il)-metanona **P-1795**,



y

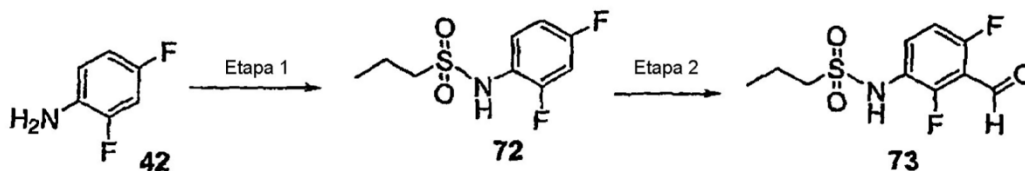


15 Respectivamente,
se prepararon utilizando el protocolo de las etapas 1-3 del Esquema 18, sustituyendo 5-bromo-7-azaindol con butilamida de ácido 4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-indol-1-carboxílico (**P-1687**, preparado como se describe en el Ejemplo 22, Esquema 41) en la etapa 1 y sustituyendo anilina con 4-morfolin-4-il-fenilamina, 4-cloro-fenilamina, 4-piperidin-1-il-fenilamina, y 3-cloro-4-metoxi-fenilamina, respectivamente, en la etapa 2. **P-1792** EM (ESI) $[M + H]^+$ = 438,3. **P-1793** EM (ESI) $[M + H]^+$ = 387,1. **P-1794** EM (ESI) $[M + H]^+$ = 436,3. **P-1795** EM (ESI) $[M + H]^+$ = 417,1.

Ejemplo 7: Síntesis de la (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico **73**.

El compuesto **73** se sintetizó en dos etapas a partir de 2,4-difluorofenilamina **42** como se muestra en el Esquema 19.

Esquema 19



25 **Etapa 1 - Preparación de la (2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (72):**

A 2,4-difluoro-fenilamina (**42**, 3,0 ml, 29,8 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadieron trietilamina (9,13 ml, 65,5 mmol) y cloruro de propano-1-sulfonilo (2,90 ml, 25,8 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto (**72**, 2,0 g, 28 %) que se usó en la siguiente etapa.

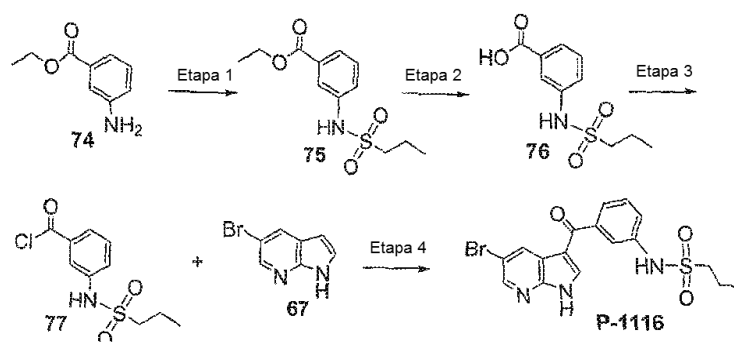
Etapa 2 - Preparación de la (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (73):

A la (2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**72**, 1,5 g, 6,38 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, enfiada en un baño de acetona/hielo seco a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió diisopropilamida de litio (0,80 M en tetrahidrofurano, 24 ml, recién preparada a partir de n-butillitio y diisopropilamina). Después de 30 minutos, se añadió N,N-dimetil-formamida (542 ml, 7,018 mmol) gota a gota a la reacción. La reacción se agitó durante 30 minutos a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y después se dejó atemperar a temperatura ambiente durante 40 minutos. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 5 % para dar un sólido amarillo claro (**73**, 300 mg, 18 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 262,3.

Ejemplo 8: Síntesis de [3-(–bromo–1H–pirrolo[2,3–b]piridin–3–carbonil)–fenil]–amida de ácido propano–1–sulfónico P-1116.

El compuesto P-1116 se sintetizó en cuatro etapas a partir de éster etílico del ácido 3-amino-benzoico **74** como se muestra en el esquema 20.

Esquema 20



15 Etapa 1 - Preparación de éster etílico de ácido 3-(propano–1–sulfonilamino)–benzoico (75):

Al éster etílico de ácido 3-amino-benzoico (**74**, 5,0 g, 0,030 mol) en cloruro de metileno (30,0 ml) se añadieron piridina (3,67 ml, 0,045 mol) y cloruro de propano–1–sulfonilo (3,75 ml, 33,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El compuesto deseado se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano para dar un sólido blanco (**75**, 6,0 g, 74,1 %).

25 Etapa 2 - Preparación de ácido 3-(propano–1–sulfonilamino)–benzoico (76):

Al éster etílico de ácido 3-(propano–1–sulfonilamino)–benzoico (**75**, 1,60 g, 5,90 mmol) en agua se añadió hidróxido de litio (1,0 g, 4,2 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto (**76**, 1,2 g, 84,5 %) como un sólido blanco. EM(ESI)[M–H]⁺ = 242,1.

30 Etapa 3 - Preparación de cloruro de 3-(propano–1–sulfonilamino)–benzoilo (77):

Una solución de ácido 3-(propano-1-sulfonilamino)–benzoico (**76**, 1,20 g, 4,93 mmol) en cloruro de tionilo se calentó a reflujo durante 3,0 horas. La evaporación del disolvente tiene compuesto **77** como un sólido blanco que se utilizó para la siguiente etapa.

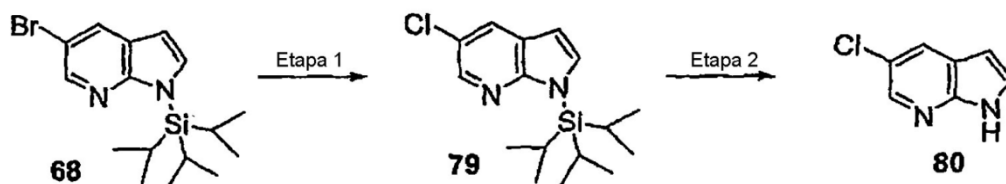
35 Etapa 4 – Preparación de [3-(–bromo–1H–pirrolo[2,3–b]piridin–3–carbonil)–fenil]–amida de ácido propano–1–sulfónico (P–1116):

A triclورو de aluminio (4,8 g, 36,0 mmol) en cloruro de metileno (70,0 ml), en atmósfera de nitrógeno, se añadió 5–bromo–1H–pirrolo[2,3–b]piridina (**67**, 797 mg, 4,04 mmol) disuelto en cloruro de metileno (5,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de la adición de cloruro de 3-(amino propano-1-sulfonil) benzoilo (**77**, 1,10 g, 4,20 mmol) disuelto en dicloruro de metileno (4,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30 % en hexano para dar un sólido blanco (**P–1116**, 300,0 mg). EM (ESI) [M–H]⁺ = 420,1, 422,1.

Ejemplo 9: Síntesis de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 80

El compuesto **80** se sintetizó en dos etapas a partir de 5-bromo-1-triisopropilsilil-7-azaindol **68** como se muestra en el Esquema 21.

Esquema 21

5 **Etapa 1 - Preparación de 5-cloro-1-triisopropilsilil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (79):**

A 5-bromo-1-triisopropilsilil-7-azaindol (**68**, 1,60 g, 4,53 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 6) en tetrahidrofurano (50,0 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno a -78 °C, se le añadió *tert*-butilitio (1,70 M en hexano, 6,12 ml). La reacción se agitó durante 1 hora, seguido de la adición de hexafluoroetano (1,29 g, 5,43 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto en bruto (**79**, 1,60 g).

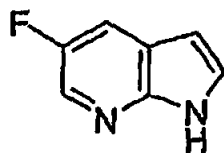
10 EM(ESI)[M+H]⁺ = 309,3.

Etapa 2 - Preparación de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (80):

A 5-cloro-1-triisopropilsilil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**79**, 1,40 g, 4,53 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió *tetra-n*-butilamonio (1,42 g, 5,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró y aisló por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 30 % para dar el compuesto (**80**, 0,40 g, 58 % en 2 etapas). EM(ESI)[M+H]⁺ = 153,1.

15

La 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **81**



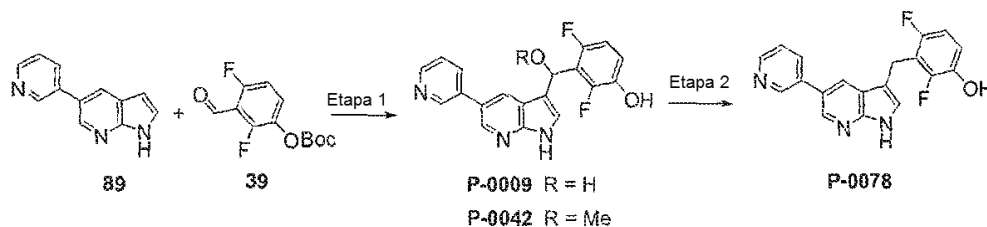
se preparó usando el protocolo del Esquema 21, sustituyendo hexafluoroetano con N-fluoro-N-(fenilsulfonyl) bencenosulfonamida en la Etapa 1. EM(ESI) [M+H]⁺ = 137,1.

20

Ejemplo 10: Síntesis de 2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenol P-0078 y compuestos relacionados

El compuesto *P-0078* se sintetizó en dos etapas a partir de 5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **89** como se muestra en el Esquema 24.

Esquema 24



25 **Etapa 1—Preparación de (2,4-difluoro-3-[hidroximetil-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenol (P-0027),**

Al éster de 2,4-fluoro-3-formil-fenilo de éster *tert*-butílico de ácido carbónico (39, 0,405 g, 15,7 mmol) en metanol (36 ml), en atmósfera de nitrógeno, se añadió 5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (89, 288,0 mg, 14,8 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 17) e hidróxido de potasio (145,0 mg, 25,9 mmol). La reacción se agitó a

30

temperatura ambiente durante la noche. Después, la reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. La mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 4 % de metanol en cloruro de metileno para proporcionar dos compuestos separados, un aceite incoloro (**P-0009**, 0,23 g, 44,1 %, EM (ESI) $[M+H]^+ = 354,1$), y un aceite incoloro (**P-0042**, 0,050 g, 9,2 %, EM (ESI) $[M+H]^+ = 367,1$).

Etapa 2—Preparación de (2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil)-fenol (P-0078):

A 2,4-difluoro-3-[hidroxi-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenol (**P-0009**, 34,0 mg, 0,096 mmol) en acetonitrilo (15 ml), se añadieron ácido trifluoroacético (1,0 ml, 13,0 mmol) y trietilsilano (2,0 ml, 12,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30 % en hexano para dar el compuesto (**P-0078**, 6,0 mg, 19 %). EM (ESI) $[M-H]^+ = 338,1$.

Compuestos adicionales se prepararon siguiendo el protocolo del Esquema 24, sustituyendo uno o ambos de éster de 2,4-fluoro-3-formil-fenilo de éster terc-butílico de ácido carbónico **39** con un aldehído apropiado y/o 5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **89** con un azaindol apropiado en la Etapa 1. Los azaindoles se adquirieron y se sintetizaron como se describe en los Ejemplos 6 y 17. Los aldehídos se prepararon como se describe en el Ejemplo 5 (hasta la etapa 2). Algunos compuestos se aislaron después de la Etapa 1, como derivados de hidroxi o de metoxi. Los compuestos siguientes se prepararon usando este procedimiento:

3-[(5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metoxi-metil]-2,4-difluoro-fenol (**P-0126**),

3-[(5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-hidroxi-metil]-2,4-difluoro-fenol (**P-1180**),

3-[(5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-2,4-difluoro-fenol (**P-0122**),

Éster bencílico de ácido {2,4-difluoro-3-[hidroxi-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-carbámico (**P-0095**),

Éster bencílico de ácido [2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-carbámico (**P-0396**),

Éster metílico de ácido {2,4-difluoro-3-[hidroxi-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3,3b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-carbámico (**P-0065**),

Éster metílico de ácido [2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-carbámico (**P-0257**),

{3-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metoxi-metil]-2,4-difluoro-fenilamida de ácido propano-2-sulfónico (**P-0356**),

3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-2-sulfónico (**P-0867**),

{2,4-difluoro-3-metoxi-(5-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-amida de ácido propano-2-sulfónico (**P-0947**),

{3-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-hidroxi-metil]-2,4-difluoro-fenil}amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-0188**),

3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-0910**),

{2,4-difluoro-3-hidroxi-(5-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-amida de ácido dimetilamino-1-sulfónico (**P-0944**),

3-(2-Fluoro-3-metoxi-bencil)-5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-0269**),

2[2,4-difluoro-3-(5-fenilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-0818**),

2[2,4-difluoro-3-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-0911**),

[2,4-difluoro-3-(5-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-0964**),

{2,4-difluoro-3-[5-(4-metil-piperidin-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-0984**),

Éster terc-butílico de ácido 3-[(5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-hidroxi-metil]-2,4-difluoro-fenil}-carbámico (**P-0318**),

5 Éster metílico de ácido 3-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-hidroxi-metil]-2,4-difluoro-fenil}-carbámico

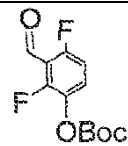
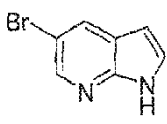
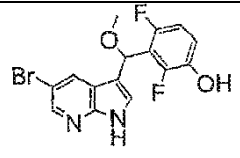
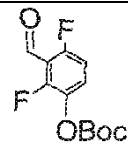
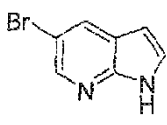
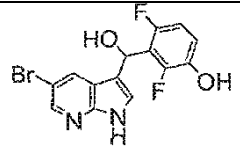
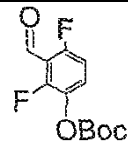
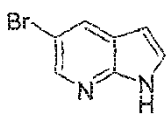
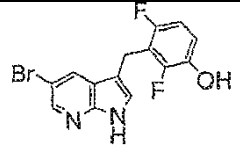
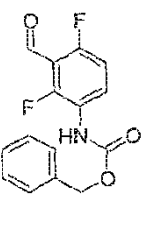
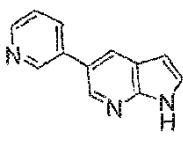
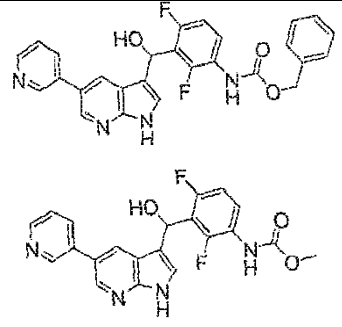
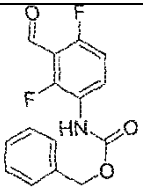
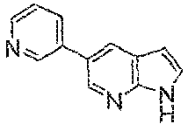
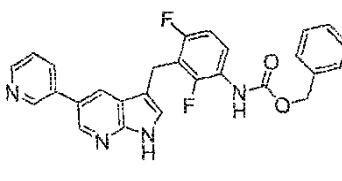
Éster metílico de ácido {2,4-difluoro-3-[hidroxi-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-carbámico, y

Éster metílico de ácido {2,4-difluoro-3-[hidroxi-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-carbámico,

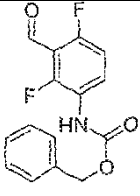
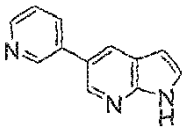
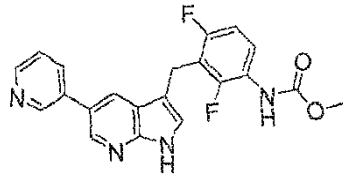
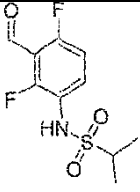
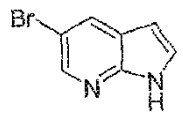
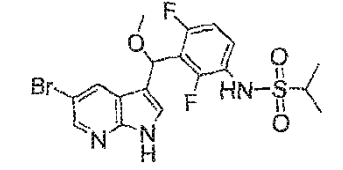
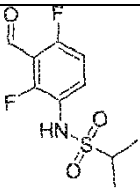
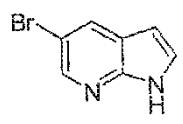
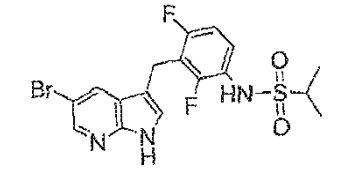
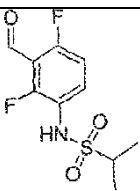
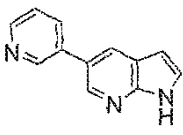
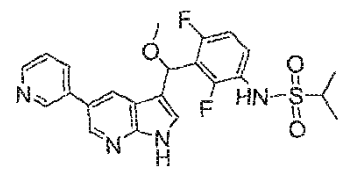
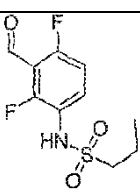
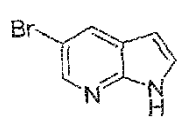
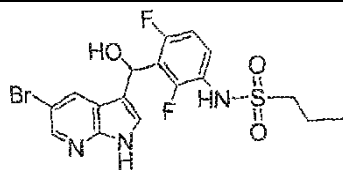
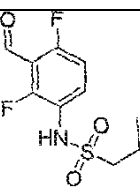
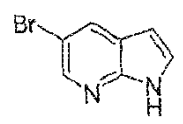
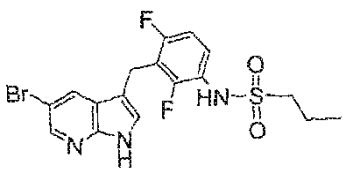
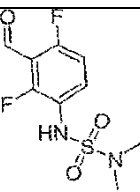
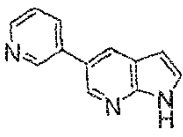
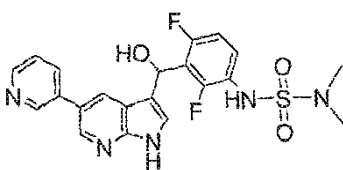
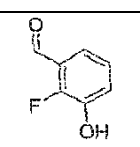
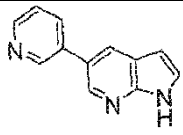
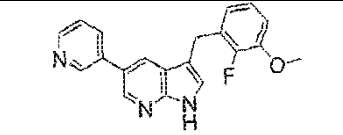
5-bromo-3-((2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-1474**), y

10 5-bromo-3-(2-fluoro-3-metoxi-bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-0535**).

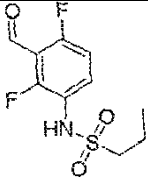
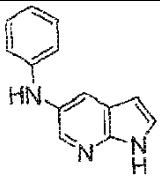
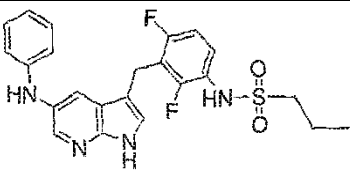
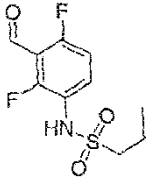
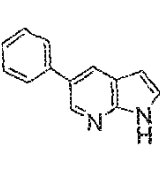
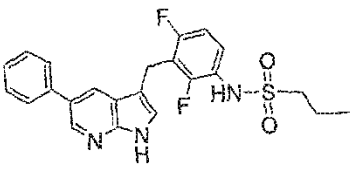
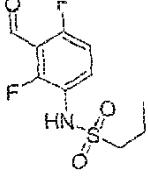
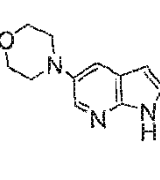
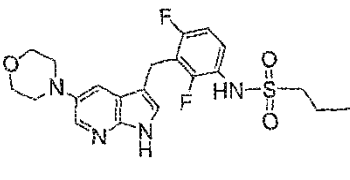
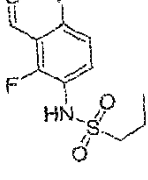
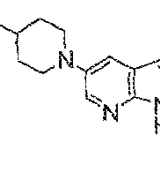
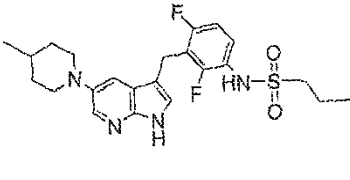
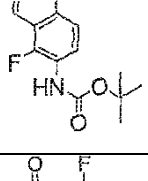
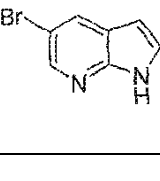
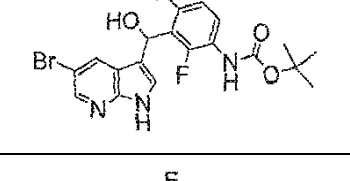
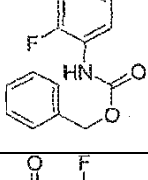
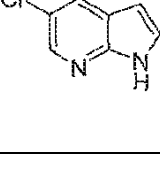
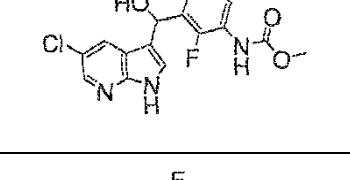
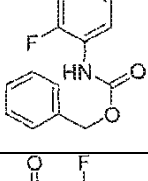
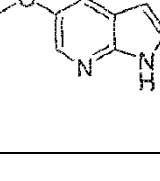
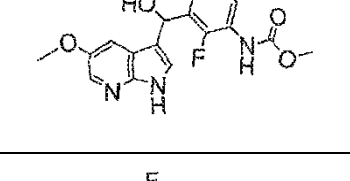
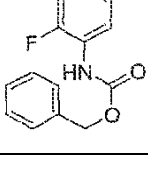
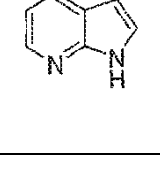
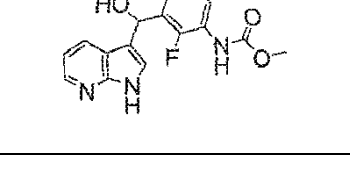
La tabla siguiente indica el aldehído (columna 2) y el azaindol (columna 3) usados para obtener el compuesto objetivo (columna 4). La columna 1 proporciona el número del compuesto y la columna 5 la masa observada. Los compuestos aislados tras la Etapa 1 del Esquema 24 se señalan como tal en la columna 1.

	Aldehído	Azaindol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0126 Etapa 1				369,1 371,1
P-1180 Etapa 1				353,0 355,0
P-0122				339,0 341,0
P-0095 P-0065 Etapa 1 *				
P-0396				471,2

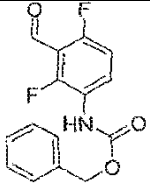
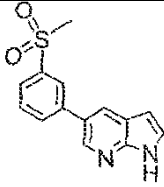
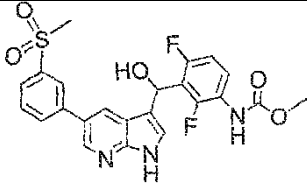
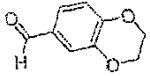
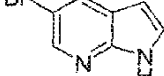
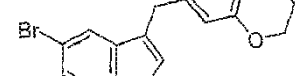
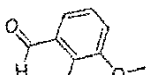
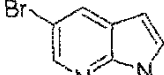
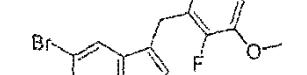
(continuación)

	Aldehído	Azaíndol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0257				395,1
P-0356 Etapa 1				474,1 476,1
P-0867				460,2
P-0947 Etapa 1				459,2
P-0188 Etapa 1				460 462
P-0910				444,1 446,1
P-0944 Etapa 1				460,2
P-0269				334,2

(continuación)

	Aldehído	Azaindol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0818				457,1
P-0911				442,2
P-0964				449,3 [M-H] ⁻
P-0984				463,3
P-0318 Etapa 1				454,1 456,1
Etapa 1 aislada				
Etapa 1 aislada				
Etapa 1 aislada				

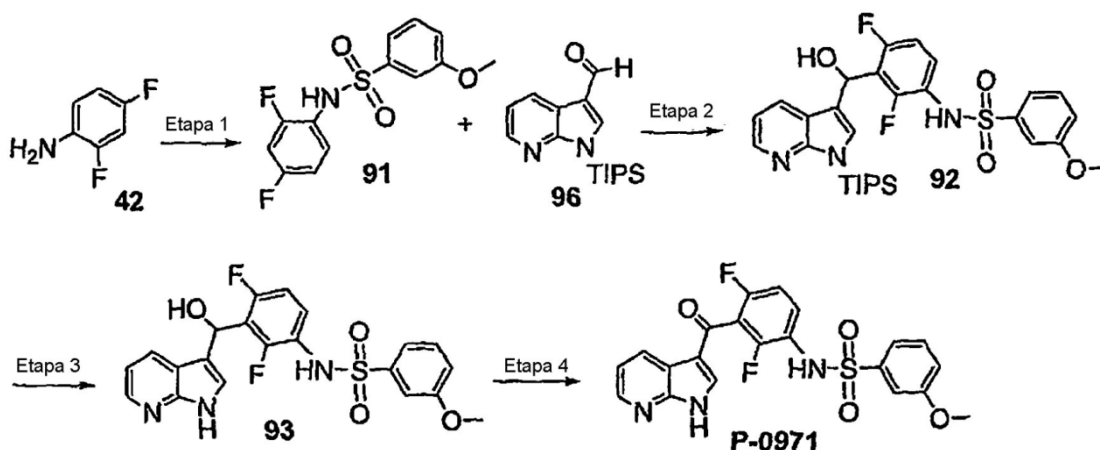
(continuación)

	Aldehído	Azaíndol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
Etapa 1 aislada				
P-1474				345,1 347,1
P-0535				335,1 337,1
* P-0095 y P-0065 se produjeron en la Etapa 1 y se aislaron de la mezcla. Se llevaron hasta la etapa 2 para proporcionar P-0396 y P-0257, respectivamente.				

Ejemplo 11: Síntesis de N-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil) fenil]-3-metoxibencenosulfonamida P-0971.

- 5 El compuesto **P-0971** se sintetizó en cuatro etapas a partir de 2,4-difluorofenilamina **42** como se muestra en el Esquema 26.

Esquema 26



Etapa 1 - Preparación de N-(2,4-difluoro-fenil)-3-metoxi-bencenosulfonamida (91):

- 10 A 2,4-difluoro-fenilamina (**42**, 0,44 ml, 4,4 mmol) en cloruro de metileno (10,0 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron piridina (1,00 ml, 12,4 mmol) y cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo (1,00 g, 4,84 mmol). Después de 12 horas, la reacción se vertió en HCl 1 M frío y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 20 % para dar un sólido amarillo claro (**91**, 0,90 g, 69 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 300.

- 15 **Etapa 2 - Preparación de N-[2,4-difluoro-3-[hidroxi-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil]-3-**

metoxibencenosulfonamida (92):

A N-(2,4-difluoro-fenil)-3-metoxi-bencenosulfonamida (**91**, 0,148 g, 0,494 mmol) en tetrahidrofurano (10,0 ml) enfriada en una bañõ de acetona/hielo seco a -78 °C, bajo una atmõsfera de nitrõgeno, se le añaðiõ diisopropilamida de litio (0,85 M en tetrahidrofurano, 1,45 ml, 1,23 mmol) gota a gota. Después de 30 minutos, 1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehido (**96**, 0,15 g, 0,500 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 12) se añaðiõ en tetrahidrofurano (2,0 ml) a la reacciõn gota a gota. Después se agitó la reacciõn durante 1 hora a -78 °C y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La reacciõn se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 40 % para dar un sólido amarillo claro (**92**, 0,080 g, 26,8 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 602.

Etapa 3 - Preparaciõn de N-{2,4-difluoro-3-[hidroxi-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-3-metoxibencenosulfonamida (93):

A N-{2,4-difluoro-3-[hidroxi-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-3-metoxi-bencenosulfonamida (**92**, 0,075 g, 0,12 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml), se le añaðiõ fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,039 g, 0,15 mmol). La reacciõn se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacciõn se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano al 3 % para dar un sólido amarillo claro (**93**, 0,030 g, 55 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 446.

Etapa 4 - Preparaciõn de N-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)fenil]-3-metoxibencenosulfonamida (P-0971):

A N-[2,4-difluoro-3-[hidroxi-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil]-fenil]-3-metoxibencenosulfonamida (**93**, 0,02 g, 0,05 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml) se le añaðiõ peryodinano de Dess-Martin (0,02 g, 0,015 mmol) bajo una atmõsfera de nitrõgeno. La reacciõn se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La reacciõn se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano al 3 % para dar un sólido amarillo claro (**P-0971**, 0,010 g, 50 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 444.

Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 26, reemplazando cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo con el cloruro de sulfonilo apropiado en la Etapa 1. Los siguientes compuestos se fabricaron siguiendo este procedimiento:

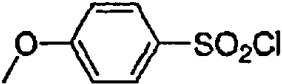
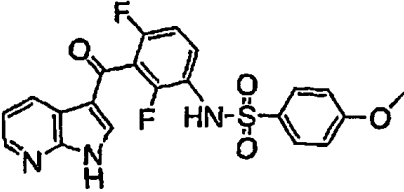
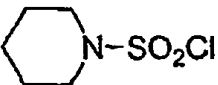
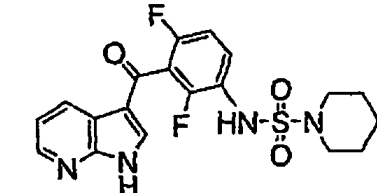
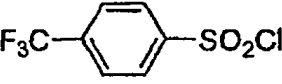
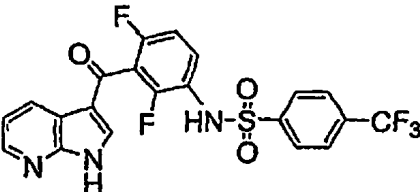
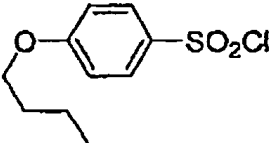
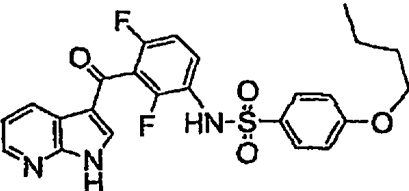
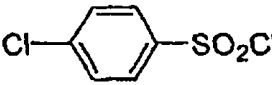
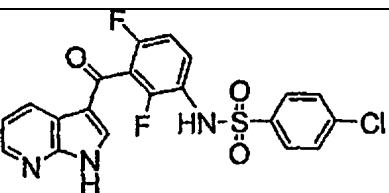
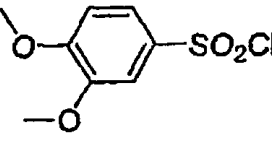
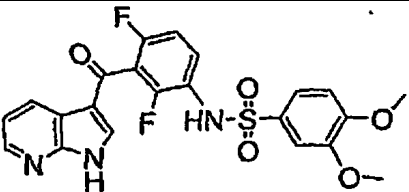
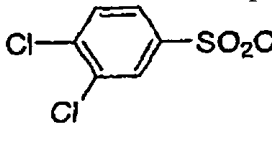
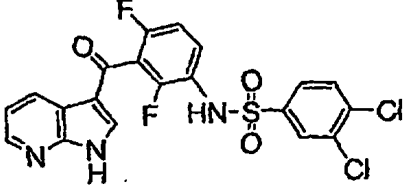
- 30 N-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-2,5-dimetoxibencenosulfonamida (**P-1131**),
 N-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-4-metoxibencenosulfonamida (**P-0958**),
 [2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido piperidin-1-sulfónico (**P-0952**),
 N-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida (**P-0931**),
 4-butoxi-N-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (**P-1006**),
 35 4-cloro-N-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (**P-0937**),
 N-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-3,4-dimetoxibencenosulfonamida (**P-1090**), y
 3,4-dicloro-N-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (**P-1015**).

La tabla siguiente indica el cloruro de sulfonilo (columna 2) usado para obtener el compuesto objetivo (columna 3). La columna 1 proporciona el número del compuesto y la columna 4 la masa observada.

	Cloruro de sulfonilo	Compuesto	EM(ESI)[M+H] ⁺ observada
P-1131			474,2

40

(continuación)

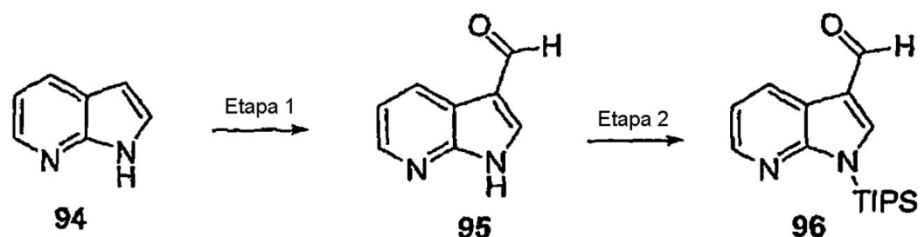
	Cloruro de sulfonilo	Compuesto	EM(ESI)[M+H] ⁺ observada
P-0958			444,2
P-0952	* 		421,2
P-0931			482,2
P-1006			486,2
P-0937			446,1 [M-H] ⁺
P-1090			474,2
P-1015			480,0 482,1 [M-H] ⁺

Cloruro de piperidin-1-sulfonilo preparado a partir de cloruro de sulfuro y piperidina en acetonitrilo, sometido a reflujo durante 8 horas, concentrado y usado sin purificación adicional

Ejemplo 12: Síntesis de 1-trisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehído 96.

El compuesto **96** se sintetizó en dos etapas a partir de 7-azaindol **94** como se describe en el Esquema 27.

Esquema 27

*Etapa 1 - Preparación de 1H-pirroló [2,3-b piridin-3-carbaldehído (95):*

A 1H-pirroló[2,3-b]piridina (**94**, 16,0 g, 135 mmol) en agua (110 ml), se le añadieron hexametilentetramina (26,0 g, 185 mmol) y ácido acético (55,0 ml, 967 mmol). La reacción se sometió a reflujo durante 12 horas. Se le añadió agua (329 ml) y la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se filtró y se lavó con agua para dar el compuesto (**95**, 15,0 g, 76 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 147.

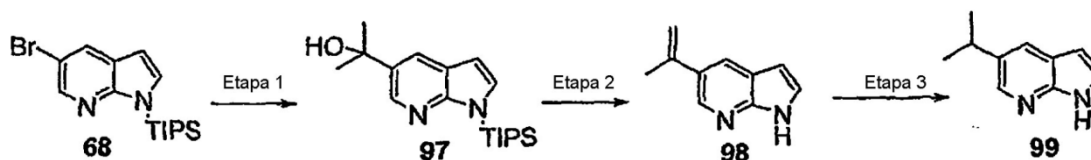
Etapa 2 - Preparación de 1-triisopropilsilanil-1H-pirroló [2,3-b]piridin-3-carbaldehído (96):

A 1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-carbaldehído (**95**, 4,05 g, 27,71 mmol) en tetrahidrofurano (30,0 ml) se le añadieron hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 1,5 g, 38 mmol) y cloruro de triisopropilsililo (8,0 ml, 38 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 10 % para dar el compuesto (**96**, 3,0 g, 36 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 303.

Ejemplo 13: Síntesis de 5-isopropil-1H-pirroló[2,3-b]piridina 99.

El compuesto **98** se sintetizó en tres etapas a partir de 5-bromo-1-triisopropilsilanil-1H-pirroló[2,3-b]piridina **68** descritas en el Esquema 28.

Esquema 28

*Etapa 1 - Preparación de 2-(1-triisopropilsilanil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-propan-2-ol (97):*

A 5-bromo-1-triisopropilsilanil-1H-pirroló[2,3-b]piridina (**68**, 2,0 g, 5,66 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 6) en tetrahidrofurano (20,0 ml), enfriada en un baño de acetona/hielo seco a -78 °C, bajo una atmósfera de nitrógeno, se le añadió terc-butilitio (1,7 M en tetrahidrofurano, 7,3 ml, 12 mmol) gota a gota. Después de 20 minutos, se añadió acetona (0,830 ml, 11 mmol) gota a gota a la reacción. Se agitó la reacción durante 30 minutos a -78 °C y después se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 10 % para dar el compuesto (**97**, 1,30 g, 69 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 333.

Etapa 2 - Preparación de 5-isopropenil-1H-pirroló[2,3-b]piridina (98):

A 2-(1-triisopropilsilanil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-propan-2-ol (**97**, 0,500 g, 1,5 mmol) en acetonitrilo (10,0 ml) se le añadieron trietilsilano (1,00 ml, 6,3 mmol) y ácido trifluoroacético (0,50 ml, 6,5 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 50 % para dar el compuesto (**98**, 0,200 g, 84 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 159.

Etapa 3 - Preparación de 5-isopropil-1H-pirroló[2,3-b]piridina (99):

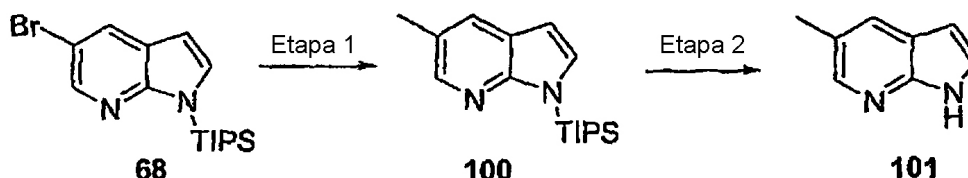
A 5-isopropenil-1H-pirroló[2,3-b]piridina (**98**, 0,080 g, 0,501 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 ml) se le añadió hidróxido

de paladio sobre carbono al 20 % (5,0 mg). La reacción se agitó bajo hidrógeno a $2,7 \cdot 10^5$ Pa (40 psi) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y concentró para dar el compuesto (99, 0,078 g, 96 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 161.

Ejemplo 14: Síntesis de 5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 101.

- 5 El compuesto **101** se sintetizó en dos etapas a partir de 5-bromo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **68** descritas en el Esquema 29.

Esquema 29



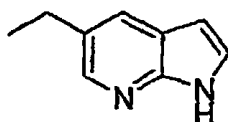
Etapa 1 - Preparación de 5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (100):

- 10 A PdCl₂(dppf) (0,04 g, 0,05 mmol) en tolueno (10,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadieron 5-bromo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**68**, 0,3 g, 0,8 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 6, 1,0 ml en tolueno) y bromuro de metilmagnesio (1,0 M en tetrahidrofurano, 3,0 ml, 3,0 mmol). Se agitó la reacción a 90 °C durante 2 horas y después se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La reacción se vertió en ácido cítrico (0,1 M en agua) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 50 % para dar el compuesto (**100**, 0,16 g, 60,0 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 289,4.

Etapa 2 - Preparación de 5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (101):

- 20 A 5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**100**, 0,160 g, 0,55 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml) se le añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,145 g, 0,55 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano al 3 % para proporcionar un sólido amarillo claro (**101**, 0,07 g, 95 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 133,2.

La 5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

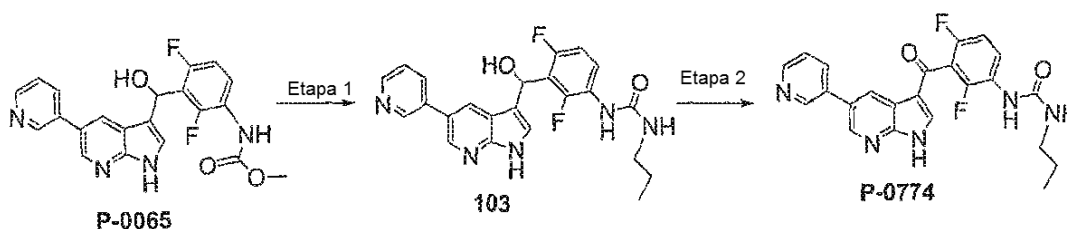


- 25 se preparó siguiendo el protocolo del Esquema 29, sustituyendo bromuro de metilmagnesio con bromuro de etilmagnesio en la Etapa 1.

Ejemplo 15: Síntesis de 1-[2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-3-propil-urea P-0774 y compuestos relacionados.

- 30 El compuesto **P-0774** se sintetizó en dos etapas a partir de éster metílico de ácido {2,4-difluoro-3-[hidroxi-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-carbámico **P-0095** descrito en el esquema 30.

Esquema 30



Etapa 1—Preparación de 1-{2,4-difluoro-3-[hidroxi-(5-piridin-3-il-1H-pirroló[2-b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-3-propil-urea (103):

Al éster metílico de ácido {2,4-difluoro-3-[hidroxi-(5-piridin-3-il-1H-pirroló[2,3b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-carbámico (**P-0065**, 30,0 mg, 0,07 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 10) se añadió 1-propanamina (2,0 ml, 20 mmol) y la reacción se calentó a 120 °C durante 20 minutos en un instrumento de microondas CEM Discover. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 5 % en cloruro de metileno para dar el compuesto (**103**, 20,0 mg, 60 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 438,51.

10 *Etapa 2- Preparación de 1-[2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-3-propil-urea P-0774):*

A 1-{2,4-difluoro-3-[hidroxi-(5-piridin-3-il-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-3-propil-urea (**103**, 20,0 mg, 0,04 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió peryodiano de Dess-Martin (23,0 mg, 0,055 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 10 minutos. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 1 % en diclorometano para dar el compuesto (**P-0774**, 6,0 mg, 30 %). EM (ES1)[M+H]⁺ = 436,5.

Compuestos adicionales se prepararon siguiendo el protocolo del Esquema 30, sustituyendo 1-propanamina con una amina apropiada y sustituyendo opcionalmente el éster metílico de ácido {2,4-difluoro-3-[hidroxi-(5-piridin-3-il-1H-pirroló[2,3b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-carbámico **P-0065** con un éster metílico de ácido carbámico apropiado (véase el Ejemplo 10) en la etapa 1. Los siguientes compuestos se preparan siguiendo este procedimiento:

1-sec-butil-3-[2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-urea (**P-1289**),

1-ciclopentil-3-[2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-urea (**P-1317**),

1-butil-3-[2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-urea (**P-1318**),

1-butil-3-[2,4-difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-urea (**P-1567**),

25 1-[3-(5-cloro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-3-(2-morfolin-4-il-etil)-urea (**P-1580**),

1-butil-3-[3-(5-cloro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-urea (**P-1586**),

[3-(5-cloro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluorofenil]-amida de ácido morfolin-4-carboxílico (**P-1606**),

1-butil-3-[3-(5-cloro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-1-metilurea (**P-1612**),

30 1-butil-3-[2,4-difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-1-metil-urea (**P-1884**),

[2,4-difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida de ácido morfolin-4-carboxílico (**P-1894**),

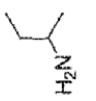
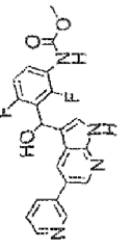
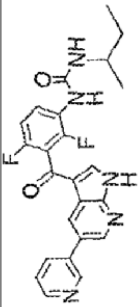

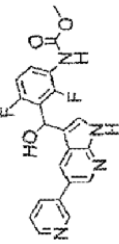
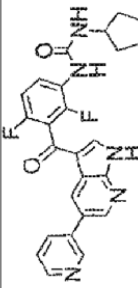

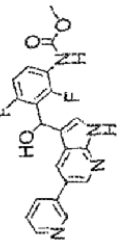
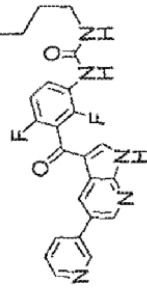

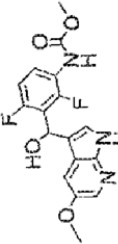
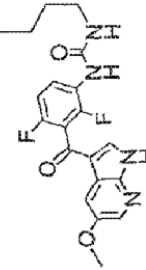
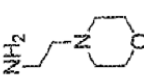
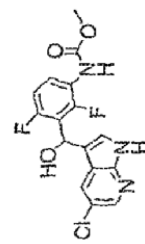
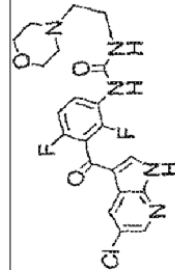

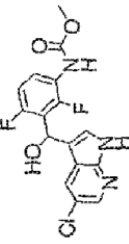
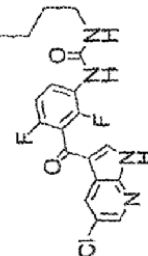
1-butil-3-[2,4-difluoro-3-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-1-etil-urea (**P-1983**),

1-butil-3-[2,4-difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-1-etil-urea (**P-1994**), y


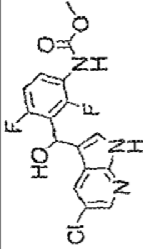
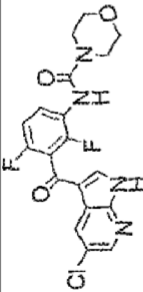

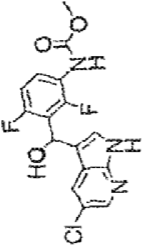
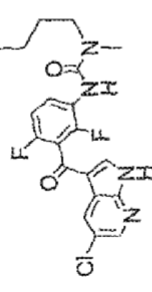
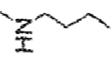
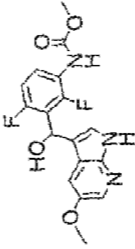
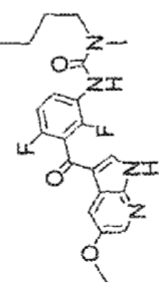

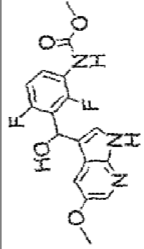
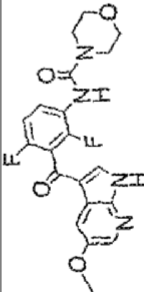
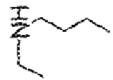
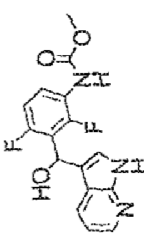
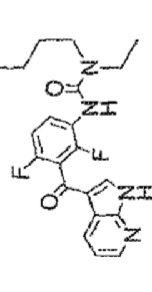
35 [2,4-difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida de ácido 3-dietilamino-pirrolidin-1-carboxílico (**P-2015**).

La tabla siguiente indica la amina (columna 2) y el éster metílico de ácido carbámico (columna 3) usados para obtener los compuestos objetivo (columna 4). La columna 1 proporciona el número de compuesto y la columna 5 la masa observada.

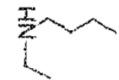
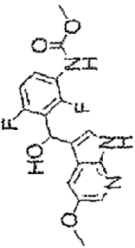
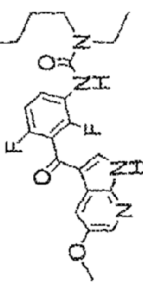
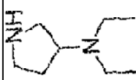
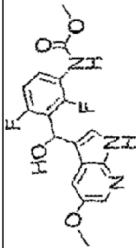
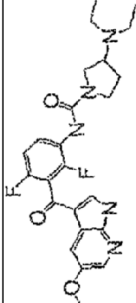
40

	Amina	Éster metílico de ácido carbámico	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1289				450,4
P-1317				462,4
P-1318				450,5
P-1567				403,2
P-1580				464,3
P-1586				407,3

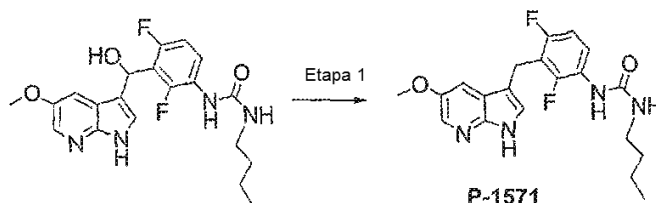
(continuación)

	Amina	Éster metílico de ácido carbámico	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1606				421,1
P-1612				421,3
P-1884				417,4
P-1894				417,4
P-1983				401,4

(continuación)

	Amina	Éster metílico de ácido carbámico	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1994				431,4
P-2015				472,4

El producto intermedio de la Etapa I del Esquema 30 se puede hacer reaccionar de forma alternativa en condiciones reductoras para proporcionar compuestos análogos en los que el enlazador carbonilo de la posición 3 del azaindol al anillo de fenilo es metileno. El producto de la Etapa 1 es una mezcla del enlazador hidroxilo y metoxi metilo de la posición 3, que puede llevarse a través de la etapa de reducción como la mezcla o puede aislarse como el hidroxilo o metoxi para su uso en esta reacción. Esta reducción se ejemplifica de la siguiente manera usando el producto de la Etapa 1 en la preparación de **P-1567** para preparar 1-butil-3-[2,4-difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-urea **P-1571**.



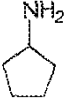
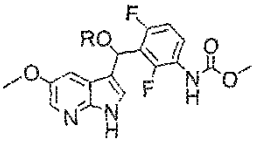
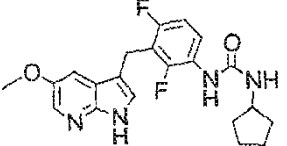
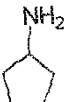
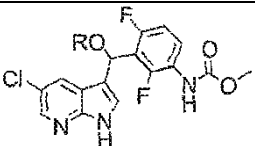
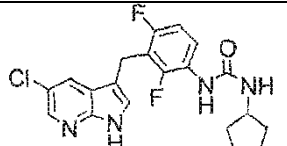

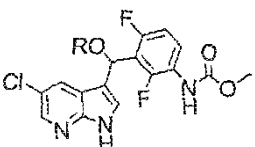
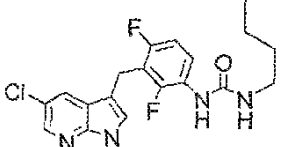
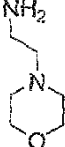
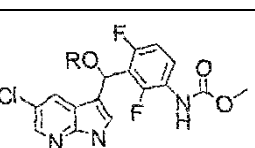
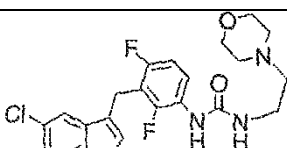
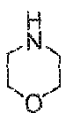
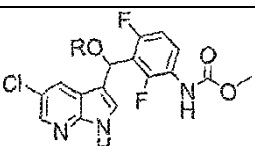
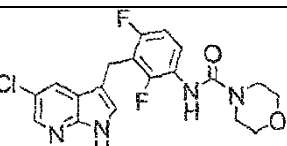

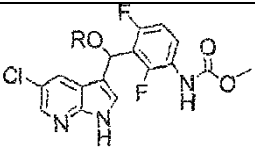
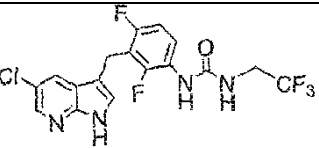
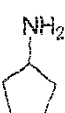
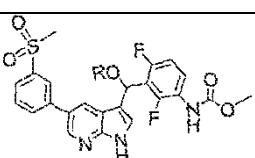
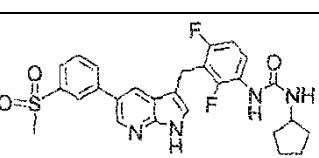
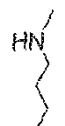
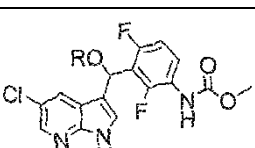
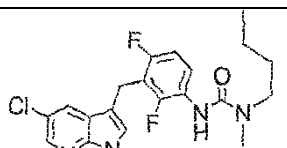
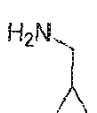
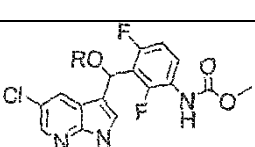
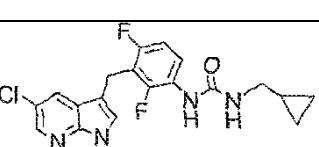
Etapa 1 - Preparación de 1-butil-3-[2,4-difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-urea (P-1571):

Una mezcla de 1-butil-3-[2,4-difluoro-3-[hidroxi-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil]-urea (41 mg, 0,00081 mol, aislado de la Etapa 1 del Esquema 30), trietilsilano (2 ml, 0,01 mol) y ácido trifluoroacético (1 ml, 0,01 mol) en 20 ml de acetonitrilo se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo y solución de bicarbonato sódico. La capa orgánica se recogió y se secó sobre MSO₄. Se obtuvo un compuesto sólido de color blanquecino después de la cromatografía. (**P-1571**, 18 mg, 57 %). EM (ESI) [M-H]⁺ = 389,2.


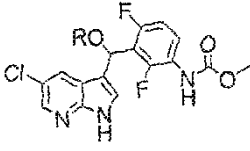
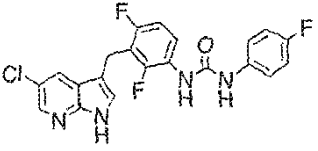
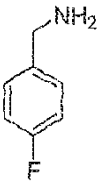
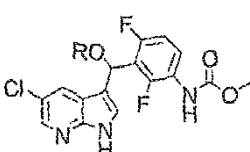
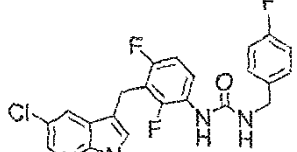
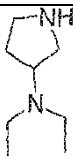
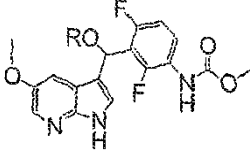
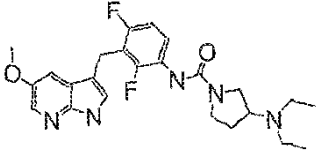
Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo de la Etapa 1 del Esquema 30, seguida de la etapa de reducción anterior como en la etapa 2, en la que el producto del Esquema 30, etapa 1 se puede aislar como el derivado hidroxilo o metoxi, o se utiliza como la mezcla, sustituyendo la 1-propanamina con una amina apropiada y el éster metílico de ácido {2,4-difluoro-3-[hidroxi-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-carbámico P-0065 de ácido con un éster metílico de ácido carbámico apropiado (véase el Ejemplo 10) en la etapa 1. Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo este procedimiento:

- 1-ciclopentil-3-[2,4-difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-urea (**P-1572**),
- 1-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,4-difluoro-fenil]-3-ciclopentil-urea (**P-1575**),
- 1-butil-3-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,4-difluoro-fenil]-urea (**P-1587**),
- 1-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,4-difluoro-fenil]-3-(2-morfolin-4-il-etil)-urea (**P-1594**),
- [3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,4-difluorofenil]-amida de ácido morfolin-4-carboxílico (**P-1595**),
- 1-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,4-difluoro-fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea (**P-1601**),
- 1-ciclopentil-3-[2,4-difluoro-3-(5-metanosulfonil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-fenil]-urea (**P-1615**),
- 1-butil-3-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,4-difluoro-fenil]-1-metilurea (**P-1625**),
- 1-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,4-difluoro-fenil]-3-ciclopropilmetil-urea (**P-1652**),
- 1-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,4-difluoro-fenil]-3-(4-fluorofenil)-urea (**P-1657**),
- 1-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,4-difluoro-fenil]-3-(4-fluoro-bencil)-urea (**P-1654**),
- [2,4-difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-amida de ácido 3-dietilamino-pirrolidin-1-carboxílico (**P-2014**),

La tabla siguiente indica la amina (columna 2) y el éster metílico de ácido carbámico (columna 3) usados para obtener el compuesto objetivo (columna 4).. Para el éster metílico del ácido carbámico, R puede ser H o CH₃, en el que el compuesto era o bien una mezcla de los dos, o cualquiera de los compuestos aislados, en los que R es H o R es CH₃. La columna 1 proporciona el número de compuesto y la columna 5 la masa observada.

	Amina	Éster metílico de ácido carbámico	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1572				401,2
P-1575				405,2
P-1587				393,3
P-1594				450,3
P-1595				407,2
P-1601				419,2
P-1615				525,2
P-1625				407,3
P-1652				391,2

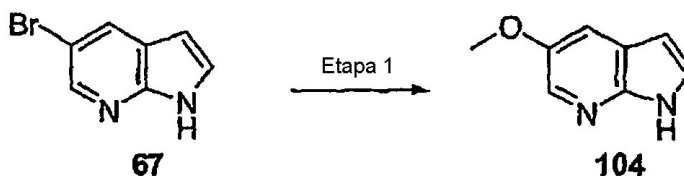
(continuación)

	Amina	Éster metílico de ácido carbámico	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1657				461,2
P-1654				445,2
P-2014				458,4

Ejemplo 16: Síntesis de 5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 104 y compuestos relacionados.

5 El compuesto **104** se sintetizó en una etapa a partir de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **67** como se describe en el Esquema 31.

Esquema 31

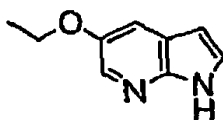
*Etapa 1 - Preparación de 5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (104):*

10 A 5-bromo-7-azaindol (**67**, 500,0 mg, 2,53 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se le añadieron yoduro de cobre (I) (966 mg, 5,08 mmol) y metóxido sódico en metanol (3 M, 5 ml). La reacción se agitó durante la noche a 120 °C bajo una atmósfera de argón. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 20 % para dar un sólido blanco (**104**, 140 mg, 28 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 149,1. En un procedimiento alternativo, 2,3 g (11,7 mmol) de 5-bromo-7-azaindol (**67**, 2,3 g, 11,7 mmol) se disolvieron en 75 ml de N,N-dimetilformamida y 50 ml de metanol (50 ml), añadiendo metóxido de sodio

15 (32 g, 0,6 mol) y bromuro de cobre (I) (3,2 g, 22,4 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante tres horas a 100 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se vertió en una solución de cloruro de amonio:hidróxido de amonio (4:1). La fase orgánica se extrajo con cloruro de amonio:hidróxido de amonio (4:1), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto deseado se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexanos del 30 % al

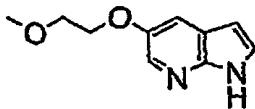
20 70 % para proporcionar un sólido amarillo (**104**, 0,27 g, 15,6 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 149,2.

La 5-etoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **506**



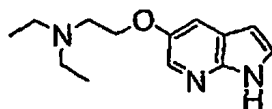
se preparó usando el protocolo del Esquema 31, sustituyendo metanol con etanol y metóxido de sodio con etóxido de sodio.

La 5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **507**



5 se preparó usando el protocolo del Esquema 31, sustituyendo metanol con 2-metoxi-etanol y metóxido de sodio con 2-metoxi-etóxido de sodio (preparado a partir de 2-metoxi-etanol hidruro de sodio). EM(ESI) $[M+H]^+$ = 193,3.

La dietil-[2(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-etil]-amina **508**

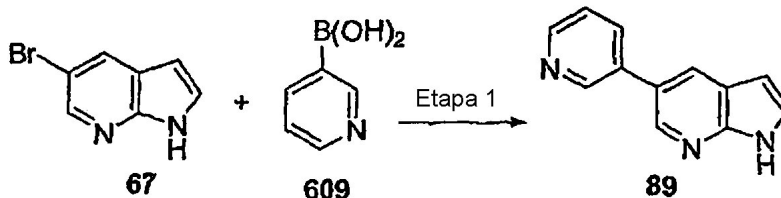


10 se preparó usando el protocolo del Esquema 31, sustituyendo metanol con 2-dietilamino-etanol y metóxido de sodio con 2-dietilamino-etóxido de sodio (preparado a partir de 2,2-dietilamino-etanol e hidruro de sodio). EM(ESI) $[M+H]^+$ = 234,5.

Ejemplo 17: Síntesis de 5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **89**.

La 5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **89** se sintetizó en una etapa a partir de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **67** como se describe en el Esquema 32.

Esquema 32



15

Etapa 1 - Preparación de 5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**89**):

15 A 5-bromo-7-azaindol (**67**, 1,00 g, 5,08 mmol) en agua (13,0 ml) y acetonitrilo (36 ml) se le añadieron ácido piridin-3-borónico (**609**, 1,0 g, 8,1 mmol), carbonato potásico (1,79 g, 0,0130 mol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (50,0 mg, 0,043 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 170 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 25 % para proporcionar un sólido amarillo claro (**89**, 820 mg, 82 %). EM(ESI) $[M+H]^+$ = 196,1.

20

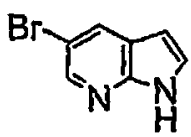
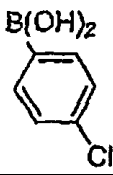
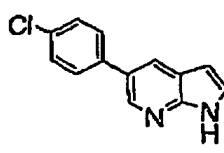
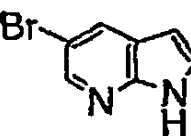
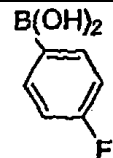
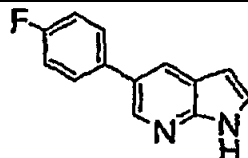
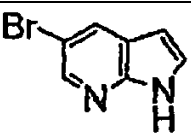
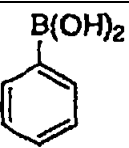
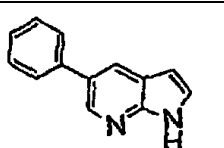
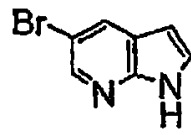
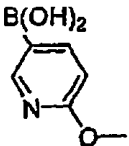
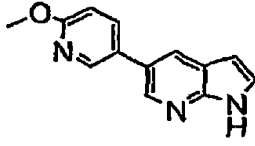
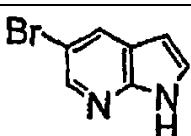
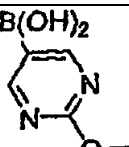
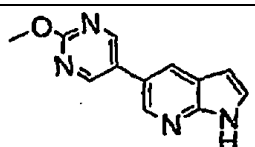
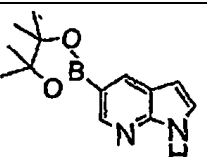
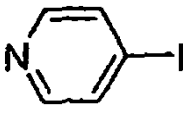
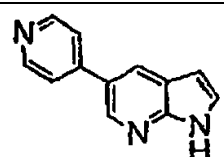
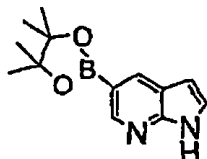
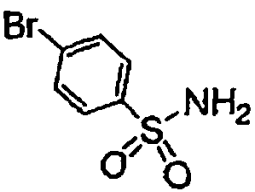
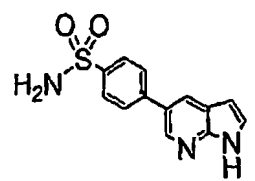
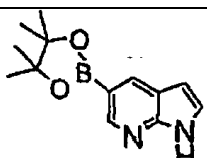
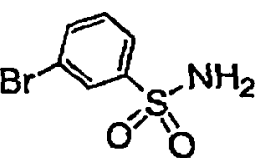
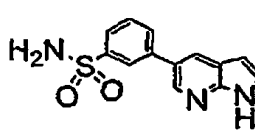
25 Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 32 sustituyendo el ácido piridin-3-borónico con un ácido borónico apropiado o sustituyendo el 5-bromo-7-azaindol con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina y haciéndolos reaccionar con un haluro de arilo o heteroarilo adecuado (es decir, acoplándolos con el éster del ácido borónico en el azaindol y el haluro en el grupo que se va a acoplar a la posición 5 del azaindol). Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo este procedimiento:

30

- 5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**514**),
- 5-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**605**),
- 5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina,
- 5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina,
- 5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina,
- 5-piridin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina,

- 4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-bencenosulfonamida,
 3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-bencenosulfonamida,
 5-pirimidin-5-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina,
 5-(3-metanosulfonyl-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-0173**), y
 5
 3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-benzamida (**P-1622**).

La tabla siguiente indica 5-bromo-7-azaindol o 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina como material de partida (columna 1) y el reactivo adecuado para acoplarlo a posición 5 del azaindol (columna 2) para obtener el compuesto resultante (columna 3), con la masa observada dada en la columna 4.

Azaindol de partida	Reactivo acoplado a la posición 5	Compuesto	EM(ESI)[M+H] ⁺ observada
			229,1
			213,1
			195,2
			226,2
			227,2
			196,2
			274,1
			274,1

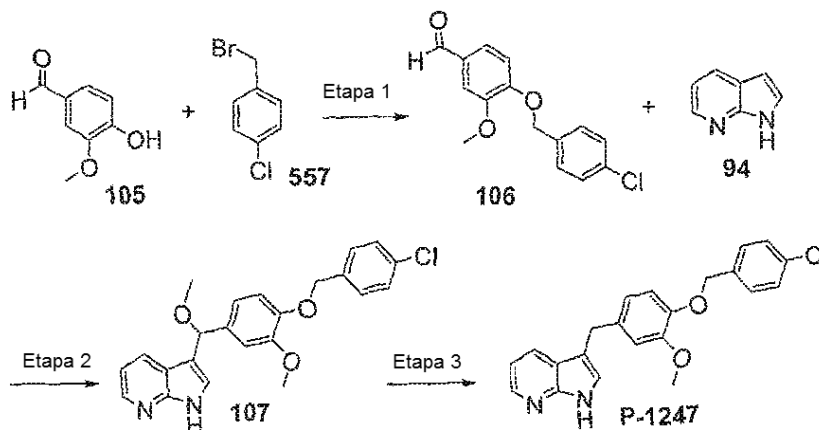
(continuación)

Azaíndol de partida	Reactivo acoplado a la posición 5	Compuesto	EM(ESI)[M+H] ⁺ observada
			197,2
			273,1
			238,2

Ejemplo 18: Síntesis de 3-(4-(4-clorobenciloxi)-3-metoxibencil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridina) (P-1247).

El compuesto **P-1247** se sintetizó en tres etapas a partir de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído **105** como se muestra en el Esquema 33.

5

Esquema 33**Etapla 1 - Preparación de 4-(4-clorobenciloxi)-3-metoxibenzaldehído (106):**

10 A 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (**105**, 600,0 mg, 3,94 mmol) y bromuro de 4-clorobencilo (**557**, 1,20 g, 5,84 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se añadió carbonato potásico (0,390 g, 2,82 mmol). La reacción se sometió a microondas de 300 vatios, 120 °C durante 10 minutos. La reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y los volátiles se eliminaron por evaporación. El compuesto deseado se purificó mediante recristalización a partir de hexanos para proporcionar **106** (1,01 g, 93 %). EM (ESI) [M-H]⁺ = 275,1.

15 Etapla 2 - Preparación de 3-((4-(4-clorobenciloxi)-3-metoxifenil)(metoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (107):

20 A 1H-Pirrolo[2,3-b]piridínico (**94**, 0,235 g, 1,99 mmol) y 4-(4-clorobenciloxi)-3-metoxibenzaldehído (**106**, 0,500 g, 1,81 mmol) se añadieron 5 ml de metanol, seguido de la adición de hidróxido de potasio sólido (0,203 g, 3,61 mmol). La reacción se dejó agitar durante 18 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y los volátiles se eliminaron para dar un sólido que se suspendió en acetato de etilo caliente. La suspensión se dejó enfriar y el sólido se recogió mediante filtración al vacío para proporcionar **107** (548 mg, 74 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 409,4.

Etapa 3 – Preparación de 3-(4-(4-clorobenciloxi)-3-metoxibencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (P-1247):

A 3-((4-(4-chlorobenciloxi)-3-metoxifenil)(metoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**107**, 0,548 g, 1,34 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,7 ml, 2,21 mmol) y trietilsilano (3,47 ml, 2,17 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante 15 horas. Los volátiles se eliminaron y el compuesto deseado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 % a 60 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar un sólido blanco (**P-1247**, 505 mg, 99 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 379,4.

Se prepararon compuestos adicionales utilizando el protocolo del Esquema 33, etapas 2 y 3, sustituyendo 4-(4-chlorobenciloxi)-3-metoxibenzaldehído **106** con un aldehído apropiado (preparado como se describe en el Ejemplo 34), y sustituyendo opcionalmente la 1H-Pirrol[2,3-b]piridina **94** con un 7-azaindol sustituido adecuado (véase el Ejemplo 9 o el Ejemplo 16) en la etapa 2. Los compuestos siguientes se prepararon siguiendo este procedimiento:

3-[3-Metoxi-4-(4-trifluorometil-benciloxi)-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1721**),

3-[3-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-benciloxi)-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1797**),

3-[3-Metoxi-4-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1821**),

3-[4-(4-Cloro-benciloxi)-2-fluoro-5-metoxi-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1844**),

3-[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-benciloxi)-3-metoxi-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1849**),

3-[4-(4-cloro-4-trifluorometil-benciloxi)-3-metoxi-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1851**),

2-[2-Metoxi-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenoximetil]-1H-benzoimidazol (**P-1870**),

3-[4-(4-Cloro-2-fluoro-benciloxi)-2-fluoro-5-metoxi-bencil]-5-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1885**),

3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-3-metoxi-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1886**),

3-[4-(4-cloro-benciloxi)-3-fluoro-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1896**),

2-[2-fluoro-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenoximetil]-1H-benzoimidazol (**P-1899**),

3-(4-Benciloxi-2,5-difluoro-bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1901**),

5-Cloro-3-[4-(4-cloro-benciloxi)-2-fluoro-5-metoxi-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1970**),

5-Cloro-3-[4-(4-cloro-benciloxi)-2-fluoro-benciloxi)-2-fluoro-5-metoxi-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1972**),

3-[4-(4-Cloro-2-fluoro-benciloxi)-2-fluoro-5-metoxi-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1973**),

2-[4-(5-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-5-fluoro-2-metoxi-fenoximetil]-1H-benzoimidazol (**P-1976**),

2-[5-Fluoro-2-metoxi-4-(5-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenoximetil]-1H-benzoimidazol (**P-1977**),

2-[5-Fluoro-2-metoxi-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenoximetil]-1H-benzoimidazol (**P-1978**),

3-[4-[2-(2-Bromo-etoxi)-etoxi]-2-fluoro-5-metoxi-bencil]-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1984**),

5-Cloro-3-[2,5-difluoro-4-(2-metoxi-etoxi)-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1986**),

5-Cloro-3-[2-fluoro-5-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1990**),

{3-[4-(5-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-5-fluoro-2-metoxi-fenoxi]-propil}-dietilamina (**P-2004**),

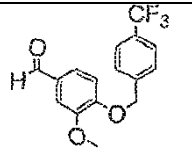
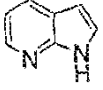
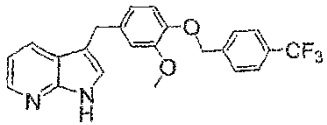
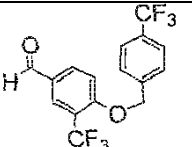
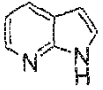
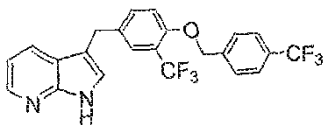
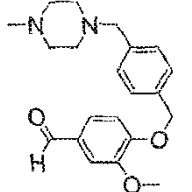
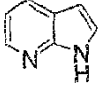
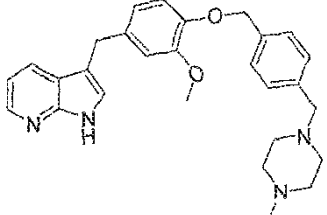
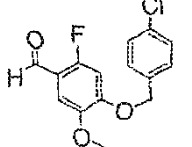
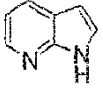
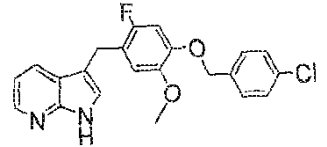
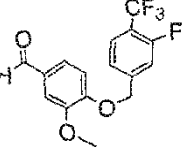
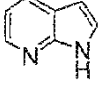
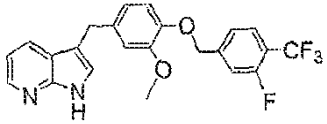
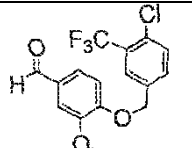
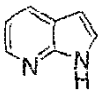
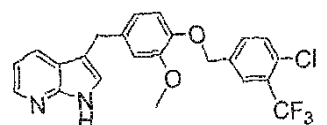
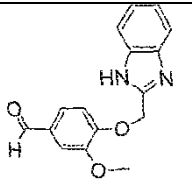
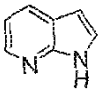
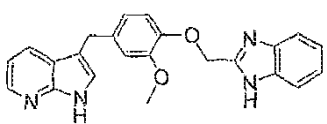
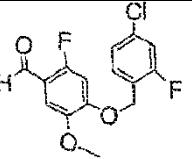
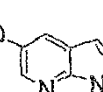
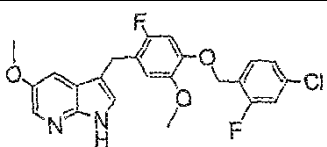
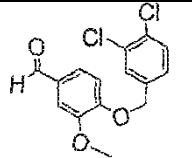
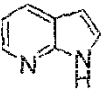
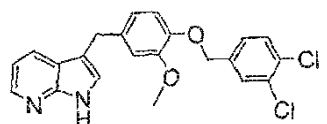
5-Cloro-3-[2-fluoro-5-metoxi-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-2002**),

3-(4-Benciloxi-2,6-difluoro-bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-2022**),

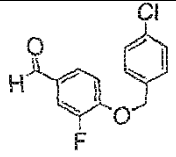
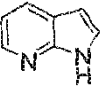
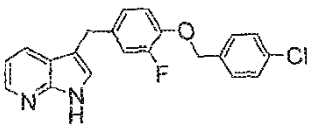
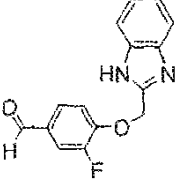
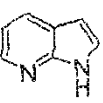
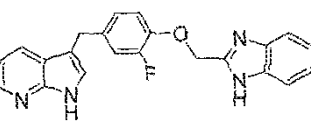
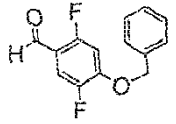
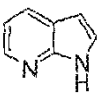
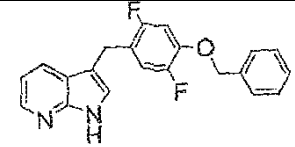
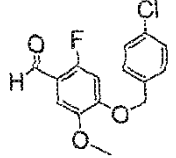
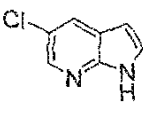
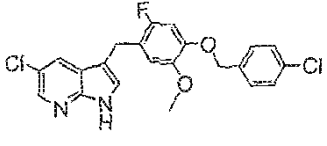
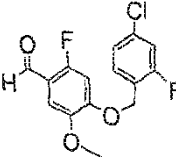
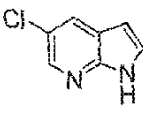
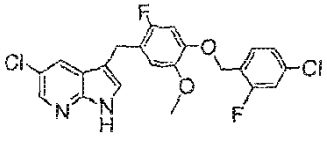
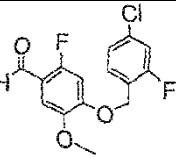
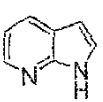
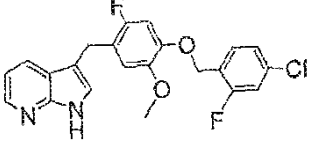
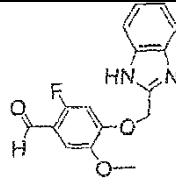
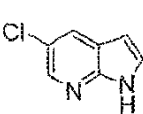
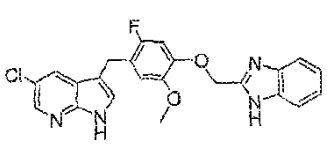
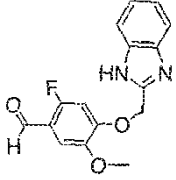
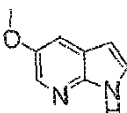
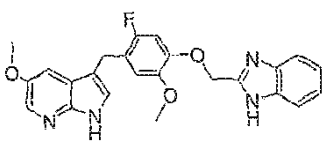
3-[2-Fluoro-5-metoxi-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-bencil]-5-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-2025**), y

3-[2-Fluoro-5-metoxi-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-2026**).

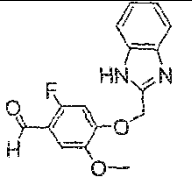
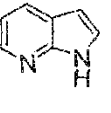
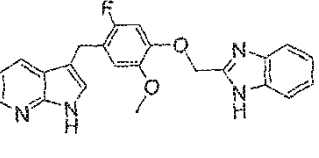
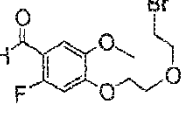
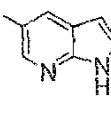
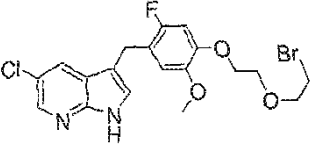
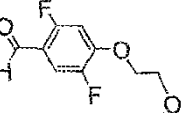
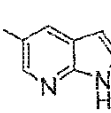
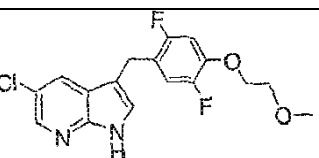
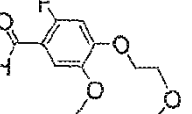
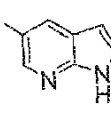
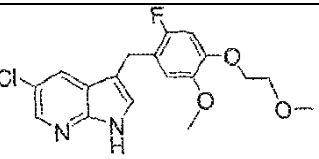
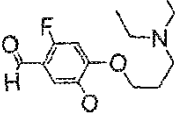
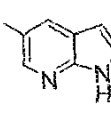
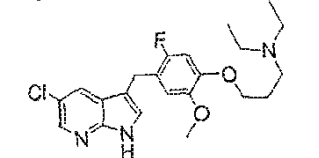
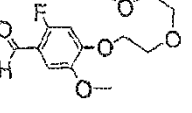
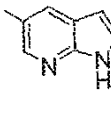
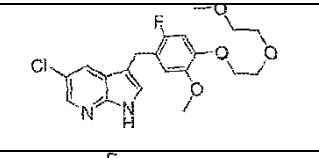
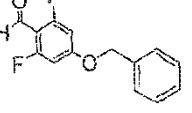
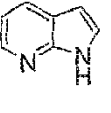
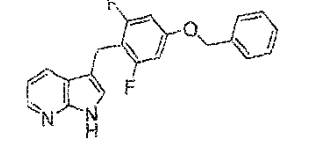
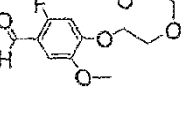
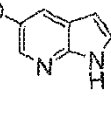
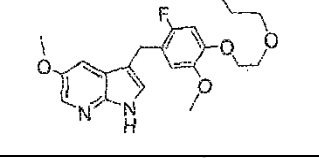
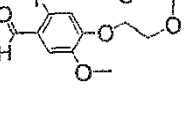
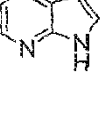
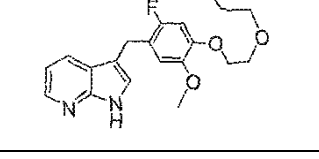
La tabla siguiente indica el aldehído (columna 2) y el azaindol (columna 3) usados para obtener el compuesto objetivo (columna 4). (La columna 1 proporciona el número de compuesto y la columna 5 la masa observada).

	Aldehído	Azaíndol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1721				413,2
P-1797				451,3
P-1821				457,4
P-1844				397,2
P-1849				432,4
P-1851				
P-1870				385,4
P-1885				445,3
P-1886				413,3

(continuación)

	Aldehído	Azaíndol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1896				367,3
P-1899				373,4
P-1901				351,4
P-1970				431,2
P-1972				449,2
P-1973				415,3
P-1976				437,3
P-1977				433,4

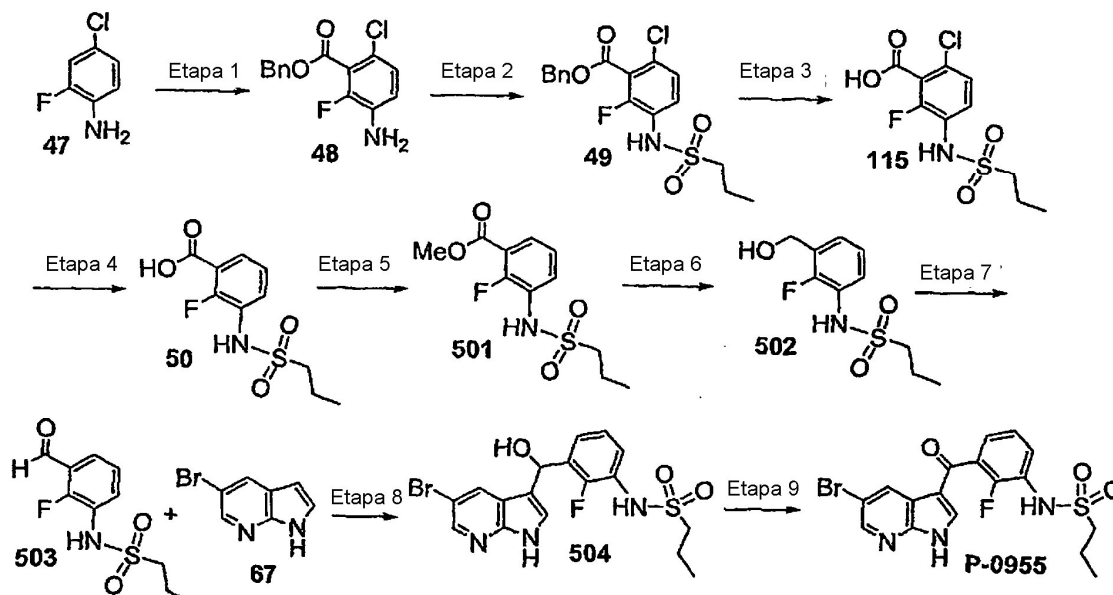
(continuación)

	Aldehído	Azaindol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1978				403,4
P-1984				457,4
				459,4
P-1986				353,4
P-1990				365,3
P-2004				420,4
P-2002				409,3
P-2022				438,1
P-2025				405,2
P-2026				373,2

Ejemplo 19: Síntesis de la [3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico P-0955 y compuestos relacionados.

Como un procedimiento alternativo al del Ejemplo 2, el compuesto **P-0955** se sintetizó en nueve etapas a partir de 4-cloro-2-fluoro-fenilamina **47** como se muestra en el Esquema 37.

Esquema 37



5

Etapas 1 - Preparación del éster bencílico del ácido 3-amino-6-cloro-2-fluoro-benzoico (48):

A 4-cloro-2-fluoro-fenilamina (**47**, 6,30 ml, 57,0 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml), enfriada con una bañía de hielo seco/acetona bajo una atmósfera de nitrógeno, se le añadió lentamente n-butilitio (2,50 M en hexano, 24,4 ml). Después de 20 minutos, se le añadió lentamente a la reacción 1,2-bis-(cloro-dimetil-silanil)-etano (12,9 g, 60,0 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (40,0 ml). Después de 1 hora, se añadió lentamente a la reacción n-butilitio (2,50 M en hexano, 25,0 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 20 minutos y después se dejó atemperar hasta temperatura ambiente durante 60 minutos. La reacción se enfrió hasta -78 °C, seguido de la adición lenta de n-butilitio (2,50 M en hexano, 26,0 ml). Después de 80 minutos, se añadió a la reacción cloruro de bencilo (10,0 ml, 70,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante la noche, seguido de la adición de agua (80 ml) y ácido clorhídrico concentrado (25 ml). La reacción se dejó atemperar hasta temperatura ambiente durante 2 horas. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se basificó con carbonato potásico y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El compuesto deseado se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano al 20 %) para dar un aceite incoloro (**48**, 12,5 g, 78,3 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 280,0.

Etapas 2 - Preparación del éster bencílico del ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico (49):

Al éster bencílico del ácido 3-amino-6-cloro-2-fluoro-benzoico (**48**, 1,20 g, 4,3 mmol) en cloruro de metileno (28 ml) se le añadió piridina (0,52 ml, 6,4 mmol) y cloruro de propanosulfonilo (0,685 g, 4,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto deseado se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar un aceite incoloro (**49**, 960 mg, 58,0 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 384,1.

Etapas 3 - Preparación del ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico (115):

Al éster bencílico del ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico (**49**, 6,00 g, 15,6 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió 1,0 M de hidróxido de potasio acuoso (100 ml). La reacción se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se vertió en agua, se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido blanco **115** (3,95 g, 85,8 %).

Etapas 4 - Preparación del ácido 2-fluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico (50):

Al ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico (**115**, 0,69 g, 2,3 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió hidróxido de paladio sobre carbono al 20 % (200 mg). La reacción se agitó bajo hidrógeno a $3,4 \cdot 10^5$ Pa (50 psi) durante 2 horas. La reacción se filtró y se concentró para dar un sólido blanco **50** que se usó en la siguiente etapa. EM(ESI)[M+H]⁺ = 260,1.

5 *Etapa 5 - Preparación del éster metílico del ácido 2-fluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico (501):*

A un ácido 2-fluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico (**50**, 5,05 g, 0,0193 mol) en cloruro de metileno (100 ml) se le añadió N,N-dimetilformamida (0,075 ml, 0,97 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió con hielo/agua, seguido de adición lenta de cloruro de oxalilo (2,00 M en cloruro de metileno, 10,8 ml, 21,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3,0 horas. La reacción se enfrió con hielo/agua, seguido de la adición lenta de metanol (36,0 ml, 0,89 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 30 % para dar un sólido blanco en bruto 4,0 g.

15 *Etapa 6 - Preparación de la (2-fluoro-3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (502):*

Al éster metílico del ácido 2-fluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico (**501**, 3,80 g, 13,8 mmol) en tetrahidrofurano (133 ml) se le añadió tetrahidroaluminato de litio (1,00 M en tetrahidrofurano, 20,0 ml, 20,0 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, seguido de la adición de 10 g de NaSO₄·10H₂O. Después de 12 horas, la reacción se filtró, se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en cloruro de metileno al 5 % para dar un sólido blanco (**502**, 3,0 g, 87,9 %).

20 *Etapa 7 - Preparación de la (2-fluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (503):*

A la (2-fluoro-3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**502**, 0,20 g, 0,81 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (0,377 g, 0,89 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 20 % para dar un sólido amarillo claro (**503**, 100 mg, 50,0 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 244,1.

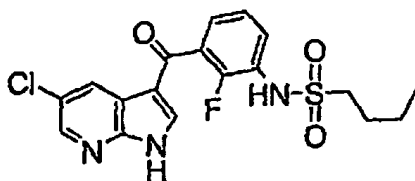
25 *Etapa 8 - Preparación de la {3-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-hidroxi]-metil}-2-fluoro-fenil}amida del ácido propano-1-sulfónico (504):*

A 5-bromo-7-azaindol **67** (312 mg, 1,58 mmol) en metanol (28 ml) se le añadieron la (2-fluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**503**, 370 mg, 1,5 mmol) e hidróxido de potasio (422,8 mg, 7,5 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 20 % para dar el compuesto deseado como un sólido blanco (**504**, 300 mg, 45,0 %).

35 *Etapa 9 - Preparación de la [3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (P-0955):*

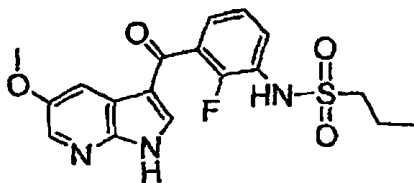
A la {3-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-hidroxi]-metil}-2-fluoro-fenil}amida del ácido propano-1-sulfónico (**504**, 0,650 g, 1,47 mmol) en tetrahidrofurano (25,0 ml) enfriada con hielo/agua se le añadió peryodinano de Dess-Martin (0,748 g, 1,76 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se vertió en agua que contenía tiosulfato de sodio y carbonato potásico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 20 % y se lavó con acetato de etilo para dar un sólido blanco. (**P-0955**, 0,35 g, 54,1 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 460,0, 462,0.

La [3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2-fluorofenil]-amida del ácido butano-1-sulfónico **P-1250**



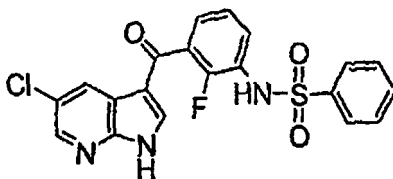
45 se preparó siguiendo el protocolo del Esquema 37, sustituyendo cloruro de propano-2-sulfonilo con cloruro de butano-1-sulfonilo en la Etapa 1 y 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **67** con 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **80** (véase el Ejemplo 9) en la Etapa 8. EM(ESI) [M - H]⁻ = 408,1.

La [2-fluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico **P-1256**



se preparó siguiendo el protocolo del Esquema 37, sustituyendo 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **67** con 5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **104** (véase el Ejemplo 16) en la Etapa 8. EM(ESI) $[M-H]^+$ = 390,1.

5 La N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-bencenosulfonamida (**P-1255**)

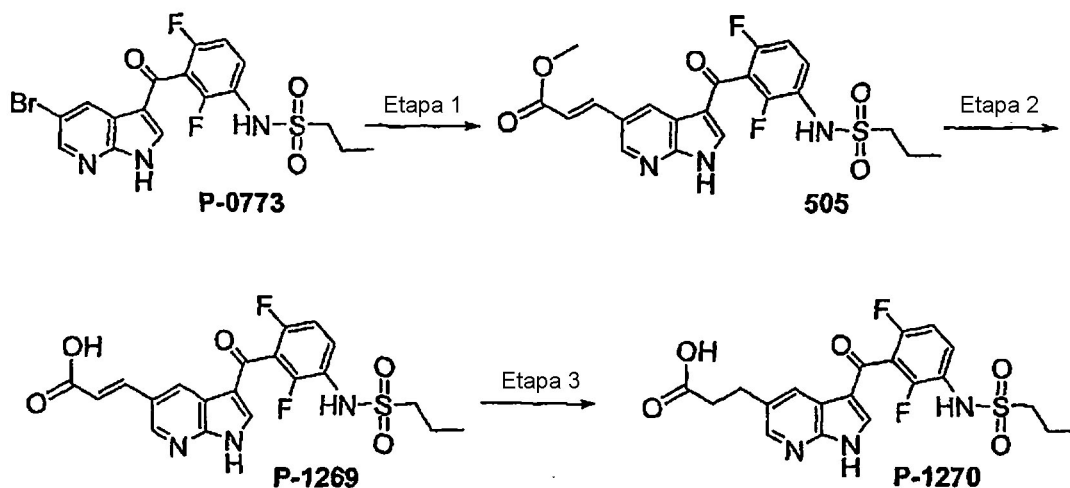


se preparó siguiendo el protocolo del Esquema 37, sustituyendo cloruro de propano-2-sulfonilo con cloruro de bencenosulfonilo en la Etapa 1 y 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **67** con 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **80** (véase el Ejemplo 9) en la Etapa 8. EM(ESI) $[M-H]^+$ = 428,0.

10 **Ejemplo 20: Síntesis del ácido 3-3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il-propiónico (P-1270).**

El compuesto **P-1270** se sintetizó en tres etapas a partir de la [3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico **P-0773** como se muestra en el Esquema 38.

Esquema 38



15 **Etapa 1 - Preparación del éster metílico del ácido (E)-3-3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-il-acrílico (505):**

A la [3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (**P-0773**, 125,0 mg, 0,27 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 4) en N,N-dimetilformamida (4,0 ml) se le añadieron acetato de paladio (15 mg, 0,068 mmol), trifenilfosfina (36 mg, 0,14 mmol), acrilato de metilo (0,098 ml, 1,1 mmol) y trietilamina (0,114 ml, 0,82 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 140 °C durante la noche, después se vertió en agua, se acidificó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Al filtrado en cloruro de metileno (5,0 ml) se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,50 ml, 3,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró y se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 30 % para dar un aceite amarillo claro que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapas 2 - Preparación del ácido 3-3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-il-acrílico (P-1269):

Al éster metílico del ácido (E)-3-3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-il-acrílico (100,0 mg, 0,22 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 ml) y agua (1,50 ml) se le añadió hidróxido de litio (21 mg, 0,86 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua, se acidificó con HCl 1N hasta un pH alrededor de 1 y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 20 % para dar un sólido blanco (P-1269, 30 mg). EM(ESI)[M+H]⁺ = 448,0.

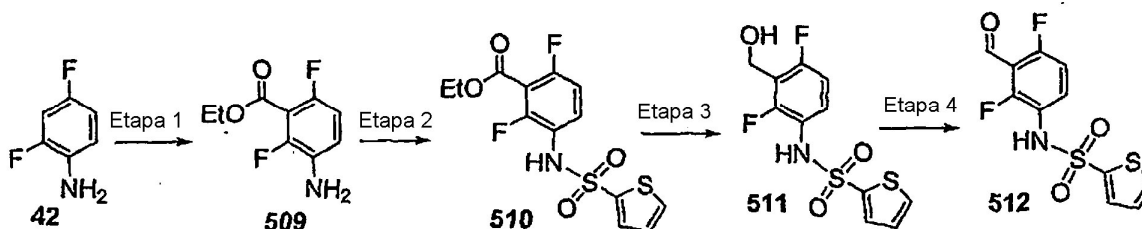
Etapas 3 - Preparación del ácido 3-3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-il-propiónico (P-1270):

Al ácido 3-3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il-acrílico (P-1269, 20,0 mg, 0,045 mmol) en metanol (5,0 ml) se le añadió Pd(OH)2/C al 20 % (10 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en cloruro de metileno al 10 % para dar un sólido blanco (P-1270, 8,8 mg). EM(ESI)[M+H]⁺ = 450,1.

Ejemplo 21: Síntesis de la (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico 508.

El compuesto 512 se sintetizó en cuatro etapas a partir de 2,4-difluorofenilamina 42 como se muestra en el Esquema 39.

Esquema 39

**Etapas 1 - Preparación del éster etílico del ácido 3-amino-2,4-difluoro-benzoico (509):**

A 4,2-difluoro-fenilamina (42, 6,30 ml, 57,0 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml), enfriada con un baño de hielo seco/acetona bajo una atmósfera de nitrógeno, se le añadió lentamente n-butililitio (2,50 M en hexano, 24,4 ml). Después de 20 minutos, se añadió lentamente a la reacción 1,2-bis-(cloro-dimetil-silanil)-etano (12,9 g, 60,0 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (40,0 ml). Después de 1 hora, se añadió lentamente a la reacción n-butililitio (2,50 M en hexano, 25,0 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 20 minutos y después se dejó atemperar hasta temperatura ambiente durante 60 minutos. La reacción se enfrió hasta -78 °C, seguido de la adición lenta de n-butililitio (2,50 M en hexano, 26,0 ml). Después de 80 minutos, se añadió a la reacción cloroformiato de etilo (6,69 ml, 70,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante la noche, seguido de la adición de agua (80 ml) y ácido clorhídrico concentrado (25 ml). La reacción se dejó atemperar hasta temperatura ambiente durante 2 horas. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se basificó con carbonato potásico y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El compuesto deseado se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano al 20 %) para dar un aceite incoloro (509, 4,6 g, 39 %). EM(ESI) [M+H]⁺ = 218,1.

Etapas 2 - Preparación del éster etílico del ácido 2,6-difluoro-3-(tiofeno-2-sulfonilamino)-benzoico (510):

Al éster etílico del ácido 3-amino-2,4-difluoro-benzoico (509, 1,20 g, 5,93 mmol) en cloruro de metileno (28 ml) se le añadió piridina (0,52 ml, 6,4 mmol) y cloruro tiofeno-2-sulfonilo (0,97 g, 5,38 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto deseado se aisló con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano al 20 %) para dar un aceite incoloro (510, 1,2 g, 65,0 %). EM(ESI) [M+H]⁺ = 348,2.

Etapas 3 - Preparación de la (2,4-difluoro-3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico (511):

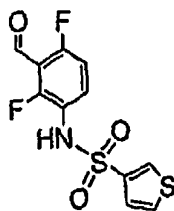
Al éster etílico del ácido 2,6-difluoro-3-(tiofeno-2-sulfonilamino)-benzoico (510, 1,6 g, 3,5 mmol) en tetrahidrofurano (25,0 ml) se le añadió tetrahidroaluminato de litio (1,00 M en tetrahidrofurano, 8,08 ml, 8,08 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas,

seguido de la adición de 10 g de $\text{NaSO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. Después de 12 horas, la reacción se filtró, se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en cloruro de metileno al 5 % para dar un sólido blanco (**511**, 300,0 mg, 21,0 %).

Etapa 4 - Preparación de la (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico (512):

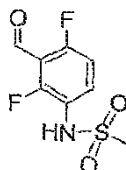
- 5 A la (2,4-difluoro-3-hidroxi-metil-fenil)-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico (**511**, 0,46 g, 1,52 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (0,71g, 1,67 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 20 % para dar un sólido blanco (**512**, 100 mg, 21 %). EM(ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 304,2$.

La (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido tiofeno-3-sulfónico **513**



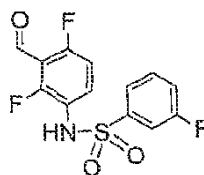
se preparó siguiendo el protocolo del Esquema 39, sustituyendo cloruro de tiofeno-2-sulfonilo con cloruro de tiofeno-3-sulfonilo en la Etapa 2 EM(ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+ = 304,2$.

- 15 La N-(2,4-Difluoro-3-formil-fenil)-metanosulfonamida **577**



se preparó siguiendo el protocolo del esquema 39, sustituyendo el cloruro de tiofen-2-sulfonilo con cloruro de metanosulfonilo en la etapa 2.

La N-(2,4-Difluoro-3-formil-fenil)-3-fluoro-bencenosulfonamida **578**

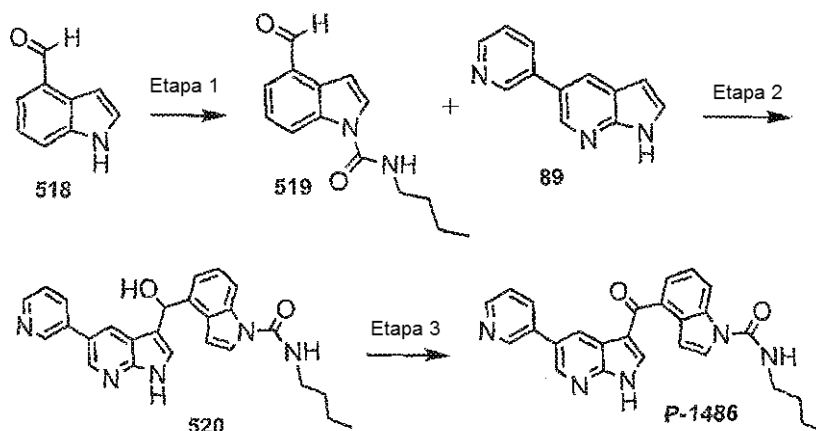


- 20 se preparó siguiendo el protocolo del esquema 39, sustituyendo el cloruro de tiofen-2-sulfonilo con cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo en la etapa 2.

Ejemplo 22: Síntesis de butilamida de ácido 4-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-indol-1-carboxílico P-1486 y compuestos relacionados

- 25 El compuesto **P-1486** se sintetizó en tres etapas a partir de -1H-indole-4-carbaldehído **518** como se muestra en el Esquema 41.

Esquema 41

*Etapa 1 - Preparación de butilamina de ácido 4-formil-indol-1-carboxílico (519):*

A 1H-indol-4-carbaldehído (**518**, 1,57 g, 10,8 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió 1-isocianatobutano (1,81 ml, 16,2 mmol), seguido de 4-dimetilaminopiridina (130 mg, 1,1 mmol). La reacción se sometió a reflujo durante 48 horas. La solución de reacción se inactivó con HCl 1 M (ac.) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo claro (**519**, 2,62 g, 45 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 245,2.

Etapa 2—Preparación de ácido 4-[Hidroxi-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-indol-1-carboxílico (520):

A 5-Piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**89**, 51 mg, 0,26 mmol, preparado como en el Ejemplo 17) en metanol (2 ml), se añadió butilamina de ácido 4-formil-indol-1-carboxílico (519, 84 mg, 0,34 mmol) e hidróxido de potasio (44 mg, 0,78 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto deseado se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar un sólido de color blanquecino (**520**, 7 mg, 6 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 440,3.

Etapa 3 - Preparación de butilamida de ácido 4-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-indol-1-carboxílico (P-1486):

A butilamida de ácido 4-[hidroxi-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-indol-1-carboxílico (**520**, 7 mg, 0,016 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (7,4 mg, 0,017 mmol). Las reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se vertió en agua y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto deseado se purificó mediante HPLC Prep utilizando un gradiente de tampón A (5 % de acetonitrilo, 95 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico) y tampón B (95 % de acetonitrilo, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico). **P-1486** se aisló como un sólido blanco esponjoso (2,8 mg, 40 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 438,3.

Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 41, sustituyendo opcionalmente 1-isocianatobutano con un isocianato apropiado en la Etapa 1 en las condiciones de bases/disolvente adecuadas (dimetilaminopiridina y acetonitrilo según el Esquema 41 etapa 1 o condiciones apropiadas) y opcionalmente sustituyendo 5-piridin-3 il-1H-pirrolo [2,3-b] piridina **89** con un 7-azaindol adecuado en la etapa 2. El azaindol se adquirió o se sintetizó como se describe en los Ejemplos 16 y 17. Los compuestos siguientes se prepararon siguiendo este procedimiento:

(1-Benciloximetil-1H-indol-4-il)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1523**),

(1-Bencenosulfonil-1H-indol-4-il)-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1524**),

Butilamida de ácido 4-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-indol-1-carboxílico (**P-1576**),

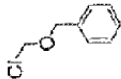
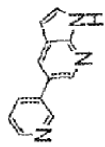
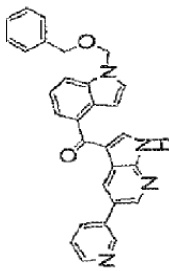
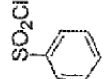
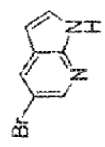
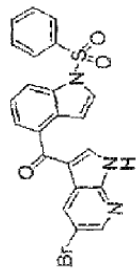
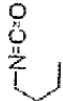
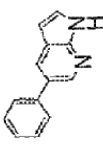
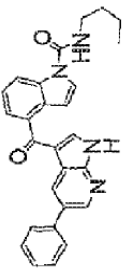
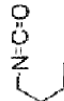
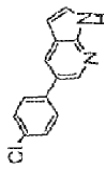
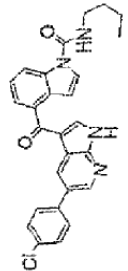

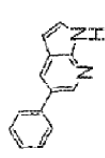
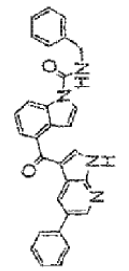

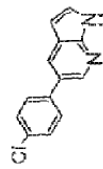
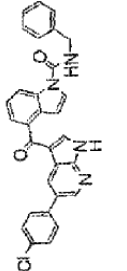
Butilamida de ácido 4-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-indol-1-carboxílico (**P-1602**),

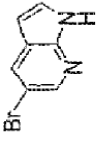

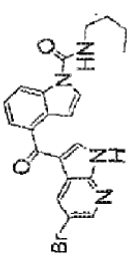
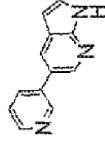

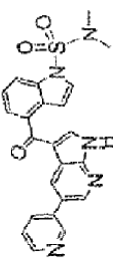
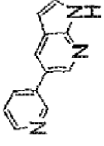
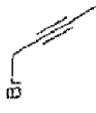
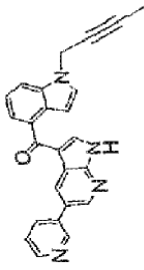
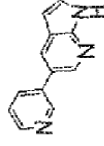
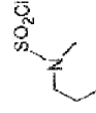
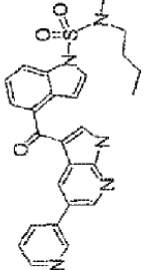
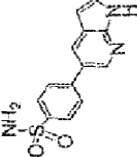
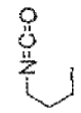
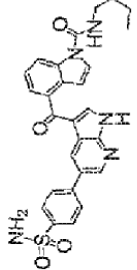
Bencilamida de 4-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-indol-1-carboxílico (**P-1611**),

Bencilamida de ácido 4-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-indol-1-carboxílico (**P-1618**),

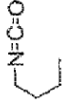
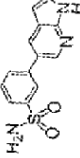
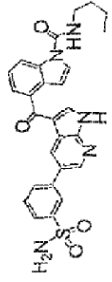

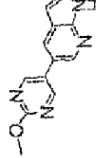
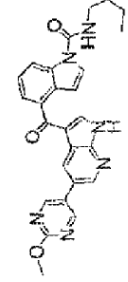
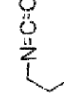
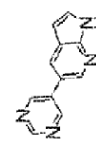
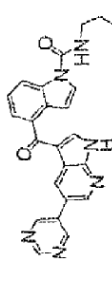
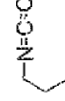
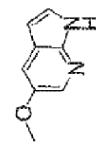
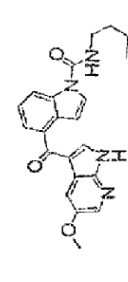
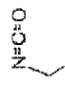
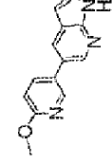
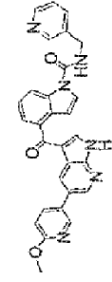
- Butilamida de ácido 4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-indol-1-carboxílico (**P-1687**),
 Dimetilamida de ácido 4-(5-Piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-indol-1-sulfónico (**P-1744**),
 (1-But-2-inil-1H-indol-4-il)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1820**),
 Butil-metilamida de ácido 4-(5-Piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-indol-1-sulfónico (**P-1830**),
 5 Butilamida de ácido 4-[5-(4-sulfamoil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-indol-1-carboxílico (**P-1854**),
 Butilamida de ácido 4-[5-(3-sulfamoil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-indol-1-carboxílico (**P-1858**),
 Butilamida de ácido 4-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-indol-1-carboxílico (**P-1860**),
 Butilamida de ácido 4-(5-Piridmiin-5-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-indol-1-carboxílico (**P-1862**),
 10 Butilamida de ácido 4-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-indol-1-carboxílico (**P-1875**), y
 (Piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 4-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-indol-1-carboxílico (**P-1887**).

15 La siguiente tabla indica la base / disolvente (columna 2) y el isocianato usado en la etapa 1 (columna 3), y el 7-azaindol usado en la Etapa 2 (columna 4) para dar el compuesto objetivo (columna 5). La columna 1 proporciona el número de compuesto y la columna 6 la masa observada.

	Etapa 1 base/disolvente	Etapa 1 reactivo	Azaíndol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1523	NaH / THF				459,4
P-1524	KOH/ CH ₂ Cl ₂ agua				480,1 482,1
P-1576	*				437,3
P-1602	*				471,2
P-1611	*				471,3
P-1618	*				505,2

(continuación)					
Etapa 1 base/disolvente	Etapa 1 reactivo	Azaindol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado	
P-1687	*				439,2 441,2
P-1744	NaH / THF				446,2
P-1820	NaH / THF				391,2
P-1830	KOH/ CH ₂ Cl ₂ agua				
P-1854	*				514,2 [M-H] ⁻

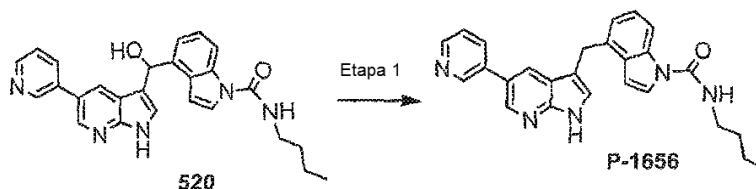
(continuación)

Etapa 1 base/disolvente	Etapa 1 reactivo	Azaíndol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1858	* 			516,2
P-1860	* 			469,3
P-1862	* 			439,3
P-1875	* 			391,4
P-1887	* 			503,4

* según el esquema 41 (es decir, dimetilaminopiridina y acetonitrilo)

El producto de la Etapa 2 del Esquema 41, alternativamente, se puede hacer reaccionar para formar los compuestos correspondientes con enlazador de metileno en la posición 3 del azaindol. Por ejemplo, la butilamida de ácido 4-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-indol-1-carboxílico **P-1656** se prepara a partir de butilamida de ácido 4-[Hidroxi-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-indol-1-carboxílico **520** como se muestra en el esquema 41a.

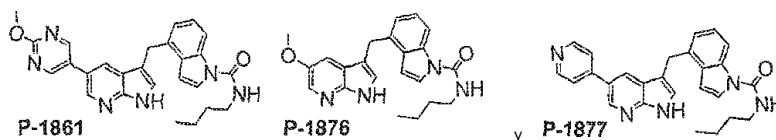
Esquema 41a



Etapa 1 – Preparación de butilamida de ácido 4-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-indol-1-carboxílico (P-1656):

- Una mezcla de butilamida de ácido 4-[hidroxi-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-indol-1-carboxílico (**520**, 18 mg, 0,041 mmol), ácido trifluoroacético (0,5 ml), trietilsilano (1 ml) y acetonitrilo (8 ml) se sometió a reflujo durante 4 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto deseado se purificó mediante HPLC Prep utilizando un gradiente de tampón A (5 % de acetonitrilo, 95 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico) y tampón B (95 % de acetonitrilo, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico). P-1656 se aisló como un sólido de color blanquecino (4,8 mg, 28 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 424,2.

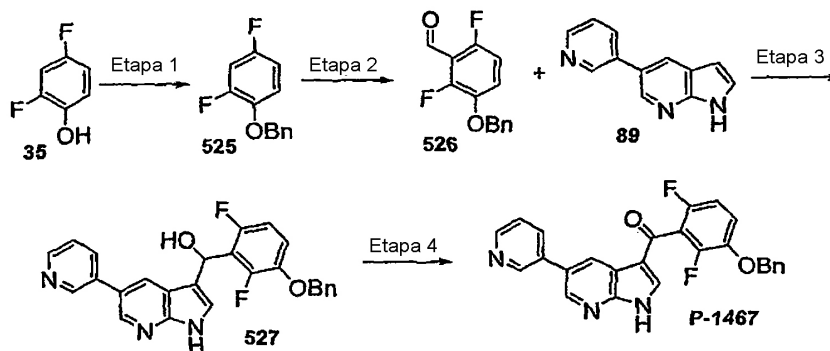
- El derivado hidroxi-metilo correspondiente del Esquema 41, etapa 2, se hizo reaccionar siguiendo el protocolo del Esquema 41a para preparar butilamida de ácido 4-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-indol-1-carboxílico **P-1861**, butilamida de ácido 4-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-indol-1-carboxílico **P-1876** y butilamida de ácido 4-(5-piridin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-indol-1-carboxílico **P-1877**, con las estructuras que se muestran a continuación.



Ejemplo 23: Síntesis de (3-benciloxi-2,6-difluoro-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **P-1467** y compuestos relacionados

- El compuesto **P-1467** se sintetizó en cuatro etapas a partir de 2,4-difluorofenol **35** como se muestra en el Esquema 43.

Esquema 43



Etapa 1 - Preparación de 1-benciloxi-2,4-difluoro-benceno (525):

- A 2,4-difluoro-fenol (**35**, 7,60 g, 0,0584 mol) en N,N-dimetilformamida (50,0 ml) se le añadieron bromuro bencilico (8,0 ml, 0,067 mol) y carbonato de potasio (9,00 g, 0,0651 mol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se

agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 20 % para dar el compuesto como un sólido blanco (525, 3,20 g, 25 %).

5 **Etapa 2 - Preparación de 3-benciloxi-2,6-difluoro-benzaldehído (526):**

10 A 1-benciloxi-2,4-difluoro-benceno (**525**, 3,00 g, 13,6 mmol) en tetrahidrofurano (48 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriado con hielo seco/acetona se le añadió n-butilitio (1,60 M en hexano, 8,94 ml). Después de 20 minutos, se añadió N,N-dimetilformamida (1,46 ml, 0,0189 mol) a la reacción. Después de otros 20 minutos, el matraz se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua, acidificó hasta pH = 1 y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexano al 30 % para dar el compuesto como un sólido amarillo (**526**, 2,5g 74 %).

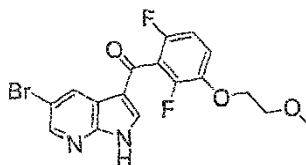
15 **Etapa 3 - Preparación de (3-benciloxi-2,6-difluoro-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (527):**

15 A 5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**89**, 750,0 mg, 0,003842 mol, preparada como en el Ejemplo 17) en metanol (20,0 ml) se le añadieron 3-benciloxi-2,6-difluoro-benzaldehído (**526**, 1,12 g, 4,5 mmol) e hidróxido de potasio (1,50 g, 0,0267 mol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se vertió en agua, se acidificó con HCl 1N hasta un pH alrededor de 2 y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 20 % para dar el compuesto (**527**, 700 mg, 35 %).

20 **Etapa 4 - Preparación de (3-benciloxi-2,6-difluoro-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-1467):**

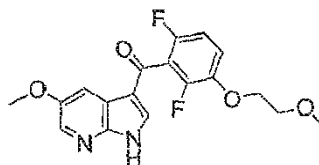
25 A (3-benciloxi-2,6-difluoro-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (**527**, 300,0 mg, 0,68 mmol) en tetrahidrofurano (10,0 ml) se le añadió peryodinato de Dess-Martin (344 mg, 0,81 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró con sílice y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano al 10 % para dar el compuesto (**P-1467**, 240 mg, 80 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 442,2.

(5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-[2,6-difluoro-3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-metanona **P-1453**



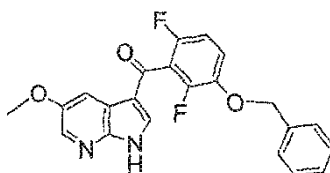
30 se preparó siguiendo el protocolo del Esquema 43, sustituyendo el bromuro de bencilo con 1-Bromo-2-metoxi-etano en la etapa 1 y 5-Piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina con 5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**67**) en la etapa 3. EM (ESI) [M + H]⁺ = 410,1, 412,1.

[2,6-Difluoro-3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-[5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-metanona **P-1584**



35 se preparó siguiendo el protocolo del Esquema 43, sustituyendo el bromuro de bencilo con 1-Bromo-2-metoxi-etano en la etapa 1 y 5-Piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina con 5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**104**, preparada como en el ejemplo 22) en la etapa 3. EM (ESI) [M + H]⁺ = 363,2.

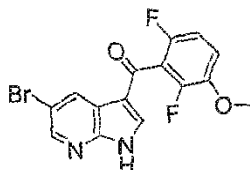
La (3-benciloxi-2,6-difluoro-fenil)-[5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-metanona **P-1597**



se preparó siguiendo el protocolo del Esquema 43, sustituyendo 5-Piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina con 5-

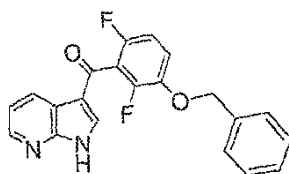
metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**104**, preparada como en el ejemplo 16) en la etapa 3. EM (ESI) $[M + H]^+ = 395,2$.

La (5-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-(2,6-difluoro-3-metoxi-fenil)-metanona **P-1386**

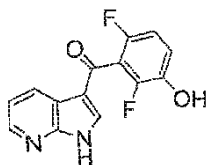


5 se preparó siguiendo el protocolo del las etapas 2, 3 y 4 del Esquema 43, sustituyendo el 1-benciloxi-2,4-difluoro-benceno **525** con 2,4-difluoro-1-metoxi-benceno en la etapa 2 y 5-Piridin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina con 5-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**67**) en la etapa 3. EM (ESI) $[M + H]^+ = 367,0, 369,0$.

La (3-benciloxi-2,6-difluoro-fenil)-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **P-1802**



10 se preparó siguiendo el protocolo del Esquema 43, sustituyendo 5-piridin-3-il-1H-pirrol [2,3-b]piridina con 7-azaindol. A una solución de (3-benciloxi-2,6-difluoro-fenil)-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1802**, 0,5 g, 1,37 mol) en metanol (70 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) se añadió paladio sobre carbono (120 mg, 10 % en peso, 0,58 mol). La mezcla se agitó bajo hidrogenación (413,7 kPa) durante seis horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se secó al vacío, lo que proporcionó (2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **651**



15 como un sólido blanco (363 mg, 96%). EM (ESI) $[M+H]^+ = 275,36$.

20 Se prepararon compuestos adicionales siguiendo las etapas 3 y 4 del Esquema 43, reemplazando 3-benciloxi-2,6-difluoro-benzaldehído **526** con un aldehído apropiado y/o piridin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina **89** con un azaindol apropiado en la Etapa 3. Los azaindoles usados se sintetizaron como se describe en los Ejemplos 9 o 16. Los aldehídos usados se sintetizaron como se describe en el Ejemplo 5 o 21. Los siguientes compuestos se fabricaron siguiendo este procedimiento:

(5-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-(3,5-dimetoxi-fenil)-metanona (**P-1463**),

(5-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-metanona,

(5-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-(3-trifluorometoxi-fenil)-metanona,

25 (5-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-(3-trifluorometil-fenil)-metanona,

(5-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-(3,5-dicloro-fenil)-metanona,

(2,6-dicloro-fenil)-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona,

(2,6-difluoro-fenil)-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona,

(2,6-dimetil-fenil)-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona,

30 (2,6-dicloro-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona,

(2,6-difluoro-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona,

(2,6-dimetil-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona,

La (5-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-(2,2-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-metanona (**P-1513**),

(5-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-(3-difluorometoxi-fenil)-metanona (P-1514),

(5-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-(2,2-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-metanona (P-1551),

La N-[3-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (P-1541),

5 N-[2,4-difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (P-1542),

N-[2,4-difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (P-1581),

N-[2,4-difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida (P-1582),

10 La N-[3-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (P-1583),

N-[2,4-difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (P-1598),

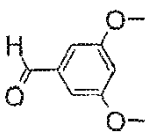
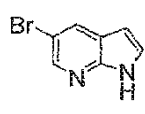
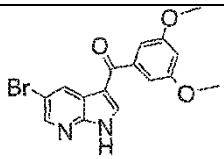
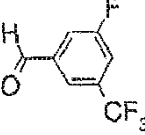
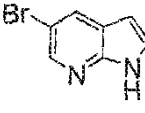
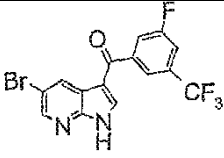
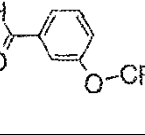
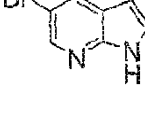
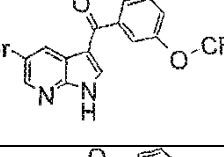
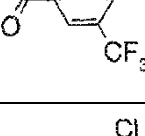
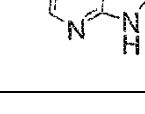
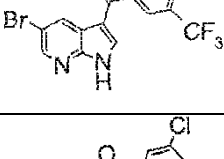
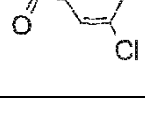
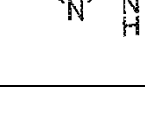
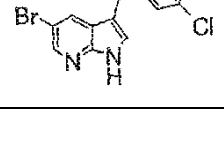
La N-[3-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (P-1599),

15 (5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-(2-fluoro-5-metoxi-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-fenil)-metanona (P-2003),

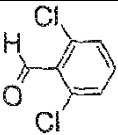
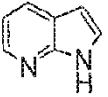
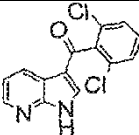
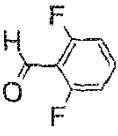
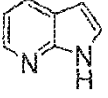
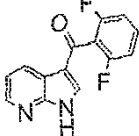
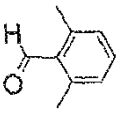
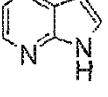
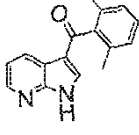
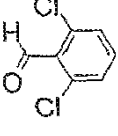
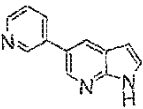
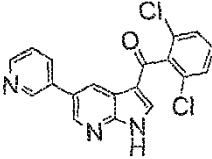
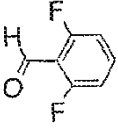
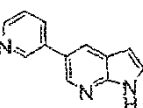
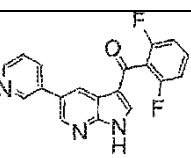
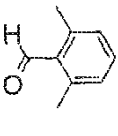
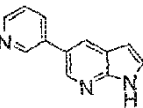
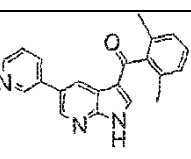
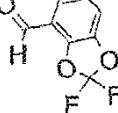
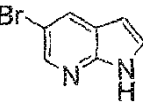
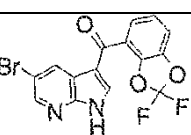
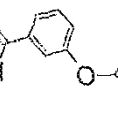
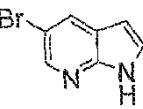
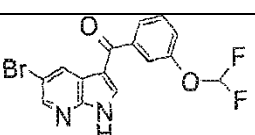
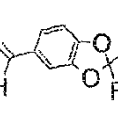
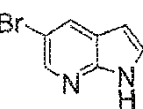
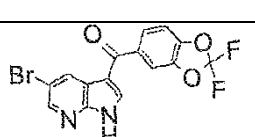
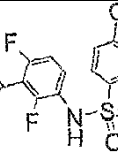
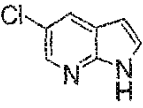
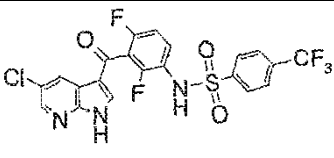
La (4-benciloxi-2,6-difluoro-fenil)-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-2020), y

[4-(4-Cloro-benciloxi)-3-metoxi-fenil)-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-1698).

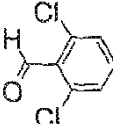
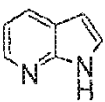
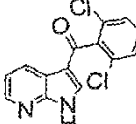
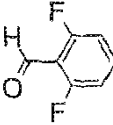
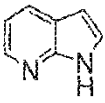
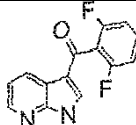
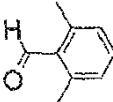
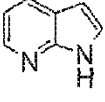
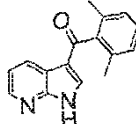
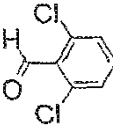
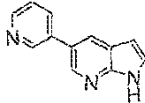
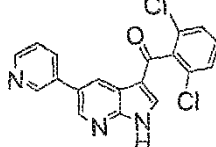
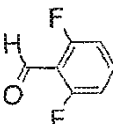
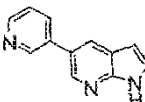
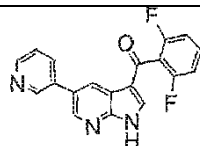
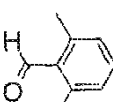
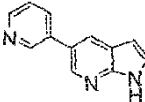
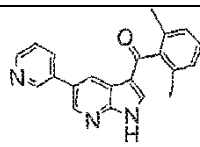
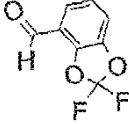
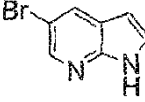
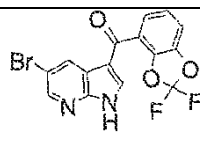
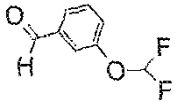
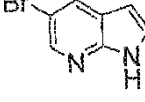
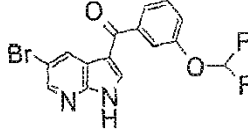
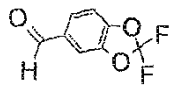
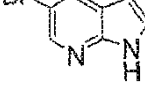
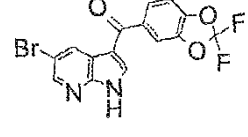
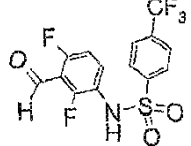
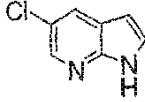
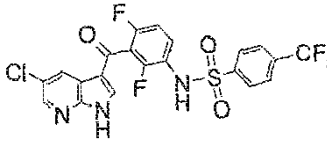
20 La tabla siguiente indica el aldehído (columna 2) y el azaindol (columna 3) usados para obtener el compuesto objetivo (columna 4). La columna 1 proporciona el número del compuesto y la columna 5 la masa observada.

	Aldehído	Azaindol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1463				361,1 363,0
567				
568				
569				
570				

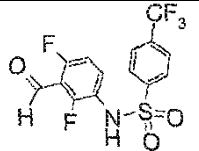
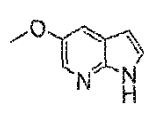
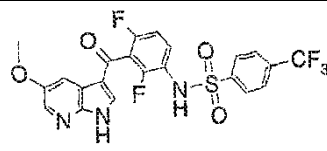
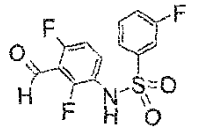
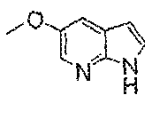
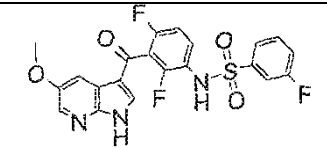
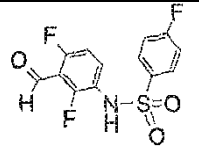
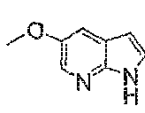
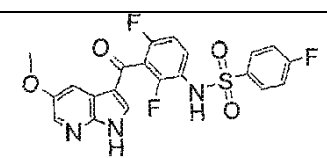
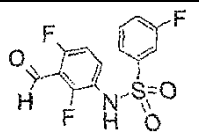
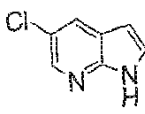
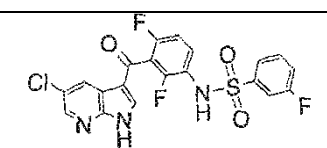
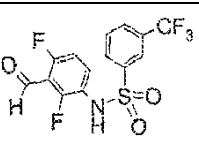
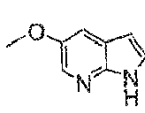
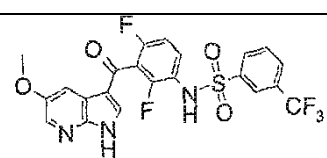
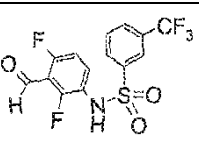
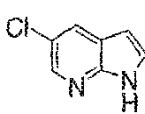
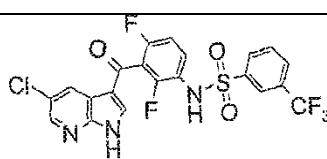
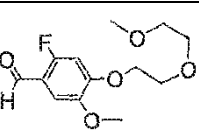
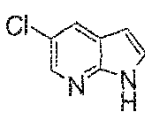
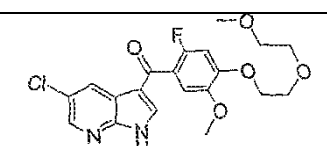
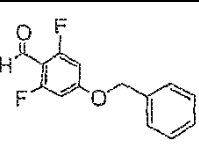
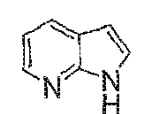
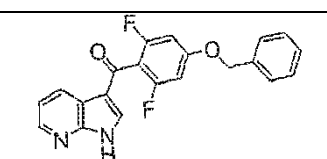
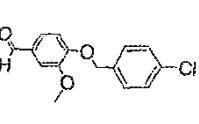
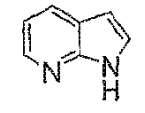
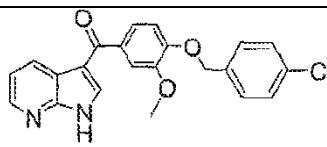
(continuación)

	Aldehído	Azaíndol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
571				
572				
573				
574				
575				
576				
P-1513				381,0 383,0
P-1514				367,1 369,1
P-1551				381,1 383,1
P-1541				516,2

(continuación)

	Aldehído	Azaíndol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
571				
572				
573				
574				
575				
576				
P-1513				381,0 383,0
P-1514				367,1 369,1
P-1551				381,1 383,1
P-1541				516,2

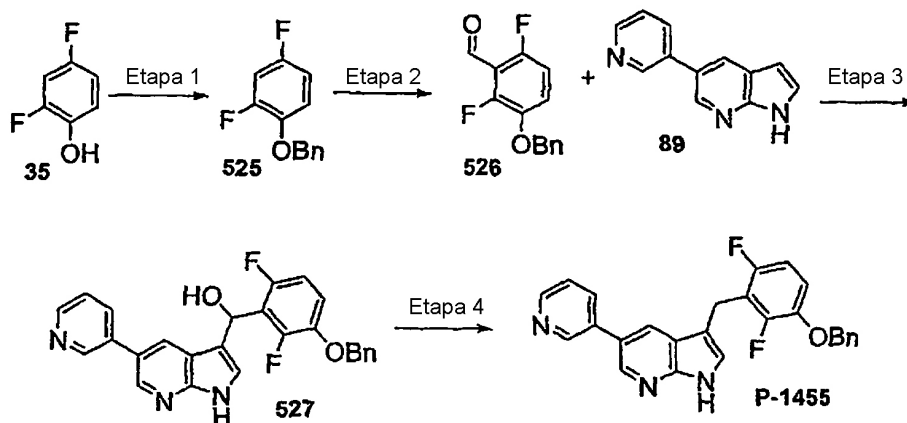
(continuación)

	Aldehído	Azaindol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1542				512,2
P-1581				462,2
P-1582				462,2
P-1583				466,1
P-1598				510,1
P-1599				514,0
P-2003				423,3
P-2020				363,1
P-1698				393,2

Ejemplo 24. Síntesis de 3-(3-benciloxi-2,6-difluoro-bencil)-5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina P-1455:

El compuesto **P-1455** se sintetizó en cuatro etapas a partir de 2,4-difluorofenol **35** como se muestra en el Esquema 43a.

Esquema 43a

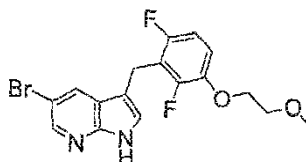


5 La Etapas 1-3 son idénticas a las Etapas 1-3 del Esquema 43.

Etapa 4 - Preparación de 3-(3-benciloxi-2,6-difluoro-bencil)-5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (P-1455):

10 A (3-benciloxi-2,6-difluoro-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (**527**, 580,0 mg, 1,3 mmol) en acetonitrilo (29,0 ml) se le añadieron ácido trifluoroacético (1,9 ml, 0,025 mol) y trietilsilano (3,9 ml, 0,024 mol). Se agitó la reacción a 80 °C durante 1 hora. La reacción se vertió en agua, se basificó con carbonato de potasio 1 M hasta pH = 4 y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 50 % para dar un sólido amarillo (**P-1455**, 530 mg). EM(ESI)[M+H]⁺ = 428,3.

La 5-bromo-3-[2,6-difluoro-3-(2-metoxi-etoxi)-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **P-1454**



15 se preparó siguiendo el protocolo del Esquema 43a, sustituyendo el bromuro de bencilo con 1-Bromo-2-metoxi-etano en la etapa 1 y 5-Piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina con 5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**67**) en la etapa 3. EM (ESI) [M + H]⁺ = 410,1, 412,1.

20 Se prepararon compuestos adicionales siguiendo las etapas 3 y 4 del Esquema 43a, reemplazando 3-benciloxi-2,6-difluoro-benzaldehído **526** con un aldehído apropiado y/o piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **89** con una azaindol apropiado (véase el Ejemplo 9 o el Ejemplo 16) en la Etapa 3. Los siguientes compuestos se fabricaron siguiendo este procedimiento:

5-bromo-3-(3,5-dimetoxi-bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-1464**),

3-(3,5-Bis-difluorometoxi-bencil)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-1538**),

3-(2,6-dicloro-bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-1483**),

25 3-(2,6-difluoro-bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-1482**),

3-(2,6-dimetil-bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-0333**),

3-(2,6-dicloro-bencil)-5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-1478**),

3-(2,6-difluoro-bencil)-5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-1477**),

3-(2,6-dimetil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-1481**),

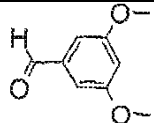
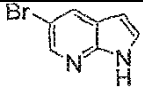
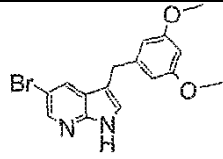
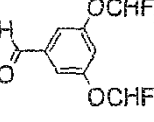
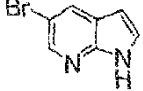
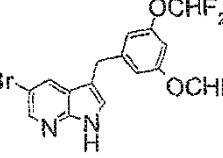
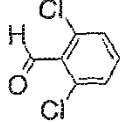
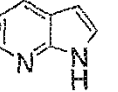
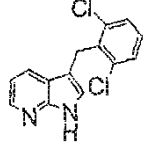
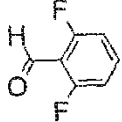
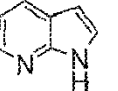
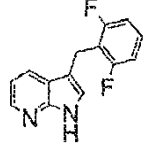
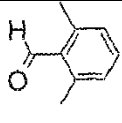
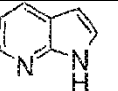
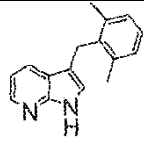
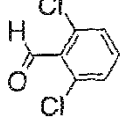
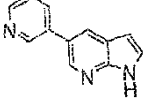
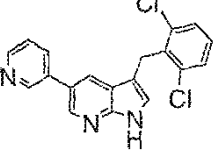
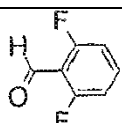
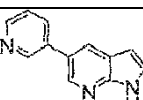
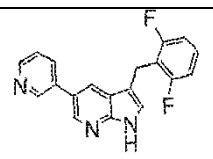
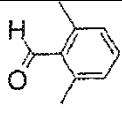
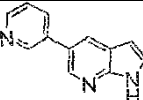
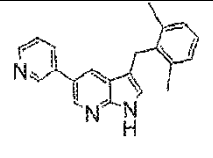
N-[2,4-difluoro-3-(5-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (P-1590),

N-[2,4-difluoro-3-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (P-1600),

5 N-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida (P-1603), y

N-[2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida (P-1605).

La tabla siguiente indica el aldehído (columna 2) y el azaindol (columna 3) usados para obtener el compuesto objetivo (columna 4). La columna 1 proporciona el número del compuesto y la columna 5 la masa observada.

	Aldehído	Azaindol	Producto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1464				347,1 349,1
P-1538				419,1 421,1
P-1483				
P-1482				
P-0333				
P-1478				
P-1477				
P-1481				

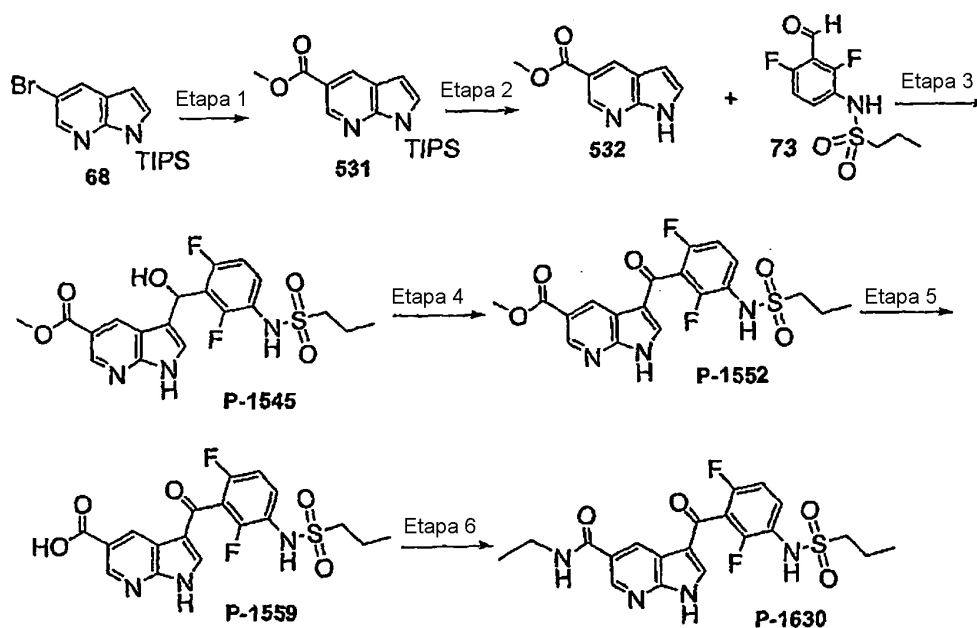
(continuación)

	Aldehído	Azaíndol	Producto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1590				
P-1600				
P-1603				
P-1605				

5 **Ejemplo 25: Síntesis de la etilamida del ácido 3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico P-1630**

El compuesto **P-1630** se sintetizó en seis etapas a partir de 5-bromo-1-trisopropilsilil-7-azaindol **68** como se muestra en el Esquema 45.

Esquema 45



Etapa 1 - Preparación del éster metílico del ácido 1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico (531):

5 A 5-bromo-1-triisopropilsilil-7-azaindol (**68**, 1,50 g, 4,2 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 6) en tetrahydrofurano (20,0 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno, enfriado con hielo seco/acetona, se le añadió lentamente n-butilitio (10,0 M en hexano, 0,467 ml). Después de 60 minutos, se añadió a la reacción cloroformiato de metilo (0,394 ml, 5,1 mmol). Después de otra hora, la reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto en bruto como un sólido amarillo claro que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2 - Preparación del éster metílico del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico (532):

10 Al éster metílico del ácido 1-triisopropilsilanil-1H pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico (**531**, 0,950 g, 2,9 mmol) en tetrahydrofurano (20,0 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (1,20 g, 3,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en cloruro de metileno al 4 % para dar un sólido blanco (**532**, 300 mg, 60 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 177,2.

Etapa 3 - Preparación del éster metílico del ácido 3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-fenil]-hidroxi-metil-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-carboxílico (P-1545):

15 Al éster metílico del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico (**532**, 155,0 mg, 0,88 mmol) en metanol (15,0 ml) se le añadieron la (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**73**, 260,0 mg, 0,99 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 7) e hidróxido de potasio (859 mg, 15,3 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 20 % para dar el compuesto como un sólido blanco (**P-1545**, 110 mg 28 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 440,2.

Etapa 4 - Preparación del éster metílico del ácido 3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-carboxílico (P15S2):

20 Al éster metílico del ácido 3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-fenil]-hidroxi-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico (**P-1545**, 100,0 mg, 0,23 mmol) en tetrahydrofurano (1,0 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (107 mg, 2,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró con gel de sílice y después se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 30 % para dar el compuesto como un sólido blanco (**P-1552**, 80 mg, 80 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 438,2.

Etapa 5 - Preparación del ácido 3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-carboxílico (P-1559):

35 Al éster metílico del ácido 3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico (**P-1552**, 80,0 ml, 0,18 mmol) en tetrahydrofurano (10,0 ml) se le añadieron agua (3,0 ml) e hidróxido de litio (82 mg, 3,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua, se acidificó con HCl 1N hasta un pH alrededor de 1 y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se lavó con acetato de etilo para dar un sólido blanquecino (**P-1559**, 60 mg, 77 %) EM(ESI) [M+H]⁺ = 424,2.

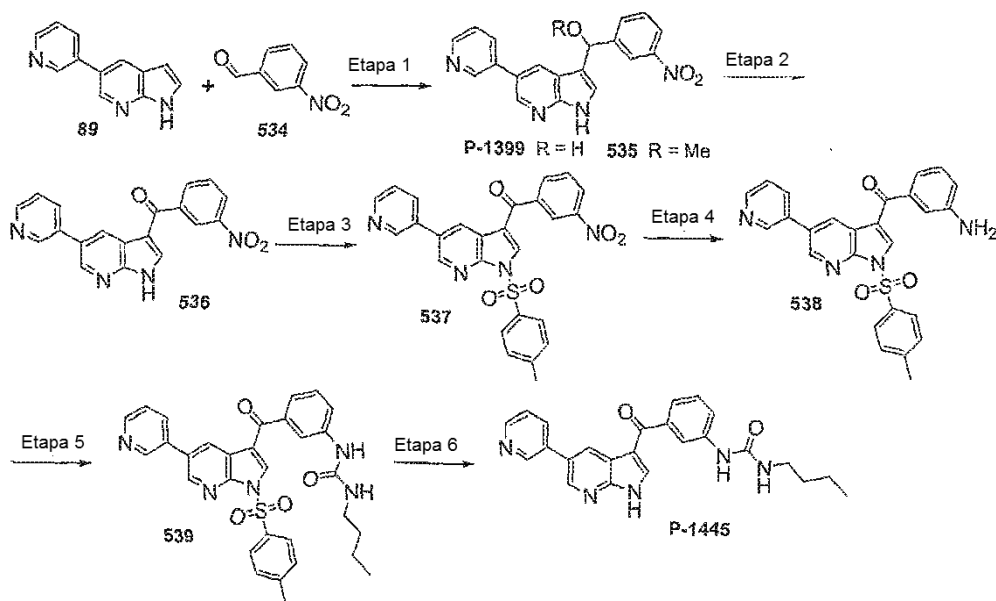
Etapa 6: Preparación de la etilamida del ácido 3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico (P-1630):

40 Al ácido 3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico (**P-1559**, 38,0 mg, 0,090 mmol) en tetrahydrofurano (2,3 ml) se le añadió una solución de etilamina (2,0 M en tetrahydrofurano, 0,20 ml), hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidin-fosfonio (80,0 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (0,30 ml, 2,2 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 40 % para dar el compuesto como un sólido blanco (P-1630, 13,2 mg, 33 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 449,0.

Ejemplo 26: Síntesis de 1-butil-3-[3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-urea P-1445.

50 El compuesto **P-1445** se sintetizó en seis etapas a partir de 5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b] piridina **89** como se muestra en el Esquema 49.

Esquema 49



Etapa 1 – Preparación de (3-nitro-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (P-1399):

5 A 3-nitrobenzaldehído (**534**, 1,08 g, 7,17 mmol) en metanol (34 ml) se añadió 5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**89**, 1,08 g, 5,52 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 17) e hidróxido de potasio (1,55 g, 27,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 4 % de metanol en diclorometano para proporcionar dos compuestos diferentes, un sólido blanco (**P-1399**, R = H, 1,20 g, 63 %) EM (ESI) [M + H]⁺ = 347,2 y un sólido amarillo claro (**535**, R = Me, 0,434 g, 22 %).

Etapa 2 – Preparación de (3-nitro-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (536):

15 A (3-nitro-fenil) - (5-piridin-3-il-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-metanol (**P-1399**, R=H, 500 mg, 1,44 mmol) en dimetilformamida (26 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (674 mg, 1,59 mmol). La reacción se agitó durante una hora y la reacción se vertió en agua. Todos los sólidos se filtraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 3 % en diclorometano para dar el compuesto (**536**, 295 mg, 59 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 345,2.

Etapa 3 – Preparación de (3-nitro-fenil)-(5-piridin-3-il-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (537):

20 Para (3-nitro-fenil) - (5-piridin-3-il-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il) -metanona (**536**, 291 mg, 0,85 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) se añadió diisopropilamida de litio 1,5 M en ciclohexano (676 µl, 1,59 mmol) a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos, se añadió cloruro de p-toluenosulfonyl (209 mg, 1,10 mmol) en tetrahidrofurano y la reacción se agitó durante tres horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Todos los sólidos se filtraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 60 % de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto (**537**, 182 mg, 43 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 499,2.

Etapa 4 – Preparación de (3-amino-fenil)-(5-piridin-3-il-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (538):

30 A (3-nitro-fenil)-[5-piridin-3-il-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**537**, 180 mg, 0,361 mmol) en metanol (4 ml) se añadió 10% de paladio sobre carbono (20 mg) y unas gotas de ácido clorhídrico acuoso concentrado. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche y se filtró el catalizador a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 90 % en hexano para dar el compuesto (**538**, 58 mg, 34 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 469,3.

Etapa 5 – Preparación de 1-Butil-3-3-[5-piridin-3-il-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-

fenil-urea (539): A (3-amino-fenil)-[5-piridin-3-il-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-metanona (**538**, 53 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (1,6 ml) se añadió 1-isocianatobutano (12 mg, 0,12 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante la noche y concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 2 % en diclorometano para dar el compuesto (**539**, 39 mg, 61 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 568,4.

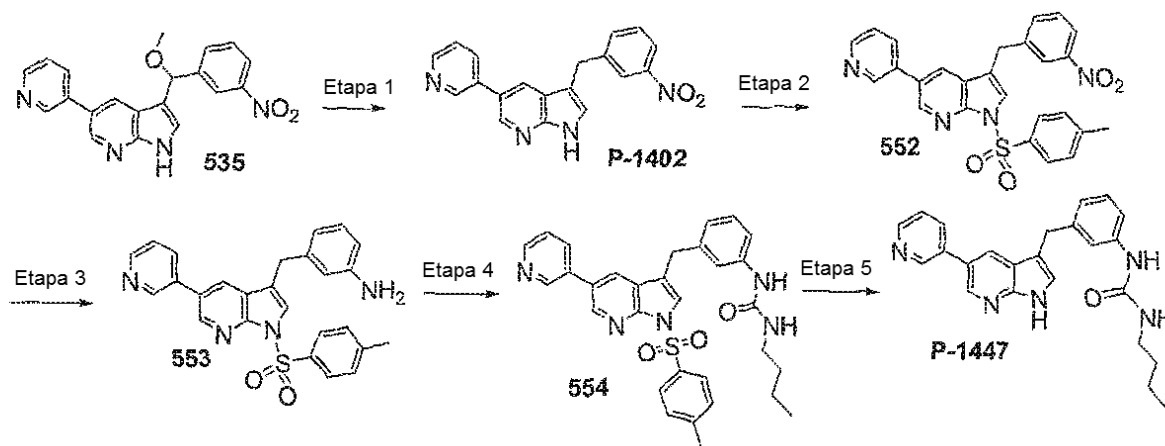
5 **Etapa 6 – Preparación de 1-butil-3-[3-(5-piridin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-urea (P-1445):**

A 1-Butil-3-3-[5-piridin-3-il-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil-urea (**539**, 33 mg, 0,058 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio 1,0 M en tetrahidrofurano (192 µl) una atmósfera de nitrógeno y la reacción se agitó durante tres horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Todos los sólidos se filtraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 4 % en diclorometano para dar el compuesto (**P-1445**, 8 mg, 30 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 414,3.

Ejemplo 27: Síntesis de 1-butil-3-[3-(5-piridin-5-il-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-fenil]-urea P-1447

El compuesto **P-1447** se sintetizó en cinco etapas a partir de 3-[(3-nitro-fenil)-metoxi-metil]-5-piridin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina **535** como se muestra en el Esquema 50.

15 **Esquema 50**



Etapa 1 – Preparación de 3-(3-nitro-bencil)-5-piridin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina (P-1402):

A 3-[(3-nitro-fenil)-metoxi-metil]-5-piridin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**535**, 431 mg, 1,20 mmol) según el ejemplo 26, esquema 49, etapa 1) en acetonitrilo (130 ml) se añadieron ácido trifluoroacético (18 ml, 230 mmol) y trietilsilano (36 ml, 230 mmol). La reacción se sometió a reflujo durante tres horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 80 % en hexano para dar el compuesto (**P-1402**, 323 mg, 82 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 331,2.

25 **Etapa 2 – Preparación de 3-(3-nitro-bencil)-5-piridin-3-il-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (552):**

A 3-(3-nitro-bencil)-5-piridin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1402**, 141 mg, 0,43 mmol) en N, N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 21 mg, 0,512 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de treinta minutos, se añadió cloruro de p-toluenosulfonylo (114 mg, 0,60 mmol) en N, N-dimetilformamida y la reacción se agitó durante tres horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Todos los sólidos se filtraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 40 % de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto (**552**, 120 mg, 58 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 485,25.

35 **Etapa 3 – Preparación de 3-[5-Piridin-3-il-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil]fenilamina (553):**

A 3-(3-nitro-bencil)-5-piridin-3-il-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (552, 230 mg, 0,14 mmol) en metanol (5 ml) se añadió 10% de paladio sobre carbono (10 mg) y unas gotas de ácido clorhídrico acuoso concentrado. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche y se filtró el catalizador a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 90 % en hexano para dar el compuesto (**553**, 88 mg, 41 %). EM

(ESI)[M+H]⁺ = 455,3.

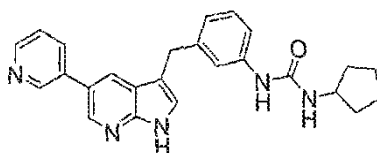
Etapa 4 – Preparación de 1-Butil-3-3-[5-piridin-3-il-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-fenil-urea (554):

- 5 A 3-[5-piridin-3-il-1-(1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenilamina (**553**, 14 mg, 0,031 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se añadió 1-isocianatobutano (3,4 mg, 0,03 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante la noche y concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 2 % en diclorometano para dar el compuesto (**554**, 7,2 mg, 42 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 554,4.

Etapa 5 – Preparación de 1-butil-3-[3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-urea (P-1447):

- 10 A 1-Butil-3-3-[5-piridin-3-il-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-fenil-urea (**554**, 11 mg, 0,02 mmol) en tetrahidrofurano (0,7 ml) se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio 1,0 M en tetrahidrofurano (66 µl) una atmósfera de nitrógeno y la reacción se agitó durante tres horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Todos los sólidos se filtraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 4 % en diclorometano para dar el compuesto (P-1447, 2,5 mg, 31 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 400,3.

- 15 La 1-ciclopentil-3-[3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-urea P-1446

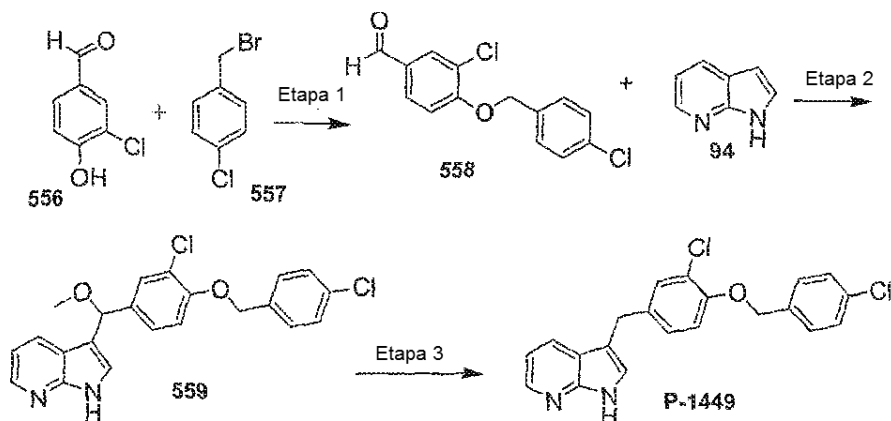


se preparó siguiendo el protocolo del Esquema 50, sustituyendo 1-isocianatobutano con isocianato-ciclopentano en la etapa 4. EM (ESI) [M + H]⁺ = 412,4.

Ejemplo 28: Síntesis de 3-[3-cloro-4-(4-cloro-benciloxi)-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina P-1449.

- 20 El compuesto P-1449 se sintetizó en tres etapas a partir de 3-cloro-4-hidroxi-benzaldehído **556** como se muestra en el Esquema 51.

Esquema 51



Etapa 1 – Preparación de 3-cloro-4-(4-cloro-benciloxi)-benzaldehído (558):

- 25 A acetonitrilo (15,0 ml) se añadieron 3-cloro-4-hidroxi-benzaldehído (**556**, 0,6 g, 4 mmol), bromuro de 4-clorobencilo (**557**, 1,2 g, 6 mmol) y carbonato de potasio (0,9 g, 7 mmol). La reacción se calentó a 150 °C durante 10 minutos en un instrumento de microondas CEM Discover. La reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto deseado se aisló mediante cromatografía en gel de sílice en columna (acetato de etilo: hexanos) (**558**, 0,85 g, 76 %).

- 30 **Etapa 2 – Preparación de 3-[3-cloro-4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-metoxi-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (559):**

1H-pirrolo [2,3-b] piridina (**94**, 0,3 g, 2,8 mmol) se mezcló con 3-cloro-4-(4-cloro-benciloxi)-benzaldehído (**558**, 0,8 g, 3 mmol), hidróxido de potasio (0,9 g, 17 mmol) y metanol (90,0 ml). La reacción se calentó a 50 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante seis días. Después de la neutralización con ácido clorhídrico 6 N, la reacción se

vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto deseado se aisló mediante cromatografía en gel de sílice en columna (acetato de etilo: hexanos) para dar un sólido amarillo (**559**, 0,6 g, 41 %). EM (ESI) $[M + H]^+$ = 413,2, 415,2 $[M-H]^-$ = 411,1, 413,1.

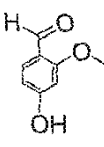
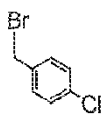

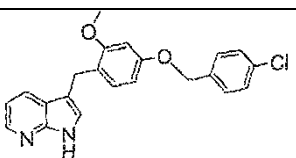
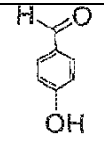
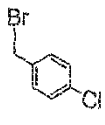

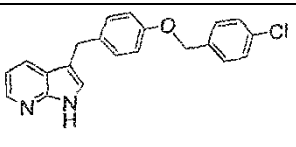
5 **Etapas 3 - Síntesis de 3-[3-cloro-4-(4-cloro-benciloxi)-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (P-1449):**

3-[3-cloro-4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-metoxi-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**559**, 0,2 g, 0,6 mmol) se mezcló con ácido trifluoroacético (0,226 ml, 3 mmol), trietilsilano (0,4 ml, 3 mmol) y acetonitrilo (5 ml). La reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante dos días. La reacción se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se neutralizó con hidróxido de sodio acuoso 2M. La reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto deseado se aisló mediante cromatografía en gel de sílice en columna (acetato de etilo: hexanos) para dar un sólido amarillo (**P-1449**, 0,0744 g, 33 %). EM (ESI) $[M-H]^+$ = 383,2.

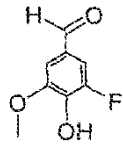
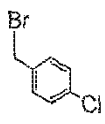
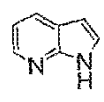
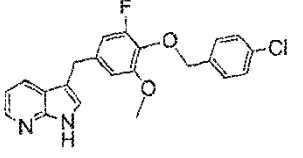
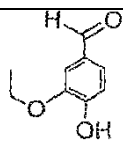
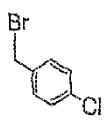
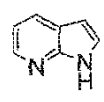
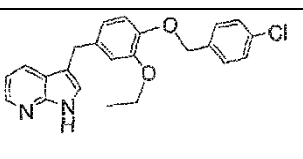
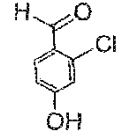
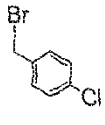
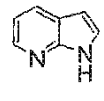
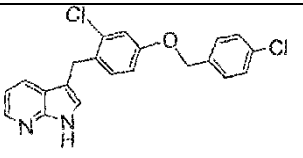
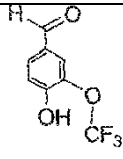
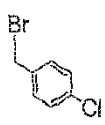
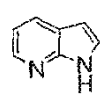
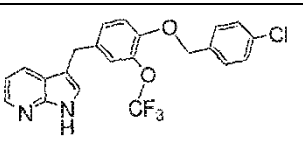
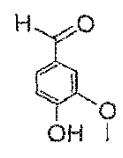
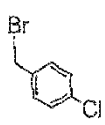
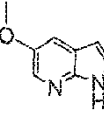
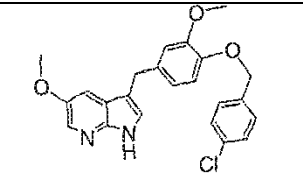
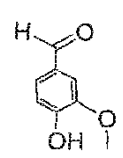
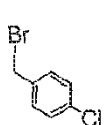
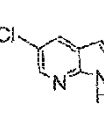
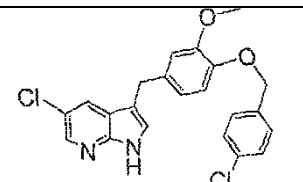
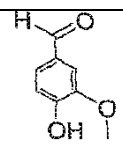
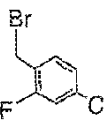
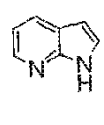
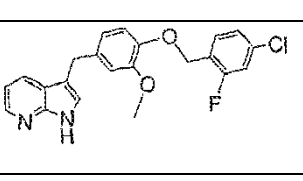
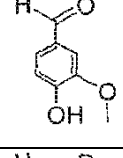
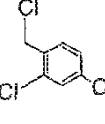
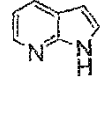
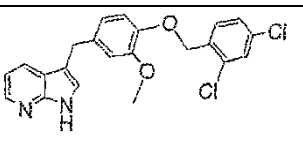
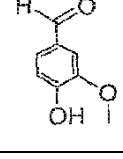
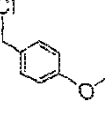
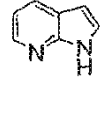
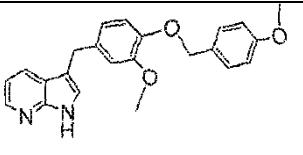
Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 51, sustituyendo 3-cloro-4-hidroxi-benzaldehído **556** con un aldehído apropiado y sustituyendo opcionalmente el bromuro de 4-clorobencilo **557** con un haluro de bencilo apropiado en la Etapa 1, y sustituyendo opcionalmente 1H-pirrol[2,3-b]piridina **94** con un azaindol apropiado en la Etapa 2. Los compuestos siguientes se prepararon siguiendo este procedimiento:

- 3-[4-(4-cloro-benciloxi)-2-metoxi-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1450**),
 3-[4-(4-cloro-benciloxi)-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1462**),
 3-[4-(4-Cloro-benciloxi)-3-fluoro-5-metoxi-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1466**),
 3-[4-(4-cloro-benciloxi)-3-etoxi-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1470**),
 3-[2-cloro-4-(cloro-benciloxi)-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1471**),
 3-[4-(4-cloro-benciloxi)-3-trifluorometoxi-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1487**),
 3-[4-(4-Cloro-benciloxi)-3-metoxi-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1531**),
 5-cloro-3-[4-(4-cloro-benciloxi)-3-metoxi-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1532**),
 3-[4-(4-Cloro-2-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1544**),
 3-[4-(2,4-dicloro-benciloxi)-3-metoxi-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1568**),
 3-[3-Metoxi-4-(4-metoxi-benciloxi)-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1569**),
 3-[3-Metoxi-4-(2,4,6-trifluoro-benciloxi)-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1578**),
 3-[4-(2,6-Dicloro-benciloxi)-3-metoxi-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1579**), y 3-[3-cloro-4-(4-cloro-benciloxi)-5-metoxi-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-1616**).

La siguiente tabla indica el aldehído (columna 2), el haluro de bencilo (columna 3), y el azaindol (Columna 4) que se utilizaron para proporcionar el compuesto objetivo (columna 5). La columna 1 proporciona el número de compuesto y la columna 6 la masa observada.

	Aldehído	Haluro de bencilo	Azaindol	Compuesto	EM (ESI) $[M+H]^+$ observado
P-1450					379,2 381,2
P-1462					349,1 351,2

(continuación)

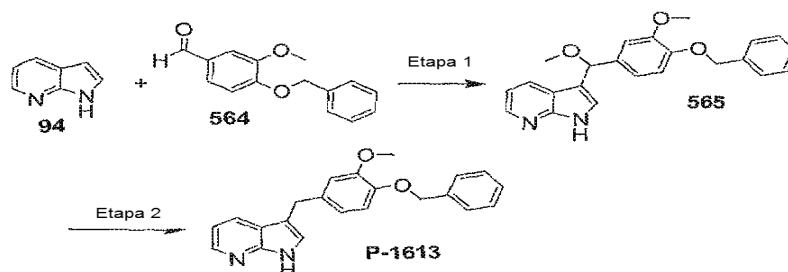
	Aldehído	Haluro de bencilo	Azaíndol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1466					397,2
					399,2
P-1470					393,2
					395,2
P-1471					383,1
					385,1
P-1487					433,2
					435,2
P-1531					409,2
P-1532					413,1
P-1544					397,2
P-1568					413,1
					415,1
					416,2
P-1569					375,2

(continuación)

	Aldehído	Haluro de bencilo	Azaíndol	Compuesto	EM (ESI) [M+H ⁺] ⁺ observado
P-1578					399,2 397,1 ([M-H ⁺] ⁻)
P-1579					413,2 415,2 416,2 ([M-H ⁺] ⁻)
P-1616					413,1

Ejemplo 29: Síntesis de 3-(4-benciloxi-3-metoxi-bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina P-1613.

El compuesto **P-1613** se sintetizó en dos etapas a partir de 4-benciloxi-3-metoxibenzaldehído **564** como se muestra en el Esquema 53.

Esquema 53**Etapa 1 – Preparación de 3-[(4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-metoxi-metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (565):**

Metanol (125 ml) e hidróxido de potasio (4,4 g, 79 mmol) se mezclaron con 1H-pirrol[2,3-b]piridina (**94**, 3,1 g, 26,6 mmol) y 4-benciloxi-3 metoxi-benzaldehído (**564**, 12,9 g, 53,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El sólido blanco resultante se filtró y se lavó con agua. El material bruto se usó más adelante sin purificación adicional.

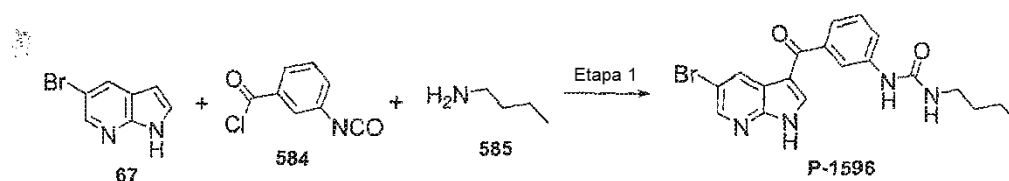
Etapa 2 - Preparación de 3-(4-benciloxi)-3-metoxi-bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (P-1613):

3-[(4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-metoxi-metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**565**, 0,9g, 2,4 mmol) y acetonitrilo (50 ml) se mezclaron con ácido trifluoroacético (0,360 ml, 4,7 mmol) y trietilsilano (0,746 ml, 4,7 mmol). La reacción calentó a 80 °C y se agitó durante la noche. La reacción se concentró. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto deseado se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto (**P-1613**, 0,454 g 54,8 %). EM (ESI) [M-H⁺]⁺ = 345,3.

20 Ejemplo 30: Síntesis de 1-[3-(5-bromo-2H-pirrol[2,3-b] piridin-3-carbonil)-fenil]-3-butil-urea P-1596.

El compuesto **P-1596** se sintetizó en una etapa a partir de 5-bromo-1H-pirrol[2,3-b] piridina **67** como se muestra en el Esquema 55.

Esquema 55



Etapa 1 – Preparación de 1-[3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-3-butil-urea (P-1596):

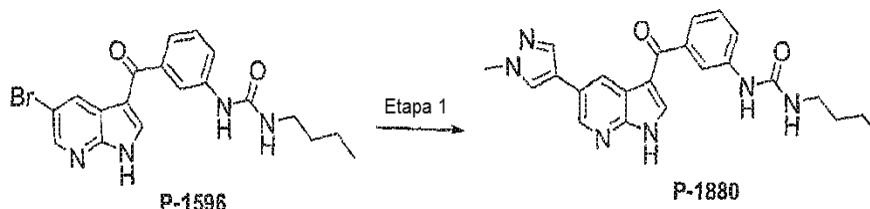
- 5 A tricloruro de aluminio (3,67 g, 0,0275 mol) en diclorometano (100 ml, 2 mol) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió 5-bromo-7-azaindol (67, 1,08 g, 0,00548 mol) a temperatura ambiente. Después de una hora, se añadió cloruro de 3-isocianato-benzoilo (**584**, 5,00 g, 0,0275 mol) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió 1-butanamina (**585**, 54 ml, 0,54 mol) cuidadosamente. Se eliminaron todos los disolventes. El residuo se purificó en cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (**P-1596**, 172 mg, 8 %). EM (ESI) [M+H]⁺= 413,1, 415,0.
- 10 Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 55, sustituyendo 1-butanamina **585** con una amina apropiada y opcionalmente sustituyendo 5-bromo-7-azaindol **67** con 5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 89 (preparada como se describe en el Ejemplo 17). Los compuestos siguientes se prepararon usando este procedimiento:
- 1-bencil-3-[3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-urea (**P-1553**),
- 15 1-bencil-3-[3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-urea (**P-1554**),
- 1-(2-metoxi-etil)-3-[3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-urea (**P-1566**), y
- 1-fenil-3-[3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-urea (**P-1591**).

La tabla siguiente indica la amina (columna 2) y el azaindol (columna 3) usados para obtener el compuesto objetivo (columna 4). El número de compuesto se proporciona en la columna 1 y la masa observada en la columna 5.

	Amina	Azaindol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1553				447,0 449,1
P-1554				448,3
P-1566				416,3
P-1591				434,3

Ejemplo 31: Síntesis de 1-butil-3-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-urea P-1880

El compuesto **P-1880** se sintetizó en una etapa a partir de 1-[3-(5-bromo-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-3-butil-urea **P-1596** como se muestra en el esquema 56.

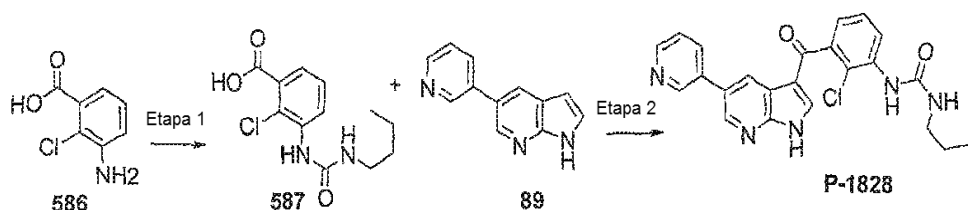
5 **Esquema 56**

Etapa 1 – Preparación de 1-butil-3-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-urea (P-1880):

En un tubo de microondas, 1-[3-(5-bromo-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-3-butil-urea (**P-1596**, 0,077 g, 0,00018 mol, preparado como se describe en el Ejemplo 30, Esquema 55), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol (0,0964 g, 0,000464 mol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,011 g, 0,000093 mol) se mezclaron en 1,00 M de carbonato de potasio en agua (1,2 ml), acetonitrilo (2,0 ml, 0,037 mol), y tetrahidrofurano, (1,0 ml, 0,012 mol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C en el microondas durante 20 minutos, luego a 120 °C durante 10 minutos. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto (**P-1880**, 52 mg, 67 %), EM (ESI)[M+H]⁺ = 417,4.

Ejemplo 32: Síntesis de 1-butil-3-[2-cloro-3-(5-piridin-3-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-urea P-1828

El compuesto **P-1828** se sintetizó en dos etapas a partir de ácido 3-amino-2-clorobenzoico **586** como se muestra en el Esquema 57.

20 **Esquema 57**

Etapa 1 - Preparación de ácido (3-butil-ureido)-2-cloro-benzoico (587):

A N,N-diisopropilamina (1,72 ml, 0,0122 mol) en tetrahidrofurano (12 ml, 0,14 mol), se añadió n-butil-litio 1,6 M en hexano (7,6 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos, se añadió ácido 3-amino-2-clorobenzoico (**586**, 1,00 g, 0,00583 mol). Después de otros 30 minutos, se añadió 1-isocianatobutano (2,60 ml, 0,0233 mmol) a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y se dejó en agitación durante dos horas. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se inactivó con una solución de HCl 1 M (acuoso) y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano: metanol: ácido acético 40: 2: 1 para dar el compuesto en forma de un sólido de color blanquecino (**587**, 147 mg, 9 %).

Etapa 2 – Preparación de 1-butil-3-[2-cloro-3-(5-piridin-3-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-urea (P-1828):

A ácido 3-(3-butil-ureido)-2-cloro-benzoico (**587**, 103 mg, 0,000380 mol) se añadió diclorometano (10 ml, 0,2 mol) seguido por cloruro de tionilo (110 µl, 0,0015 mol) y 1 gota de dimetilformamida para dar una suspensión. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El material sólido todavía estaba presente en la mezcla

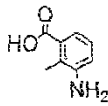
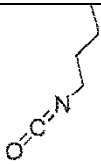
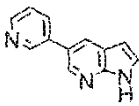
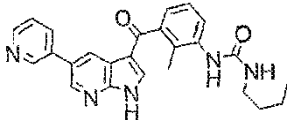
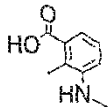

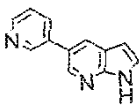
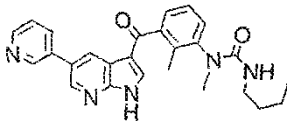
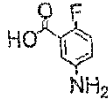
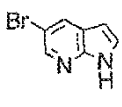
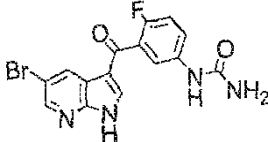
de reacción, por lo que se añadió tetrahidrofurano (0,5 ml, 0,006 mol) y continuó la agitación a temperatura ambiente. La reacción se volvió una solución clara después de 2 horas, después se agitó durante otra hora. Todos los volátiles se retiraron a vacío y el residuo se eliminó en tolueno, dos veces. Después, el sólido se secó a alto vacío durante 60 minutos y se disolvió en diclorometano (5 ml). Esto se añadió a 5-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**89**, 0,074 g, 0,00038 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 17), que se había tratado con tricloruro de aluminio (0,25 g, 0,0013 mol) en diclorometano (10 ml) durante 1 hora. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se inactivó con metanol (5 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y agua con bicarbonato de sodio saturado añadido para ajustar el pH ~ 8. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 2 % de metanol en diclorometano, seguido de 5 % de metanol en diclorometano para dar el compuesto como un sólido blanco (**P-1828**, 45 mg, 26 %).

EM (ESI)[M+H]⁺ = 448,3.

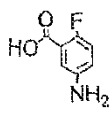
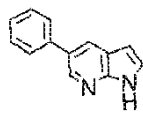
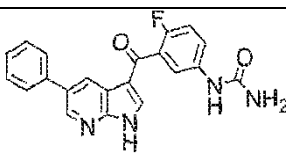
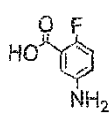
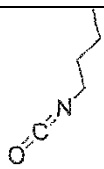
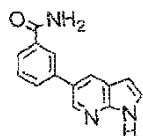
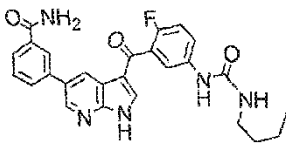
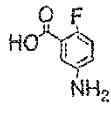
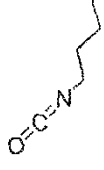
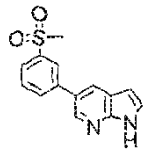
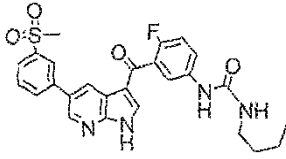
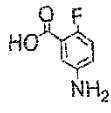
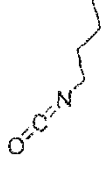
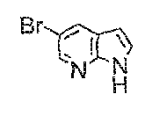
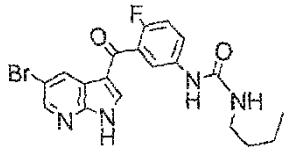
Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 57, sustituyendo ácido 3-amino-2-clorobenzoico **586** con un ácido carboxílico apropiado y sustituyendo opcionalmente 1-isocianatobutano con un isocianato apropiado en la Etapa 1, y sustituyendo opcionalmente 5-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **89** con 7-azaindol sustituido apropiado (véase el ejemplo 17) en la Etapa 2. Los compuestos siguientes se prepararon siguiendo este procedimiento:

- 1-butil-3-[2-metil-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-urea (**P-1742**),
 3-Butil-1-metil-1-[2-metil-3-(5-piridin-3-il-1H-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-urea (**P-1855**),
 [3-(5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-4-fluoro-fenil]-urea (**P-1570**),
 [4-fluoro-3-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-urea (**P-1589**),
 3-{3-[5-(3-butil-ureido)-2-fluoro-benzoi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-benzamida (**P-1621**),
 1-Butil-3-[4-fluoro-3-[5-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1627**), y
 1-[3-(5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-4-fluoro-fenil]-3-butil-urea (**P-1637**).

La siguiente tabla indica el ácido carboxílico (columna 2), el isocianato (columna 3) y el azaindol (columna 4) usados para dar el compuesto objetivo (columna 5). La columna 1 proporciona el número de compuesto y la columna 6 la masa observada.

	Ácido	Isocianato	Azaindol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1742					428,3
P-1855					442,3
P-1570		HN=C=O			377,1 379,1

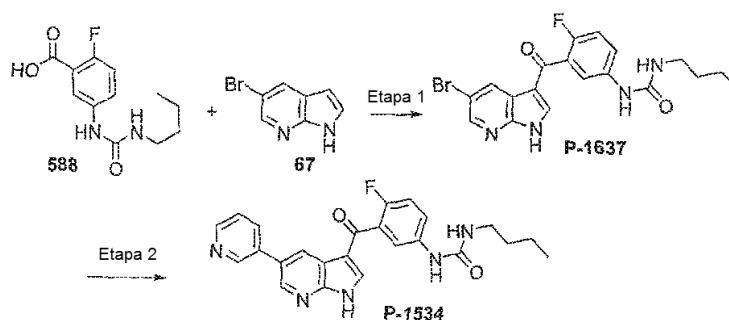
(continuación)

	Ácido	Isocianato	Azaíndol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1589		HN=C=O			375,2
P-1621					474,3
P-1627					509,2
P-1637					433,1 435,1

Ejemplo 33: Síntesis de 1-butil-3-[4-fluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-urea (P-1534):

- 5 El compuesto **P-1534** se sintetizó en dos etapas a partir de ácido 5-(3-butilureido)-2-fluorobenzoico **588** (preparado a partir de ácido 3-fluoro-5-aminobenzoico y 1-isocianatobutano siguiendo el protocolo descrito en la etapa 1 del Esquema 57, Ejemplo 32) y 5-bromo-7-azaindol **67** como se muestra en el Esquema 58.

Esquema 58



10

Etapas 1 – Preparación de 1-[3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-3-carbonil)-4-fluoro-fenil]-3-butil-urea (P-1637):

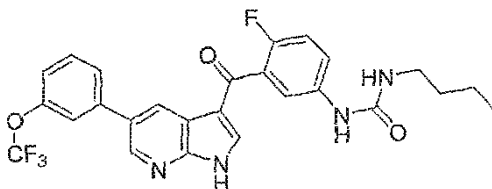
- 15 A tricloruro de aluminio (0,524 g, 0,00393 mmol) y diclorometano (20 ml, 0,3 mol) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió 5-bromo-7-azaindol (**67**, 0,155 g, 0,000787 mol) en diclorometano. A ácido 5-(3-butilureido)-2-fluorobenzoico (**588**, 0,200 g, 0,000787 mol) se añadieron 4 ml de diclorometano (4 ml) seguido de cloruro de tionilo (69 µl, 0,00094 mol) y una gota de N, N-dimetilformamida. Después de 1 hora, la reacción se mantuvo como suspensión, por lo que se añadió cloruro de tionilo adicional junto con tetrahidrofurano. La reacción permaneció

como suspensión, por lo que se introdujo en un baño de aceite a 50 °C. Después de otra hora, la reacción era todavía una suspensión, y por lo que se dejó reaccionar a 50 °C durante la noche. La reacción se ha convertido en una solución clara. Todos los volátiles se eliminaron al vacío, después el residuo se disolvió en diclorometano y se añadió a la suspensión de 5-bromo-7-azaindol y tricloruro de aluminio. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4,5 horas, seguido de la adición de agua y extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol (0 a 10 %) en diclorometano, para dar el compuesto (**P-3637**, 14 mg, 4 %).

Etapa 2 – Preparación de 1-butil-3-[4-fluoro-3-(5-piridin-3-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-urea (P-1534):

A 1-[3-(5-bromo-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-4-fluoro-fenil]-3-butil-urea (**P-1637**, 14,0 mg, 0,0000323 mol), ácido 3-piridilborónico (5,96 mg, 0,0000485 mol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,820 mg, 7,09E-7 mol) se mezclaron en carbonato potásico 1,00 M en agua (1,00 ml) y acetonitrilo (2,00 ml, 0,0383 mol). La mezcla resultante se calentó a 120 °C en el microondas durante 40 minutos. La reacción se extrajo con acetato de etilo y agua dos veces, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico 1 M seguido de salmuera y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. La capa orgánica se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo y agua con ácido fórmico al 0,1 %) para dar el compuesto como un sólido blanco (**P-1637**, 8,5 mg, 61 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 432,3.

La 1-Butil-3-[4-fluoro-3-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil]-urea **P-1660**

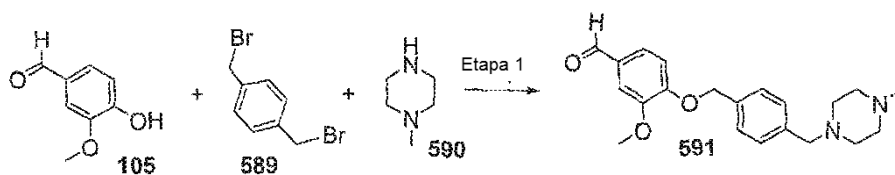


se preparó siguiendo el protocolo del Esquema 58, sustituyendo ácido 3-piridilborónico con ácido 3-trifluorometoxifenilborónico en la etapa 2. EM (ESI) [M+H]⁺ = 515,2.

Ejemplo 34: Síntesis de reactivos de aldehído para el acoplamiento a 7-azaindoles

Los compuestos de aldehído para el acoplamiento a la posición 3 de un 7-azaindol se muestran en los siguientes esquemas. El 3-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-benzaldehído **591** se preparó en una etapa, como se muestra en el Esquema 59.

Esquema 59



Etapa 1 - Síntesis de 3-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) benzaldehído (591):

A 4-Hidroxi-3-metoxibenzaldehído (**105**, 2,1 g, 0,014 mol) en N, N-dimetilformamida (40,0 ml) se añadieron 1,4-bis(bromometil)-benceno (**589**, 4,00 g, 0,0152 mol) y carbonato de potasio (5,0 g, 0,036 mol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 12 horas se añadió a la reacción 1-metilpiperazina (**590**, 3,8 ml, 0,034 mol). Después de 2 horas, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 20 % en diclorometano para dar el compuesto (**589**, 1,2 g, 25,0 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 355,3.

2-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído **593** se sintetizó en una sola etapa a partir de 2-fluoro-4,5-dimetoxibenzaldehído **592** como se muestra en el Esquema 60.

Esquema 60

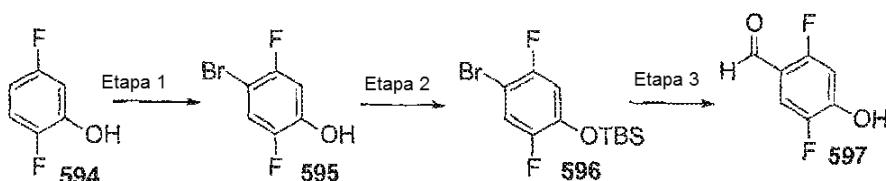


Etapa 1 - Síntesis de 2-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído (593):

5 A 2-fluoro-4,5-dimetoxi-benzaldehído (**592**, 1,00 g, 5,43 mol) en diclorometano (50,0 ml) se añadió tricloruro de aluminio (4,34 g, 32,6 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se lavó con acetato de etilo y hexano para dar un sólido blanco (**593**, 0,70g, 76,0 %).

10 El 2,5-difluoro-4-hidroxi-benzaldehído **597** se sintetizó en tres etapas a partir de 2,5-difluorofenol **594** como se muestra en el Esquema 61.

Esquema 61



Etapa 1 - Síntesis de 4-bromo-2,5-difluorofenol (595):

15 A 2,5-difluorofenol (**594**, 5,50g, 0,0423 mol) en cloroformo (110,0 ml), se añadió bromo (2,18 ml, 0,0423 mol) lentamente. Después de 3 horas, la solución de reacción se vertió en una solución de tiosulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano para dar un aceite incoloro (**595**, 6,20 g, 70,2 %).

Etapa 2 - (4-Bromo-2,5-difluoro-fenil)-terc-butil-dimetil-silano (596):

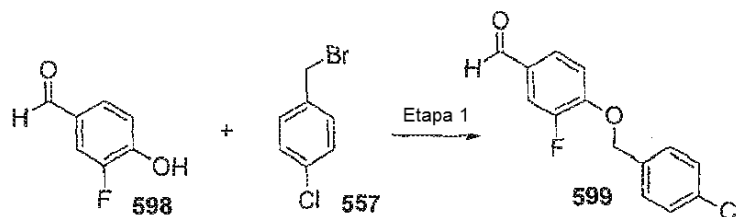
20 A 4-bromo-2,5-difluoro-fenol (**595**, 3,50 g, 0,0167 mol) en N,N-dimetilformamida (50,0 ml) se añadieron cloruro de terc-butildimetilsililo (3,83 g, 0,0254 mol) y 1H-imidazol (6,00 g, 0,0529 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano para dar el compuesto (**596**, 3,0 g, 55,4 %).

25 Etapa 3 - 2,5-difluoro-4-hidroxi-benzaldehído (597):

30 A (4-bromo-2,5-difluoro-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano (**596**, 3,00 g, 9,28 mmol) en tetrahidrofurano (37,5 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno a -78 °C, se añadió lentamente n-butil-litio (3,90 ml, 2,50 M en hexano). Después de 30 minutos, se añadió N, N-dimetilformamida (0,825 ml, 0,0106 mol) a la reacción. Una hora más tarde, la reacción se dejó llegar a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua y HC 1 N, después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano para dar el compuesto como un sólido de color blanquecino (**597**, 0,86 g, 59,0 %).

4-(4-cloro-benciloxi)-3-fluoro-benzaldehído **599** se sintetizó en una sola etapa a partir de 3-fluoro-4-hidroxi-benzaldehído **598** como se muestra en el Esquema 62.

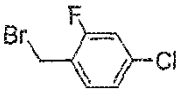
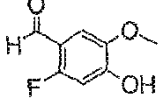
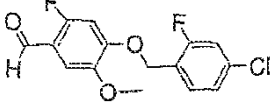
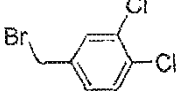
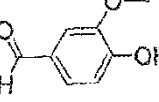
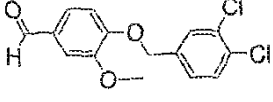
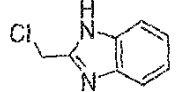
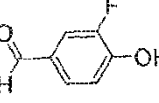
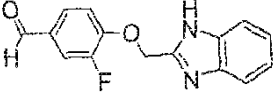
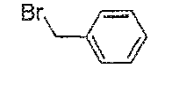
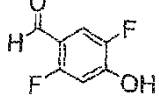
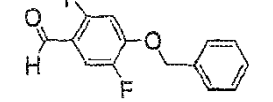
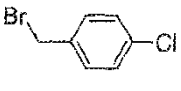
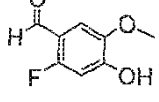
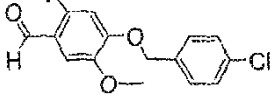
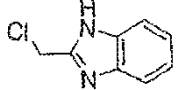
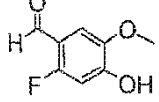
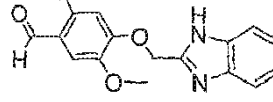
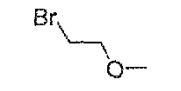
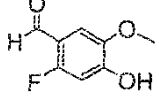
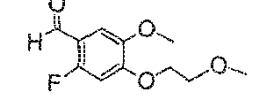
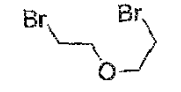
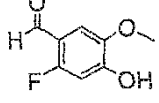
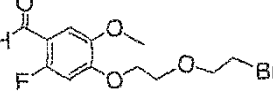
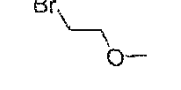
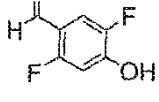
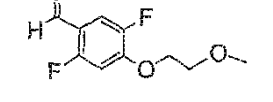
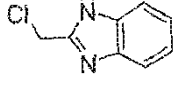
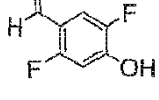
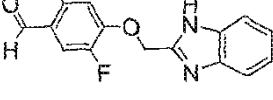
Esquema 62

*Etapa 1 - Síntesis de 4-(4-cloro-benciloxi)-3-fluoro-benzaldehído (599):*

- 5 A 3-fluoro-4-hidroxi-benzaldehído (**598**, 0,800 g, 5,71 mmol) en N,N-dimetilformamida (50,0 ml) se añadió hidruro de sodio (260,0 mg, 60 % en aceite mineral, 6,50 mmol). Después de 15 minutos, se añadió bromuro de 4-clorobencilo (**557**, 1,29 g, 6,28 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a 80 °C durante 5 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30 % en hexano para dar el compuesto (**599**, 1,3 g, 86,0 %).
- 10 Se prepararon aldehídos adicionales utilizando el protocolo del Esquema 62, sustituyendo el bromuro de 4-clorobencilo **557** con un agente alquilante adecuado, y/o 3-fluoro-4-hidroxi-benzaldehído **598** con un aldehído adecuado. La siguiente tabla indica el agente alquilante (columna 1) y el aldehído de partida (columna 2) usados para proporcionar el aldehído (columna 3) sintetizado siguiendo este protocolo.

Agente alquilante	Aldehído	Compuesto

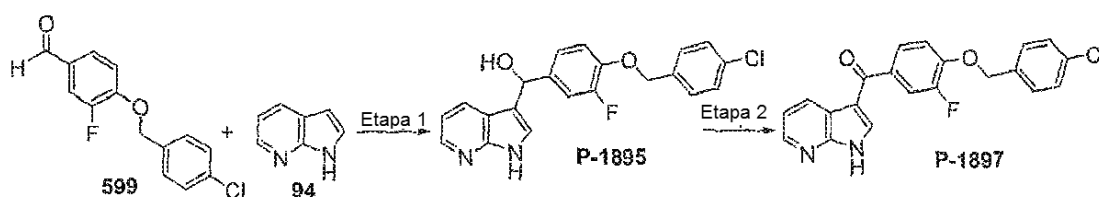
(continuación)

Agente alquilante	Aldehído	Compuesto
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

Ejemplo 35: Síntesis de [4-(4-cloro-benciloxi)-3-fluoro-fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-1897) y compuestos relacionados

- 5 El compuesto **P-1897** se sintetizó en dos etapas a partir de 4-(4-cloro-benciloxi)-3-fluorobenzaldehído **599** como se muestra en el Esquema 63.

Esquema 63



Etapa 1 - Síntesis de [4-(4-cloro-benciloxi)-3-fluoro-fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (P-1895):

5 A 1H-Pirrolo[2,3-b]piridina (**94**, 100,0 mg, 0,85 mmol) en metanol (50,0 ml) se añadieron 4-(4-cloro-benciloxi)-3-fluoro-benzaldehído (**599**, 250,0 mg, 0,94 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 34) e hidróxido de potasio (1,00g, 17,82 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno.. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30 % en hexano para dar el compuesto (**P-1895**, 55 mg, 17,0 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 383,3.

Etapa 2 - Síntesis de [4-(4-cloro-benciloxi)-3-fluoro-fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-1897):

15 A [4-(4-cloro-benciloxi)-3-fluoro-fenil]-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-3-il)-metanol (**P-1895**, 17,7 mg, 0,046 mmol) en tetrahidrofurano (10,0 ml) se añadió peryodinano de peryodinano de Dess-Martin (23,5 mg, 0,056 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se concentró, después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50 % en hexano para dar un sólido blanco (**P-1897**, 6,4 mg, 36,3 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 381,3.

20 Se prepararon compuestos adicionales utilizando el protocolo del Esquema 63, sustituyendo 4-(4-cloro-benciloxi)-3-fluoro-benzaldehído **599** con un aldehído apropiado (preparado como se describe en el Ejemplo 34), y sustituyendo opcionalmente la 1H-Pirrolo[2,3-b]piridina **94** con un 7-azaindol sustituido adecuado (véase el Ejemplo 9 o el Ejemplo 16) en la etapa 1. Los compuestos siguientes se prepararon siguiendo este procedimiento:

[4-(4-Cloro-benciloxi)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1845**),

[4-(4-Cloro-3-trifluorometil-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1850**),

[4-(1H-Benzimidazol-2-ilmetoxi)-3-fluoro-fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1900**),

(4-benciloxi-2,5-difluoro-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1903**),

25 [4-(1H-Benzimidazol-2-ilmetoxi)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1979**),

[4-(1H-Benzimidazol-2-ilmetoxi)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1982**),

[4-(1H-Benzimidazol-2-ilmetoxi)-2,5-difluoro-fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1987**),

30 {4-[2-(2-Bromo-etoxi)-etoxi]-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1988**),

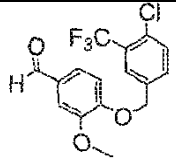
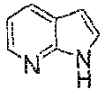
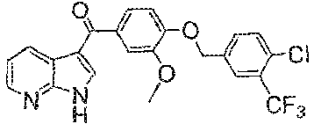
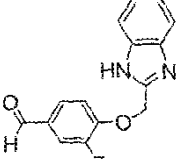
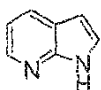
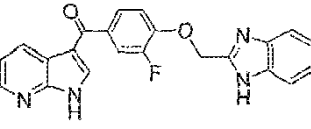
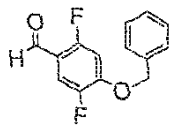
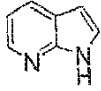
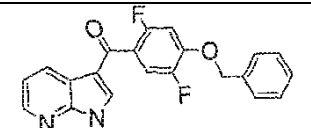
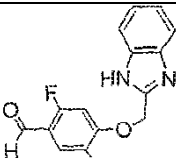
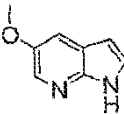
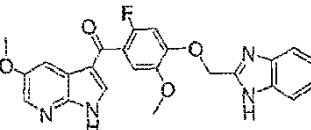
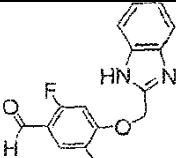
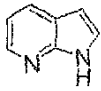
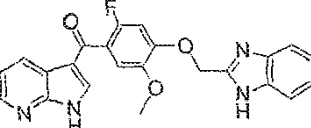
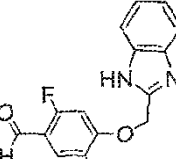
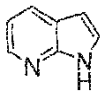
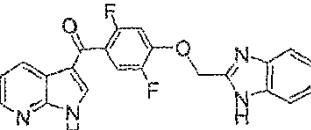
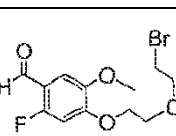
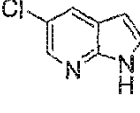
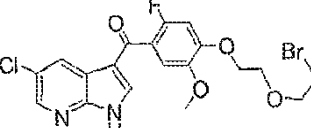
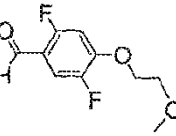
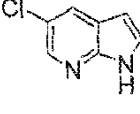
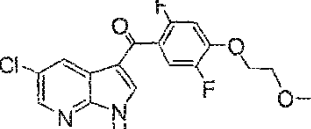
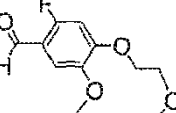
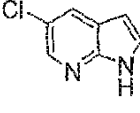
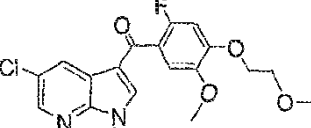
(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-[2,5-difluoro-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-metanona (**P-1989**),

(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-[2-fluoro-5-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-metanona (**P-1991**),

La tabla siguiente indica el aldehído (columna 2) y el azaindol (columna 3) usados para obtener el compuesto objetivo (columna 4). La columna 1 proporciona el número de compuesto y la columna 5 la masa observada.

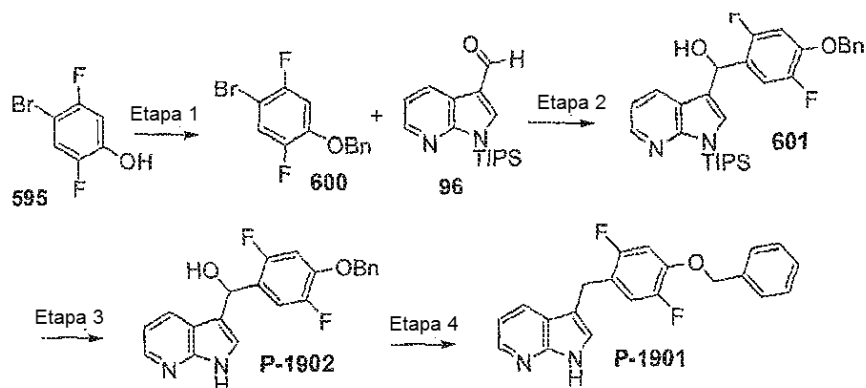
	Aldehído	Azaindol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1845				409,6 [M-H] ⁺

(continuación)

	Aldehído	Azaíndol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1850				
P-1900				387,4
P-1903				363,3 [M-H] ⁻
P-1979				447,4
P-1982				417,3
P-1987				405,3
P-1988				471,2 473,2
P-1989				365,2 [M-H] ⁻
P-1991				377,2 [M-H] ⁻

Ejemplo 36_ Síntesis de 3-(4-Benciloxi-2,5-difluoro-bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina P-1901

El compuesto **P-1901** se sintetizó en cuatro etapas a partir de 4-bromo-2,5-difluorofenol **595** como se muestra en el Esquema 64.

Esquema 64

5

Etapa 1 - Síntesis de 1-benciloxi-4-bromo-2,5-difluoro-benceno (600):

A 4-bromo-2,5-difluoro-fenol (**595**, 0,90 g, 0,0043 mol, preparado como se describe en el Ejemplo 34, Esquema 61) en N, N-dimetilformamida (30,0 ml) se añadieron hidruro de sodio (0,21 g, 60 % en aceite mineral, 0,0052 mol) y bromuro de bencilo (0,563 ml, 0,00474 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5 % en hexano para dar un sólido blanco (**600**, 0,84 g, 65,0 %).

10

Etapa 2 - (4-benciloxi-2,5-difluorofenil)-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (601):

A 1-benciloxi-4-bromo-2,5-difluoro-benceno (**600**, 0,84 g, 2,80 mmol) en tetrahidrofurano (15,0 ml) y éter bajo una atmósfera de nitrógeno a -78 °C, se añadió lentamente n-butil-litio (1,20 ml, 2,50 M en hexano). Después de 20 minutos, 1-triisopropilsilil-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-carbaldehído (**96**, 0,82 g, 0,0027 mol, preparado como se describe en el Ejemplo 18) se añadió a la reacción. Después de 20 minutos, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano para dar un sólido blanco (**601**, 1,0 g, 70,0 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 523,4.

15

20

Etapa 3 - Síntesis de (4-benciloxi-2,5-difluoro-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (P-1902),

A (4-Benciloxi-2,5-difluoro-fenil)-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-3-il)-metanol (**601**, 1,00 g, 1,91 mmol) en tetrahidrofurano (15,0 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio, trihidrato(0,63 g, 2,04 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se sometió a evaporación rotatoria, después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50 % en hexano para dar el compuesto como un sólido blanco (**P-1902**, 0,59 g, 84,0 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 367,4.

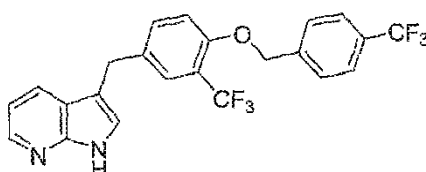
25

Etapa 4 - Síntesis de 3-(4-Benciloxi-2,5-difluoro-bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (P-1901):

A (4-Benciloxi-2,5-difluoro-fenil)-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-3-il)-metanol **P-1902**, 500,0 mg, 1,37 mmol) en acetonitrilo (25,0 ml) se añadieron trietilsilano (2,00 ml, 0,0125 mol) y ácido trifluoroacético (1,00 ml, 0,0130 mmol). La reacción se calentó hasta reflujo durante 2 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50 % en hexano para dar un sólido blanco (**P-1901**, 60,0 mg, 94,1 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 351,4.

30

La 3-[3-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-benciloxi)-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **P-1797**



35

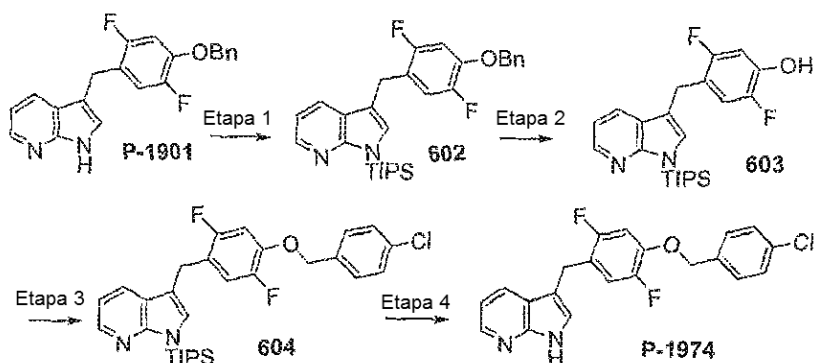
se preparó usando el protocolo del Esquema 64, sustituyendo 4-bromo-2,5-difluorofenol **595** con 4-bromo-2-
252

trifluorometil-fenol (preparado como se describe en el Ejemplo 34, Esquema 61, Etapa 1, sustituyendo 2,5-difluoro-fenol **594** con 2-trifluorometil-fenol) y bromuro de bencilo con 1-bromometil-4-trifluorometil-benceno en la etapa 1.. EM (ESI) $[M+H]^+ = 451$.

Ejemplo 37: Síntesis de 3-[4-(4-cloro-benciloxi)-2,5-difluoro-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina P-1974

- 5 El compuesto P-1974 se sintetizó en cuatro etapas a partir de 3-(4-benciloxi-2,5-difluoro-bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina P-1901 como se muestra en el Esquema 65.

Esquema 65



Etapa 1 - Síntesis de 3-(4-Benciloxi-2,5-difluoro-bencil)-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (602):

- 10 A 3-(4-Benciloxi-2,5-difluoro-bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-1901**, 560,0 mg, 1,60 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 18, Esquema 33) en tetrahidrofurano (28,0 ml) se añadió hidruro sódico (100,0 mg, 60 % en aceite mineral, 2,50 mmol). Después de 10 minutos, se añadió cloruro de triisopropilsililo (0,500 ml, 2,36 mol) a la reacción. Después de 4 horas, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30 % en hexano para dar el compuesto (**602**, 0,70 g, 86,1 %).

Etapa 2 - síntesis de (2,5-difluoro-4-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenol (603):

- 20 A 3-(4-Benciloxi-2,5-difluoro-bencil)-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**602**, 0,70 g, 0,0014 mol) en metanol (30,0 ml) se añadió 50 % de hidróxido de paladio sobre carbono (0,1 g) bajo una atmósfera de hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró y se concentró para dar un aceite incoloro (**603**, 0,47 g, 82,0 %).

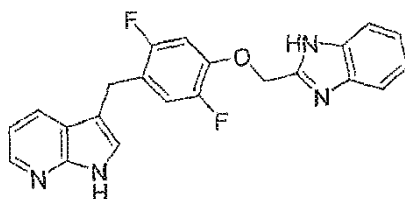
Etapa 3 - 3-[4-(4-cloro-benciloxi)-2,5-difluoro-bencil]-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (604):

- 25 A 2,5-difluoro-4-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenol (**603**, 120,0 mg, 0,29 mmol) en N, N-dimetilformamida (15,0 ml) se añadió hidruro de sodio (18,0 mg, 60 % en aceite mineral, 0,45 mol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 10 minutos, se añadió bromuro de 4-clorobencilo (0,65,1 mg, 0,32 mol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a 40 °C durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto crudo (**604**, 0,15 g) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4 - Síntesis de 3-[4-(4-cloro-benciloxi)-2,5-difluoro-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (P-1974):

- 30 A 3-[4-(4-cloro-benciloxi)-2,5-difluoro-bencil]-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**604**, 0,150 g, 0,28 mmol) en tetrahidrofurano, (10,0 ml) se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (80,0 mg, 0,31 mmol). Después de 10 minutos, la reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50 % en hexano para dar el compuesto como un sólido blanco (**P-1974**, 30,8 mg, 28,9 %). EM (ESI) $[M+H]^+ = 385,3$.

- 35 El 2-[2,5-difluoro-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenoximetil]-1H-benzoimidazol **P-1975**

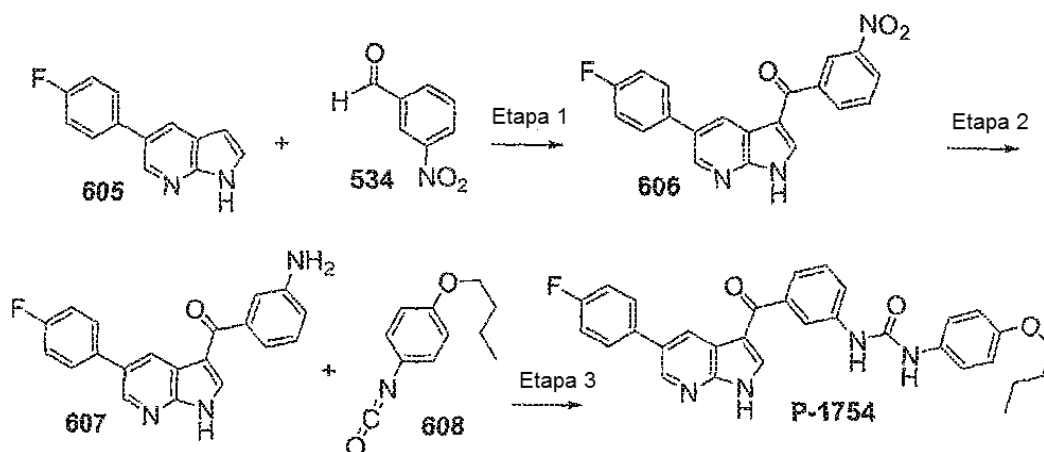


se preparó usando el protocolo del Esquema 65, sustituyendo bromuro de 4-clorobencilo con 2-clorometil-1H-bencimidazol en la etapa 3. EM (ESI) $[M + H]^+ = 391,3$.

5 **Ejemplo 38: Síntesis de 1-(4-Butoxi-fenil)-3-{3-[5-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-urea P-1754**

El compuesto P-1754 se sintetizó en tres etapas a partir de 5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina **605** como se muestra en el Esquema 66.

Esquema 66



10 **Etapa 1 – Preparación de (3-cloro-fenil)-(5-4-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (606):**

A 5-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**605**, 530 mg, 2,5 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 23) disuelto en 20 ml de dioxano se añadió 3-nitrobenzaldehído (**534**, 758 mg, 5 mmol) e hidróxido potásico (4 ml de 2,5M acuoso). El vial se agitó en un agitador orbital durante 1,6 horas y se separó el dioxano a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se neutralizó con la adición de HCl 1M. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo-naranja (1,5 g). El material en bruto se disolvió en diclorometano (150 ml) y se enfrió a 0 °C con agitación enérgica, lentamente se añadió clorocromato de piridinio (3,0 g, 14 mmol), manteniendo la temperatura de la solución a 0 °C. Después de la adición completa, la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de color marrón oscuro / negro resultante se diluyó con cloroformo y se pasó a través de un tapón de sílice. La elución con metanol dio 1,5 g de **606** bruto, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2 – Preparación de (3-amino-fenil)-(5-4-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (607):

La (3-cloro-fenil)-[5-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-metanona (**606**, 1,5 g) bruta se disolvió en una cantidad mínima de metanol (~ 5 ml) y se añadió Pd / C (5 %, 10 ~ mg). La mezcla de reacción se agitó en un agitador Parr bajo 70 psi de H₂ durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida para dar 1,4 g de **607** bruto que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3 – Preparación de 1-(4-Butoxi-fenil)-3-{3-[5-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-urea (P-1754):

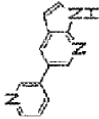
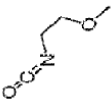
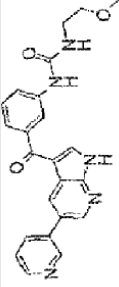
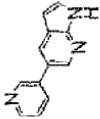
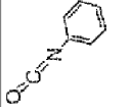
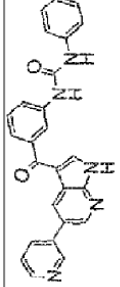
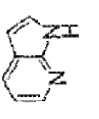
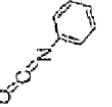
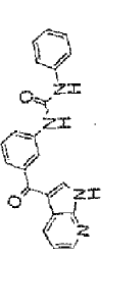
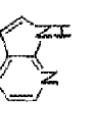
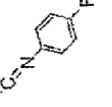
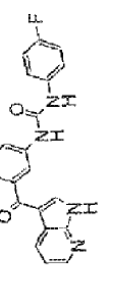
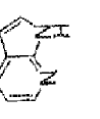
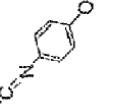
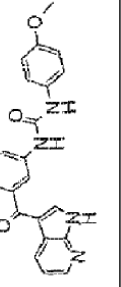
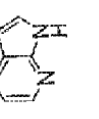
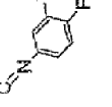
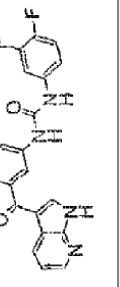
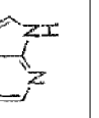
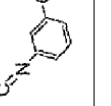
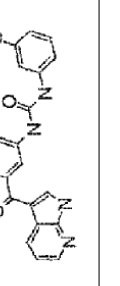
A una solución de (3-amino-fenil)-[5-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-metanona (**607**, 7,5 mg) en piridina anhidra (200 µl) se añadió 1-butoxi-4-isocianato-benceno neto (**608**, 1,6 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DMSO (200 µl) y se purificó usando HPLC de fase inversa con un gradiente de acetonitrilo / agua. EM (ESI) $[M+H]^+ = 523,5$.

Los compuestos adicionales se prepararon siguiendo el protocolo del Esquema 66, sustituyendo opcionalmente la 5-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrol-2,3-b-piridina **605** con un azaindol adecuado en la etapa 1 y/o sustituyendo opcionalmente 1-metoxi-4-isocianato-benceno **608** con un isocianato adecuado en la etapa 3. Los azaindoles se adquirieron o prepararon como se describe en los Ejemplos 9 o 17. Los siguientes compuestos se prepararon por este procedimiento:


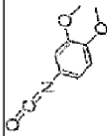
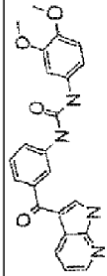

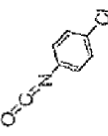
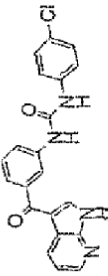

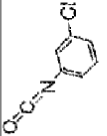
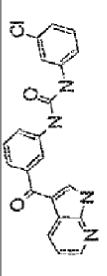

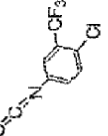
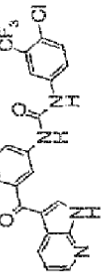

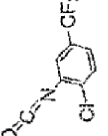
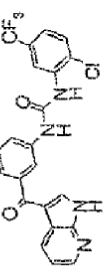

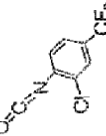
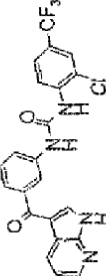
- 5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
- 1-(2-metoxi-etil)-3-[3-(5-piridin-3-il-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1566**)
 - 1-fenil-3-[3-(5-piridin-3-il-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1591**),
 - 1-fenil-3-[3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1703**),
 - 1-(4-Fluoro-fenil)-3-[3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1704**),
 - 1-(4-metoxi-fenil)-3-[3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1705**),
 - 1-(3,4-difluoro-fenil)-3-[3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1706**),
 - 1-(3-metoxi-fenil)-3-[3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1707**),
 - 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-[3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1708**),
 - 1-(4-cloro-fenil)-3-[3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1709**),
 - 1-(3-cloro-fenil)-3-[3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1710**),
 - 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-11**),
 - 1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1712**),
 - 1-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-3-[3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1713**),
 - 1-(2-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-[3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1714**),
 - 1-(4-butoxi-fenil)-3-[3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1715**),
 - 1-(3-Fluoro-fenil)-3-[3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1716**),
 - 1-3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)urea (**P-1717**),
 - 1-fenil-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-3-p-tolil-urea (**P-1718**),
 - 1-fenil-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-3-m-tolil-urea (**P-1719**),
 - 1-fenil-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-3-o-tolil-urea (**P-1720**),
 - 1-(4-metoxi-fenil)-3-[3-(5-piridin-3-il-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1723**)
 - 1-(3,4-difluoro-fenil)-3-[3-(5-piridin-3-il-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1724**)
 - 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-[3-(5-piridin-3-il-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1725**)
 - 1-(3-cloro-fenil)-3-[3-(5-piridin-3-il-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1726**)
 - 1-(2-cloro-trifluorometil-fenil)-3-[3-(5-piridin-3-il-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1727**)
 - 1-(2-fluprp-3-trifluorometil-fenil)-3-[3-(5-piridin-3-il-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1728**)
 - 1-(4-butoxi-fenil)-3-[3-(5-piridin-3-il-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1729**)
 - 1-(3-fluoro-fenil)-3-[3-(5-piridin-3-il-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1730**)
 - 1-(3-5-Piridin-3-il-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-3-(4-trifluorometilfenil)-urea (**P-1731**),
 - 1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(5-piridin-3-il-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1732**)
 - 1-[3-(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-3-fenil-urea (**P-1733**),
 - 1-[3-(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-3-(4-metoxi-fenil)fenil-urea (**P-1734**),
 - 1-[3-(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-3-(3,4-difluoro-fenil)-urea (**P-1735**),
 - 1-(3-cloro-fenil)-3-[3-(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1736**),
 - 1-[3-(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-urea (**P-1737**),
 - 1-[3-(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-3-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-urea (**P-1738**),
 - 1-[3-(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-urea (**P-1739**),
 - 1-[3-(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-3-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-urea (**P-1740**),
 - 1-(4-butoxi-fenil)-3-[3-(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1741**),
 - 1-[3-(1H-Pirrol-2,3-b)piridine-3-carbonil]-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea (**P-1746**),
 - 1-[3-(5-Cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridine-3-carbonil]-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea (**P-1747**),
 - 1-(4-Fluoro-fenil)-3-[3-(5-piridin-3-il-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1748**),
 - 1-(3-Metoxi-fenil)-3-[3-(5-piridin-3-il-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1749**),
 - 1-(4-Cloro-fenil)-3-[3-(5-piridin-3-il-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1750**),
 - 1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[3-(5-piridin-3-il-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1751**),
 - 1-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(5-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1752**),
 - 1-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-3-[3-(5-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1753**),
 - 1-(4-Butoxi-fenil)-3-[3-(5-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1754**),
 - 1-[3-(5-Piridin-3-il-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-3-(3-trifluorometilfenil)-urea (**P-1755**),
 - 1-[3-(5-Piridin-3-il-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-3-p-tolil-urea (**P-1756**),
 - 1-[3-(5-Piridin-3-il-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-3-m-tolil-urea (**P-1757**),
 - 1-[3-(5-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-3-m-tolil-urea (**P-1758**),
 - 1-[3-(5-Piridin-3-il-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-3-o-tolil-urea (**P-1759**),
 - 1-Piridin-4-il-3-[3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1760**),
 - 1-(2-Metoxi-etil)-3-[3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1761**),
 - 1-(3-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1762**),
 - 1-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3-[3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1763**),
 - 1-Isloxazol-3-il-3-[3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (**P-1764**),

	1-(3-Metil-isoxazol-5-il)-3-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-urea (P-1765),
	1-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-3-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-urea (P-1766),
	1-(3,4-Dimetil-isoxazol-5-il)-3-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-urea (P-1767),
5	1-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-3-piridin-4-il-urea (P-1770),
	1-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-3-piridin-3-il-urea (P-1771),
	1-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-3-(2-metoxi-etil)-urea (P-1772),
	1-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-3-(3-metoxi-5-trifluorometilfenil)-urea (P-1773),
	1-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-urea (P-1774),
10	1-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-3-isoxazol-3-il-urea (P-1775),
	1-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-3-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-urea (P-1776),
	1-Piridin-4-il-3-[3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-urea (P-1777),
	1-(3-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-urea (P-1778),
15	1-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3-[3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]pindine-3-carbonil)-fenil]-urea (P-1779),
	1-(4-Dimetilamino-fenil)-3-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-urea (P-1780),
	1-Piridin-3-il-3-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-urea (P-1781),
	1-[3-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-3-(4-dimetilamino-fenil)-urea (P-1782),
	1-(4-Fluoro-fenil)-3-[3-[5-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (P-1816),
20	1-(3,4-Difluoro-fenil)-3-[3-[5-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (P-1817),
	1-(3,4-Dimetoxi-fenil)-3-[3-[5-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (P-1818), and
	1-(3-Fluoro-fenil)-3-[3-[5-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil]-urea (P-1819).


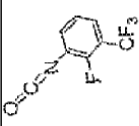
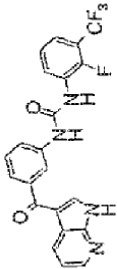

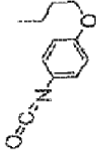
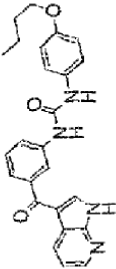

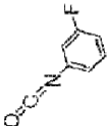
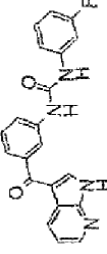

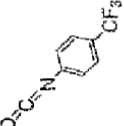
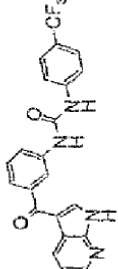

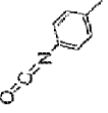
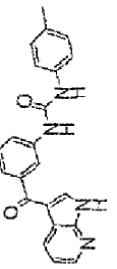

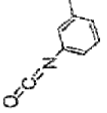
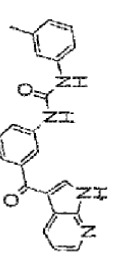
La tabla siguiente indica el azaindol (columna 2) y el isocianato (columna 3) usados para obtener el compuesto objetivo (columna 4). La columna 1 proporciona el número de compuesto y la columna 5 la masa observada.

	Azaíndol	Isocianato	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1566				416,3
P-1591				434,3
P-1703				357,1
P-1704				375,1
P-1705				387,1
P-1706				393,1
P-1707				387,1

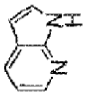
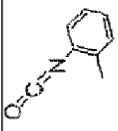
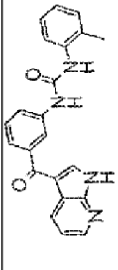
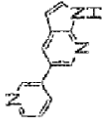
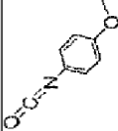
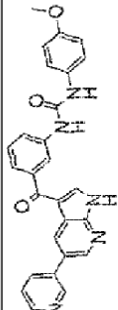
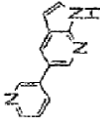
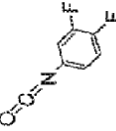
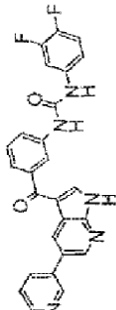
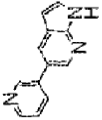
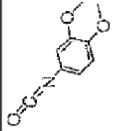
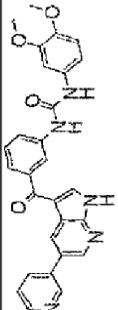
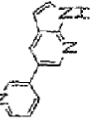
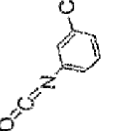
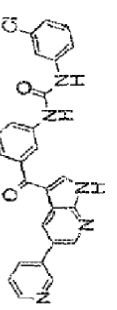
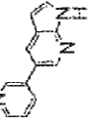
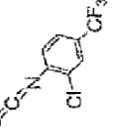
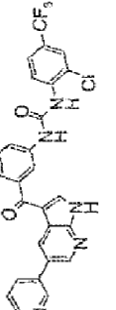
(continuación)

	Azaíndol	Isocianato	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1708				417,5
P-1709				391,1
P-1710				391,1
P-1711				459,1
P-1712				459,1
P-1713				459,1

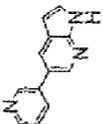
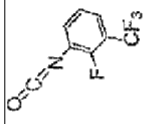
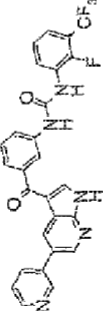
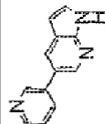
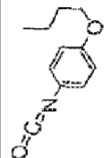
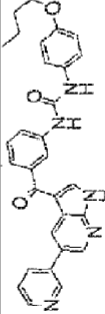
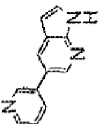
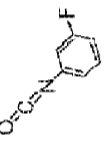
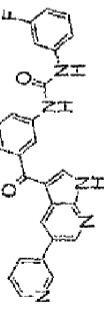
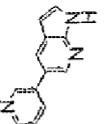
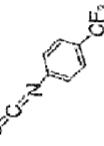
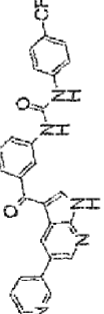
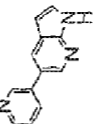
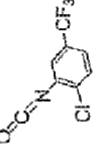
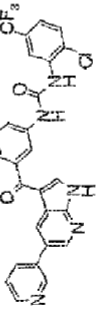
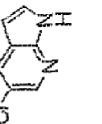
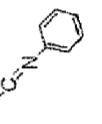
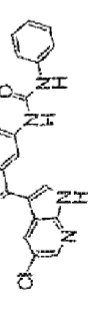
(continuación)

	Azaindol	Isocianato	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1714				443,1
P-1715				429,1
P-1716				375,1
P-1717				425,1
P-1718				371,1
P-1719				371,1

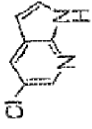
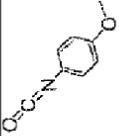
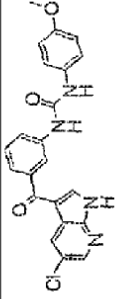
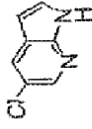
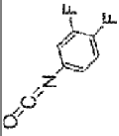
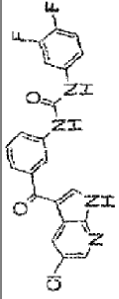
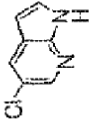
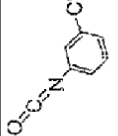
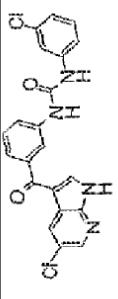
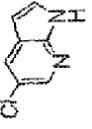
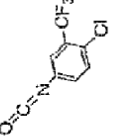
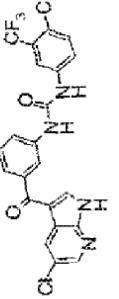
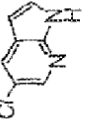
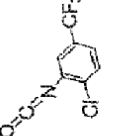
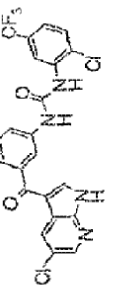
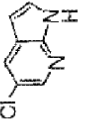
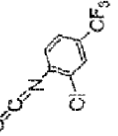
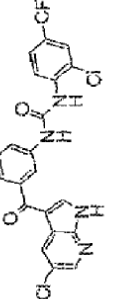
(continuación)

	Azaíndol	Isocianato	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1720				371,1
P-1723				463,9
P-1724				470,3
P-1725				494,3
P-1726				468,3
P-1727				535,9

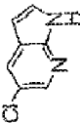
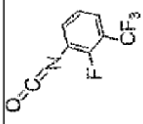
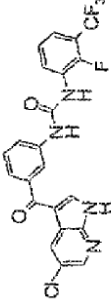
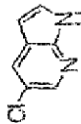
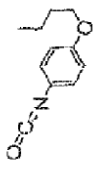
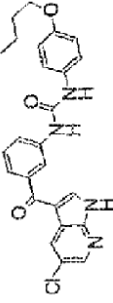
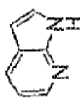
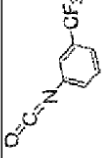
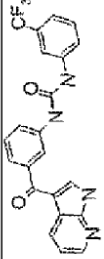
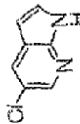
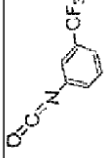
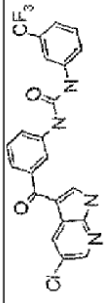
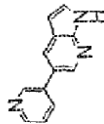
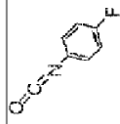
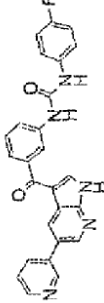
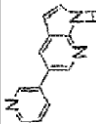
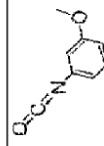
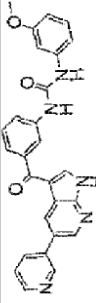
(continuación)

	Azaindol	Isocianato	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1728				520,3
P-1729				505,9
P-1730				451,9
P-1731				502,3
P-1732				535,9
P-1733				391,1

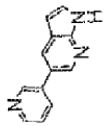
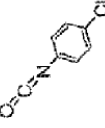
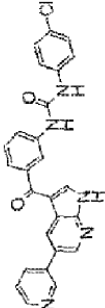
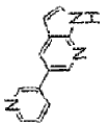
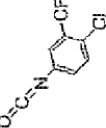
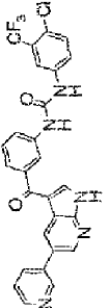
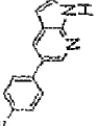
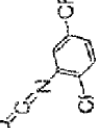
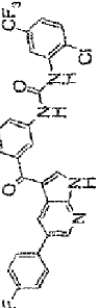
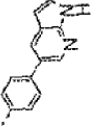
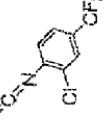
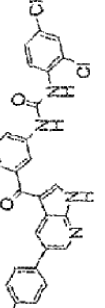
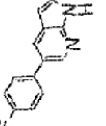
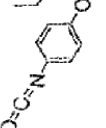
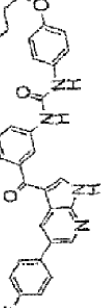
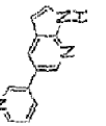
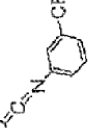
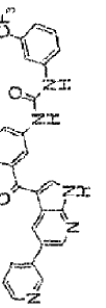
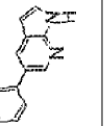
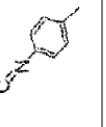
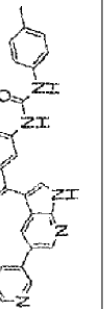
(continuación)

	Azaíndol	Isocianato	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1734				421,1
P-1735				427,1
P-1736				425,1
P-1737				493,1
P-1738				493,1
P-1739				493,1

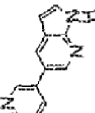
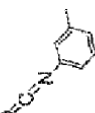
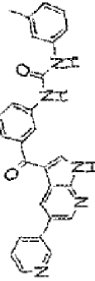
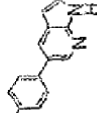
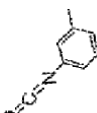
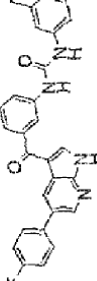
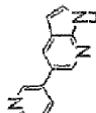
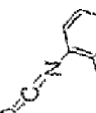
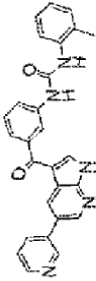
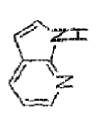
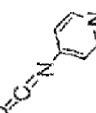
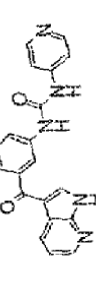
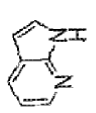
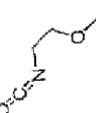
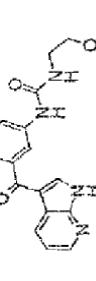
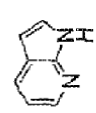
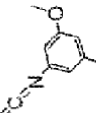
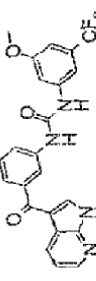
(continuación)

	Azaíndol	Isocianato	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1740				477,1
P-1741				463,1
P-1746				425,1
P-1747				459,1
P-1748				451,9
P-1749				463,9


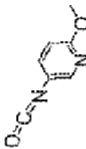
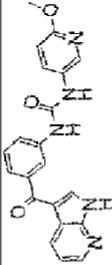

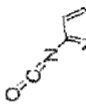
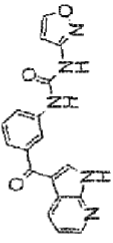

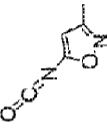
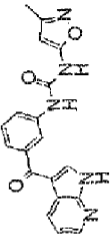

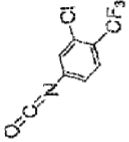
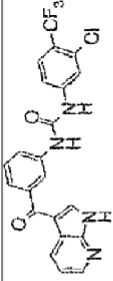

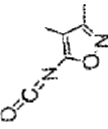
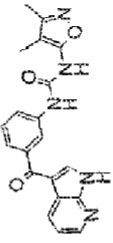
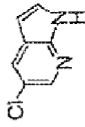
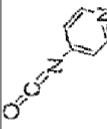
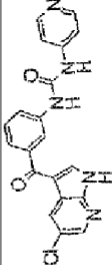
(continuación)

	Azaíndol	Isocianato	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-750				467,9
P-1751				535,9
P-1752				553,2
P-1753				553,2
P-1754				523,5
P-1755				502,3
P-1756				447,9

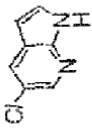
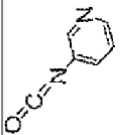
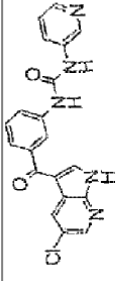
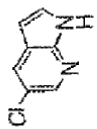
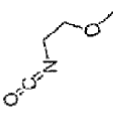
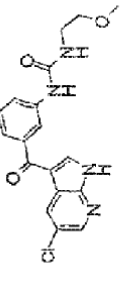
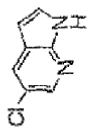
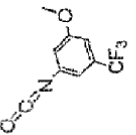
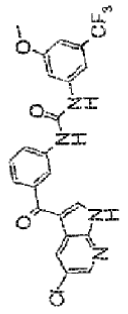
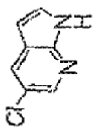
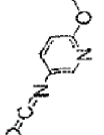
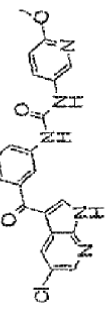
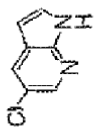
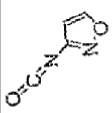
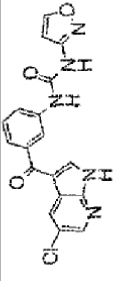
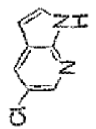
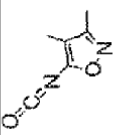
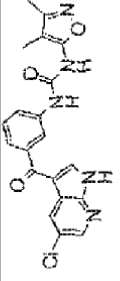
(continuación)

	Azaindol	Isocianato	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1757				447,9
P-1758				465,1
P-1759				447,9
P-1760				358,3
P-1761				339,1
P-1762				455,1

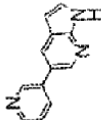
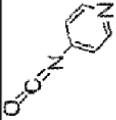
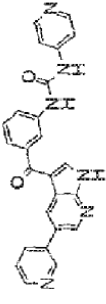
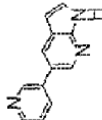
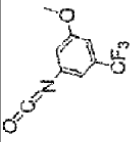
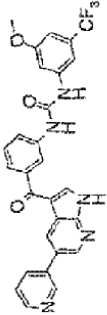
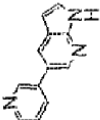
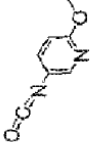
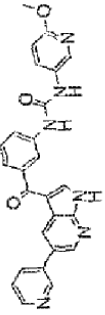

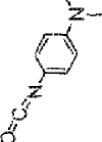
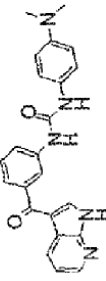
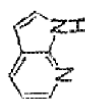
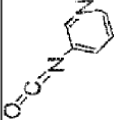
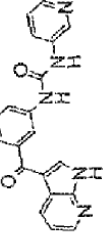
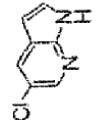
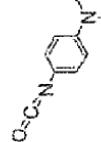
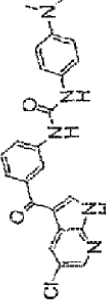
(continuación)

	Azaindol	Isocianato	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1763				388,3
P-1764				348,3
P-1165				362,3
P-1766				459,1
P-1767				376,3
P-1770				392,3

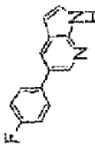
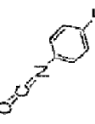
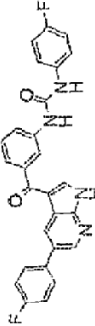
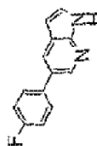
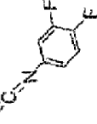
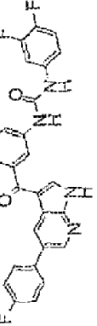
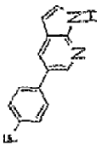
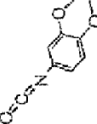
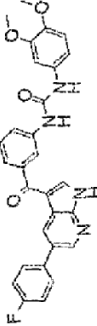
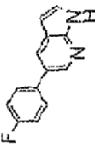
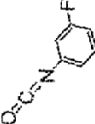
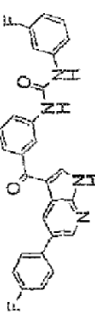
(continuación)

	Azaindol	Isocianato	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1771				392,3
P-1772				373,1
P-1773				489,1
P-1774				421,9
P-1775				382,3
P-1776				410,3

(continuación)

	Azaíndol	Isocianato	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1777				435,1
P-1778				531,9
P-1779				465,1
P-1780				400,3
P-1781				358,3
P-1782				434,3

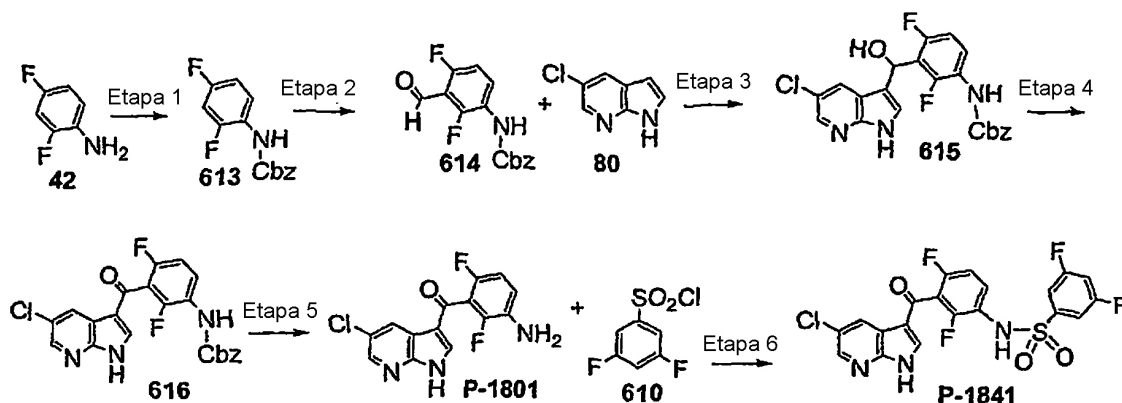
(continuación)

	Azaindol	Isocianato	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1816				468,1
P-1817				486,1
P-1818				510,2
P-1819				468,1

Ejemplo 39: Síntesis de N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluorofenil]-3,5-difluorobenzenosulfonamida P-1841

El compuesto **P-1841** se sintetizó en seis etapas a partir de 2,4-difluoroanilina **42** como se muestra en el Esquema 67.

Esquema 67



5

Etapa 1 - Preparación del éster dibencilico del ácido (2,4-difluoro fenil)-carbámico (613):

A 2,4-difluoroanilina (**42**, 7,0 ml, 0,070 mol) en 100 ml de diclorometano se le añadió piridina (11 ml, 0,14 mol) y cloroformiato de bencilo (11,9 ml, 0,0834 mol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se repartió entre una solución de acetato de etilo y KHSO_4 . La fase orgánica se secó (MgSO_4), se concentró y se cristalizó a partir de hexanos para dar el compuesto **613** (15,6 g, 85 %).

10

Etapa 2 - Preparación del éster bencilico del ácido (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-carbámico (614):

En un matraz de fondo redondo se añadió éster bencilico del ácido (2,4-difluoro-fenil)-carbámico (**613**, 3,83 g, 14,5 mmol) en tetrahidrofurano (148 ml, 1,82 mol). La solución se enfrió hasta -78°C y se le añadió n-butilitio (1,60 M en hexano, 19,1 ml, 30,0 mmol) durante 30 minutos seguido de la adición de N,N-dimetilformamida (1,12 ml, 14,5 mol). La mezcla de reacción se dejó atemperar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se cristalizó a partir de éter para dar el compuesto **614** (3,0 g, 71 %).

15

Etapa 3 - Preparación del éster bencilico del ácido {2,4-difluoro-3-[hidroxi-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-carbámico (615):

En un matraz de fondo redondo se añadió 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**80**, 0,524 g, 3,43 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 9) en metanol (5,00 ml, 0,123 mol). Se añadieron a la mezcla hidróxido de potasio (0,800 g, 14,2 mmol) y el éster bencilico del ácido (2,4-difluoro-3-formil-fenil)carbámico (**614**, 1,02 g, 3,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se cristalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto **615** (710 mg, 46 %). $\text{EM(ESI)[M+H}^+]=444$.

25

Etapa 4 - Preparación del éster bencilico del ácido [2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-carbámico (616):

En un matraz de fondo redondo se añadió el éster bencilico del ácido {2,4-difluoro-3-[hidroxi-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenil}-carbámico (**615**, 1,01 g, 2,28 mmol) en tetrahidrofurano (5,00 ml, 0,0616 mol). Se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,20 g, 2,89 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto **616** (914 mg, 91 %). $\text{EM(ESI)[M+H}^+]=442$.

30

Etapa 5 - Preparación de (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-1801):

Se añadió el éster bencilico del ácido [2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-carbámico (**616**, 800 mg, 1,81 mmol) a NaOH 10 M (15,00 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo para dar el compuesto **P-1801** (450 mg, 81 %).

35

Etapa 6 - Preparación de N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-3,5-difluorobenceno sulfonamida (P-1841)

5 En un recipiente de reacción de microondas se combinaron (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1801**, 50 mg, 0,16 mmol), cloruro de 3,5-difluorobencenosulfonilo (**610**, 103 mg, 0,49 mmol), piridina (0,5 ml, 6,1820 mol) y tetrahidrofurano (3,0 ml). La reacción se calentó en el microondas CEM a 300 vatios, 130 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El compuesto (**P-1841**) se aisló usando cromatografía en columna (sílice, hexano:acetato de etilo 70:30) para obtener 36 mg (46 %) de compuesto. EM = 482,0.

10 Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 67 Etapa 6, sustituyendo opcionalmente (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **P-1801** con (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **P-2021** (preparada por el Esquema 67 Etapas 1-5, sustituyendo 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **80** con 1H-pirrolo[2,3-b]piridina **94** en la Etapa 3) y/o cloruro de 3,5-difluorobencenosulfonilo **610** con un cloruro de sulfonilo apropiado. Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo este procedimiento:

- 15 N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-isopropil-bencenosulfonamida (**P-1839**),
 N-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (**P-0913**),
 N-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-3-nitro-bencenosulfonamida (**P-1937**),
 N-{4-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenilsulfamoil]-fenil}-acetamida (**P-1938**),
 N-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida (**P-0958**),
 20 Éster metílico del ácido 5-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenilsulfamoil]-furan-2-carboxílico (**P-1941**),
 Éster metílico del ácido 5-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenilsulfamoil]-2-metil-furan-3-carboxílico (**P-1942**),
 [2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido 5-oxazol-5-il-tiofeno-2-sulfónico (**P-1943**),
 25 [2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido 5-isoxazol-5-il-tiofeno-2-sulfónico (**P-1948**),
 N-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-2,4-dimetoxi-bencenosulfonamida (**P-1951**)
 [2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-tiofeno-3-sulfónico (**P-1952**),
 30 [2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-tiofeno-3-sulfónico (**P-1953**),
 N-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-2-metil-bencenosulfonamida (**P-1954**),
 [2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-sulfónico (**P-1955**),
 35 [2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-sulfónico (**P-1956**),
 N-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-0931**),
 N-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida (**P-1961**),
 N-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-3-metil-bencenosulfonamida (**P-1962**),
 N-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-4-oxazol-5-il-bencenosulfonamida (**P-1963**),
 40 N-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-2,5-dimetoxi-bencenosulfonamida (**P-1131**),
 2-ciano-N-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (**P-1965**),
 3-ciano-N-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (**P-1966**),
 N-[2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-4-isopropil-bencenosulfonamida (**P-1968**),
 [2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida del ácido benzotiazol-6-sulfónico (**P-1969**),

- N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-3-metoxi-bencenosulfonamida (**P-2011**),
 N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-bencenosulfonamida (**P-0885**),
 [3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico (**P-1267**),
 N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida (**P-1842**),
 5 N-{4-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenilsulfamoil]-fenil}-acetamida (**P-1905**),
 N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida (**P-0983**),
 N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1599**),
 10 Éster metílico del ácido 5-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenilsulfamoil]-furan-2-carboxílico (**P-1907**),
 Éster metílico del ácido 5-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenilsulfamoil]-2-metilfuran-3-carboxílico (**P-1908**),
 [3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico (**P-1911**),
 15 N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1912**),
 N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-difluorometoxi-bencenosulfonamida (**P-1916**),
 N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,4-dimetoxi-bencenosulfonamida (**P-1918**),
 20 [3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-tiofeno-3-sulfónico (**P-1919**),
 [3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-furan-3-sulfónico (**P-1920**),
 N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-metil-bencenosulfonamida (**P-1921**),
 25 [3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-sulfónico (**P-1922**),
 [3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida del ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-sulfónico (**P-1923**),
 N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,4-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1926**),
 30 N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida (**P-1927**),
 N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-3-metil-bencenosulfonamida (**P-1928**),
 N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-dimetoxi-bencenosulfonamida (**P-1929**),
 N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-ciano-bencenosulfonamida (**P-1931**),
 y N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-3-ciano-bencenosulfonamida (**P-1932**).
- 35 La tabla siguiente indica el azaindol (columna 2) y el cloruro de sulfonilo (columna 3) usados para obtener el compuesto objetivo (columna 4). El número del compuesto se proporciona en la columna 1, con la masa observada dada en la columna 5.

	Azaindol	Cloruro de sulfonilo	Compuesto	EM(ESI) (M+H) ⁺⁺ observada
P-1839				489,9
P-0913				413,9
P-1937				459,1
P-1938				471,1
P-0958				444,3
P-1941				462,3
P-1942				475,9

(continuación)

	Azaindol	Cloruro de sulfonilo	Compuesto	EM(ESI) (M+H)+ observada
P-1943				487,1
P-1948				487,1
P-1951				473,9
P-1952				447,9
P-1953				432,3
P-1954				427,9
P-1955				472,3

(continuación)

	Azaindol	Cloruro de sulfonilo	Compuesto	EM(ESI) (M+H)+ observada
P-1956				448,7
P-0931				481,9
P-1961				445,9
P-1962				427,9
P-1963				481,1
P-1131				473,9
P-1965				439,1
P-1966				439,1

(continuación)

	Azaindol	Cloruro de sulfonilo	Compuesto	EM(ESI) (M+H)+ observada
P-1968				456,3
-1969				471,1
P-2011				477,9
P-0885				447,9
P-1267				453,9
P-1842				462,3
P-1905				505,1

(continuación)

	Azaindol	Cloruro de sulfonilo	Compuesto	EM(ESI) (M+H)+ observada
P-0983				477,9
P-1599				515,9
P-1907				496,3
P-1908				509,9
P-1911				466,3
P-1912				465,9
P-1916				513,9

(continuación)

	Azaindol	Cloruro de sulfonilo	Compuesto	EM(ESI) (M+H)+ observada
P-1918				
P-1919				481,9
P-1920				465,9
P-1921				461,9
P-1922				505,9
P-1923				483,1
P-1926				483,9

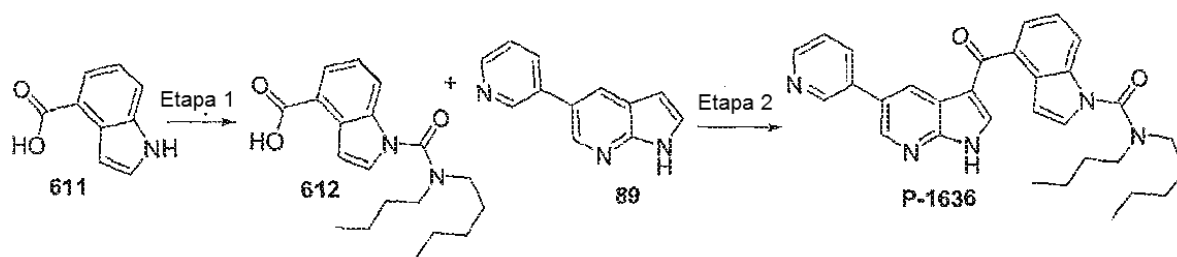
(continuación)

	Azaindol	Cloruro de sulfonilo	Compuesto	EM(ESI) (M+H)+ observada
P-1927				479,9
P-1928				461,9
P-1929				507,9
P-1931				473,1
P-1932				473,1

Ejemplo 40: Síntesis de dibutilamida de ácido 4-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-indol-1-carboxílico P-1636 y compuestos relacionados

- 5 El compuesto **P-1636** se sintetizó en dos etapas a partir de ácido 1H-indole-4-carboxílico **586** como se muestra en el Esquema 68.

Esquema 68



Etapa 1 - Preparación de ácido 1-dibutilcarbamoi-1H-indolecarboxílico (612):

5 A ácido 1H-indol-4-carboxílico (**611**, 251 mg, 1,56 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), se añadió n-butil litio 2,5M en hexano (1,28 ml), 3,19 mmol) a -78 °C. Después de 30 minutos, se añadió cloruro de dimetil carbamoilo (657 mg, 3,43 mmol) y se agitó durante dos horas. La solución de reacción se inactivó con HCl 1 M (ac.) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto deseado se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 10 % en hexano para dar un sólido blanco (**612**, 88 mg, 18 %). EM (ESI) $[M-H]^+ = 315,1$.

Etapla 2 – Preparación de dibutilamida de ácido 4-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-indol-1-carboxílico (P-1636):

10 A ácido 1-butilcarbamoilo-1H-indol-4-carboxílico (**612**, 78 mg, 0,25 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió cloruro de tionilo (25 µl, 0,34 mmol) y se agitó durante una hora, seguido por evaporación rotatoria para eliminar los disolventes para proporcionar el cloruro de ácido seco, que se disolvió en diclorometano para su uso posterior. Mientras tanto, la 5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina (**89**, 55 mg, 0,28 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 17) en diclorometano (8 ml), se mezcló con tricloruro de aluminio (215 mg, 1,6 mmol) y se agitó durante una hora, seguido de la adición del cloruro de ácido seco en diclorometano (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se inactivó con metanol y todos los volátiles se eliminaron. El compuesto deseado se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 10 % de metanol en diclorometano para dar un sólido (**P-1636**, 11 mg, 9 %). EM (ESI) $[M+H]^+ = 494,3$.

20 Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 68, sustituyendo el cloruro de dimetil carbamoilo con un reactivo adecuado en la etapa 1 y sustituyendo opcionalmente 5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **89** con 5-(6-Metoxi-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (véase el Ejemplo 17) en la etapa 2. Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo este procedimiento:


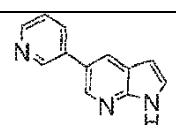
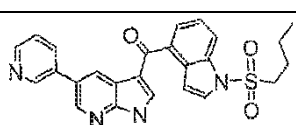
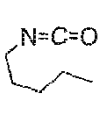
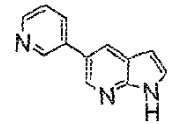
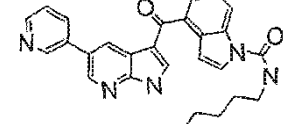
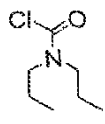
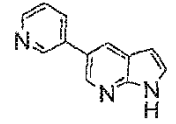
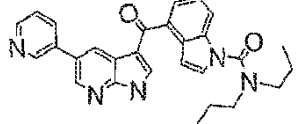
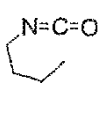
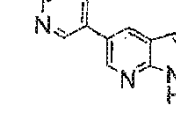
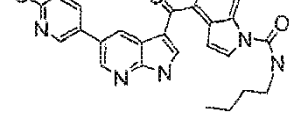
(1-Butan-1-sulfonyl)-1H-indol-4-yl)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1661**),

Pentilamida de ácido 4-(5-Piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-indol-1-carboxílico (**P-1702**),

Dipropilamida de ácido 4-(5-Piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-indol-1-carboxílico (**P-1722**), y

25 Butilamida de ácido 4-[5-(6-metoxi-piridin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-indol-1-carboxílico (**P-1827**),

La tabla siguiente indica el reactivo usado en lugar de cloruro de dibutilcarbamoilo (columna 2) y el azaindol (columna 3) usado para obtener el compuesto objetivo (columna 3). El número de compuesto se proporciona en la columna 1 y la masa observada se proporciona en la columna 5.

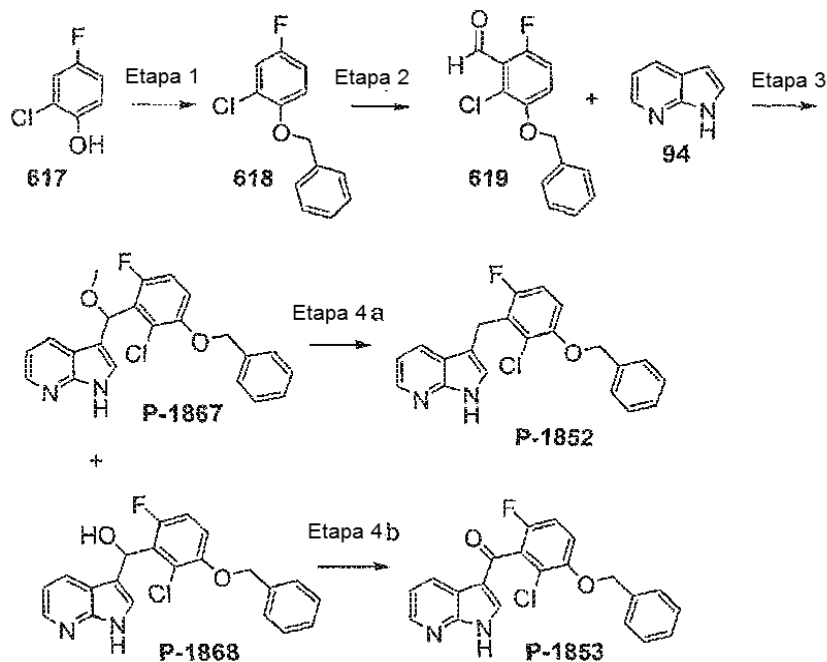
	Etapla 1 reactivo	Azaindol	Compuesto	EM (ESI) $[M+H]^+$ observado
P-1661				459,2
P-1702				452,3
P-1722				466,3
P-1827				468,3

30

Ejemplo 41: Síntesis de 3-(3-benciloxi-2-cloro-6-fluoro-bencil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina P-1852, (3-benciloxi-2-cloro-6-fluoro-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona P-1853 y compuestos relacionados

Los compuestos **P-1852** y **P-1853** se sintetizaron en cuatro etapas a partir de 2-cloro-4-fluorofenol **617** y 1H-pirrolo[2,3-b] piridina **94** como se muestra en el Esquema 69.

5 **Esquema 69**



Etapa 1 – Preparación de 1-benciloxi-2-cloro-4-fluoro-benceno (618):

A una solución de 2-cloro-4-fluorofenol (**617**, 7 g, 0,05 mol) en tetrahidrofurano (1,00 ml) se añadió hidruro de sodio (1,8 g, 95 % de polvo seco, 0,071 mol) a temperatura ambiente durante 15 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Lentamente se añadió bromuro de bencilo (10 g, 0,060 mol) a la mezcla de reacción, después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico (10 %), agua, salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto como un sólido blanco (**618**, 7,6 g, 60 %).

Etapa 2 – Preparación de 3-benciloxi-2-cloro-6-fluoro-benzaldehído (619):

A una solución de 1-benciloxi-2-cloro-4-fluoro-benceno (**618**, 5,8 g, 0,024 mol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió n-butililitio 1,50 M (2,7 ml, 2,50 M en hexano, 0,029 mol) lentamente a -78 °C durante 15 minutos en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Después, a la mezcla de reacción se añadió N,N-dimetilformamida (4,2 ml, 0,054 mol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico (10 %), agua, salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto como un sólido blanco (**619**, 2,1 g, 32 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 265,08.

Etapa 3 - Preparación de 3-[(3-Benciloxi-2-cloro-6-fluoro-fenil)-metoxi-metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (P-1867) y (3-Benciloxi-2-cloro-6-fluoro-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (P-1868):

Una mezcla de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**94**, 0,5 g, 4 mmol), 3-benciloxi-2-cloro-6-fluoro-benzaldehído (**619**, 1,3 g, 4,9 mmol), e hidróxido de potasio (0,99 g, 18 mmol) en metanol (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se

recogió y se lavó con salmuera. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto **P-1867** como un sólido blanco (1,3 g, 70 %, EM (ESI) $[M+H]^+$ = 397,16), y el compuesto **P-1868** como un sólido de color blanquecino (0,2 g, 10, EM (ESI) $[M+H]^+$ = 383,14).

5 **Etapas 4a- Preparación de 3-[3-benciloxi-2-cloro-2-(6-fluoro-bencil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridina (P-1852):**

Una mezcla de 3-[(3-Benciloxi-2-cloro-6-fluoro-fenil)-metoxi-metil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridina (**P-1867**, 0,1 g, 0,2 mmol), ácido trifluoroacético (0,6 ml, 8 mmol) y trietilsilano (0,3 ml, 2 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto como un sólido de color blanquecino **P-1852**, 62 mg, 70 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 367,16.

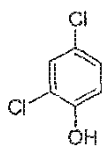
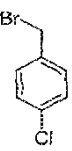
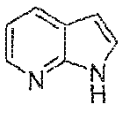
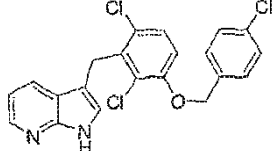
Etapas 4b - Preparación de (3-benciloxi-2-cloro-6-fluoro-fenil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-1853):

A una solución de (3-benciloxi-2-cloro-6-fluoro-fenil)-(1H-pirrololo [2,3-b]piridin-3-il)-metanol (**P-1868**, 65 mg, 0,17 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió peryodinano de peryodinano de Dess-Martin (79 mg, 0,19 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con una solución saturada de tiosulfato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio, salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto como un sólido amarillo claro (**P-1853**, 32 mg, 50 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 381,13.

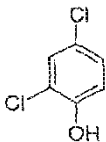
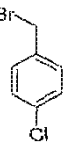
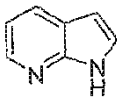
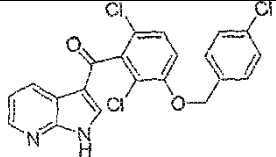
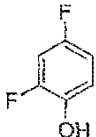
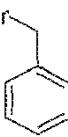
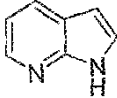
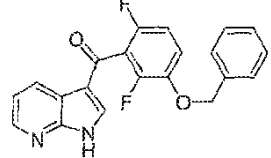
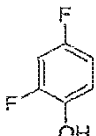
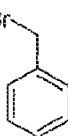
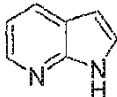
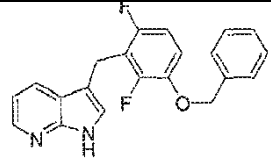
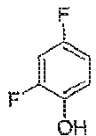
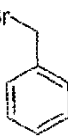
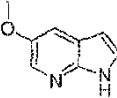
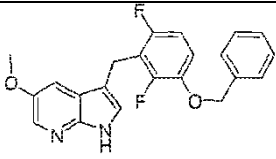
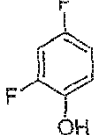
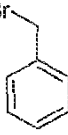
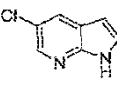
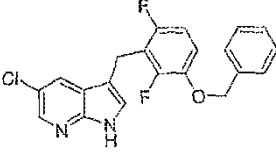
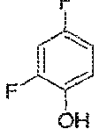
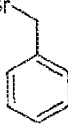
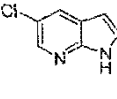
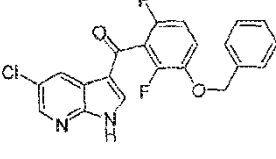
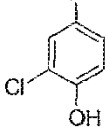
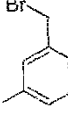
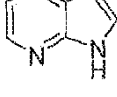
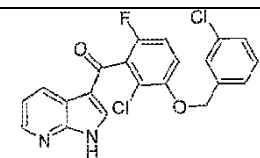
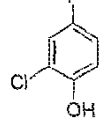
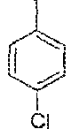
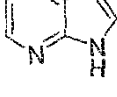
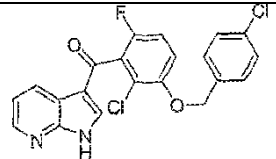
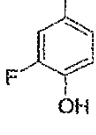
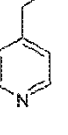
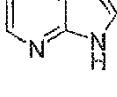
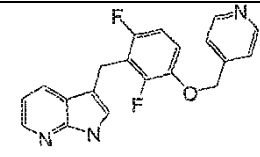
Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 69, sustituyendo opcionalmente 2-cloro-4-fluorofenol **617** con 2, 6-difluorofenol o 2, 6-diclorofenol, reemplazando opcionalmente el bromuro de bencilo con un bromuro de bencilo sustituido apropiado, y sustituyendo opcionalmente 1H-pirrololo[2,3-b]piridina **94** con una 1H-pirrololo[2,3-b]piridina sustituida apropiada. Los azaindoles se adquirieron o prepararon como se describe en los Ejemplos 9 o 16. Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo este procedimiento:

3-[2,6-dicloro-3-(cloro-benciloxi)-bencil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridina (**P-1768**),
 [2,6-(4-dicloro-benciloxi)-(4-cloro-benciloxi-fenil)-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1769**),
 (3-benciloxi-2,6-difluoro-fenil)-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1802**),
 3-(3-Benciloxi-2,6-difluoro-bencil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridina (**P-1803**),
 3-(3-Benciloxi-2,6-difluoro-bencil)-5-metoxi-1H-pirrololo[2,3-b]piridina (**P-1804**),
 3-(3-Benciloxi-2,6-difluoro-bencil)-5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridina (**P-1824**),
 La (3-benciloxi-2,6-difluoro-fenil)-(5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1825**),
 3-[(3-Benciloxi-2-cloro-6-fluoro-fenil)-metoxi-metil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridina (**P-1867**),
 (3-Benciloxi-2-cloro-6-fluoro-fenil)-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (**P-1868**),
 [2-Cloro-3-(3-cloro-benciloxi)-6-fluoro-fenil)-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1869**),
 [2-Cloro-3-(4-cloro-benciloxi)-6-fluoro-fenil)-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1874**),
 3-[2,6-Difluoro-3-(piridin-4-ilmetoxi)-bencil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridina (**P-1993**), y
 3-[3-(4-Cloro-2-fluoro-benciloxi)-2,6-difluoro-bencil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridina (**P-1992**),

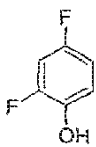
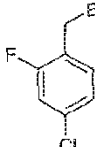
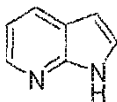
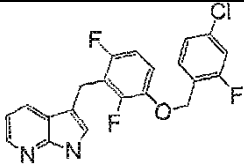
El fenol, bromuro de bencilo y azaindol utilizados en las etapas 1, 2 y 3, respectivamente, se indican en las columnas 2, 3 y 4 de la siguiente tabla, respectivamente, para dar el compuesto objetivo (columna 5). El número de compuesto se proporciona en la columna 1 y la masa observada se proporciona en la columna 6.

	Fenol	Bromuro de bencilo	Azaindol	Compuesto	EM (ESI) $[M+H]^+$ observado
P-1768					417,14

(continuación)

	Fenol	Bromuro de bencilo	Azaindol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1769					431,09
P-1802					365,23
P-1803					351,23
P-1804					381,26
P-1824					385,22
P-1825					399,21
P-1869					415,24
P-1874					415,23
P-1993					352,39

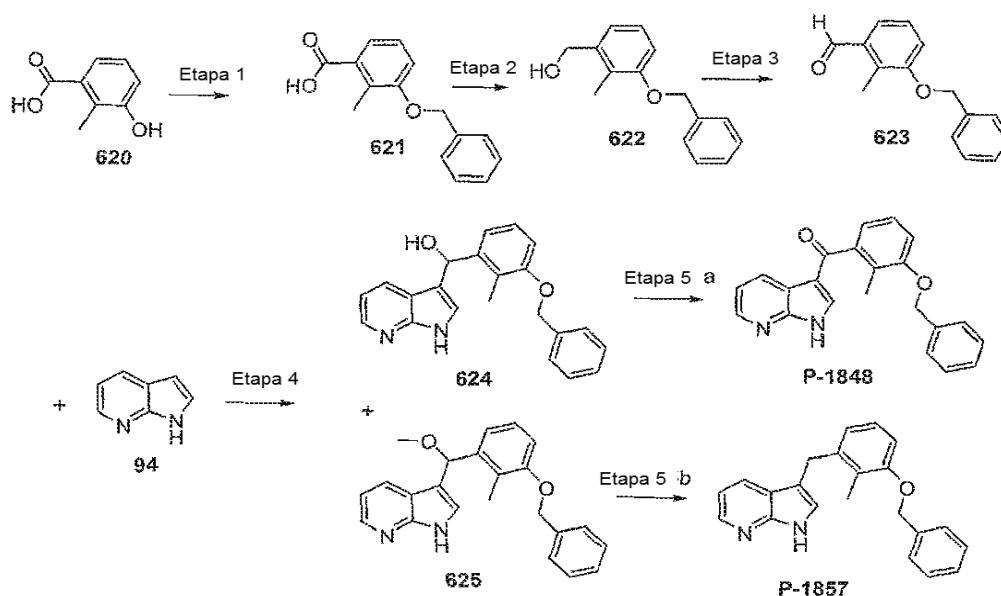
(continuación)

	Fenol	Bromuro de bencilo	Azaindol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺⁺ observado
P-1992					403,32

Ejemplo 42: Síntesis de (3-Benciloxi-2-metil-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona P-1848 y 3-(3-Benciloxi-2-metil-bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina P-1857

5 Los compuestos P-1848 y P-1857 se sintetizaron en cinco etapas a partir de los compuestos **620** y 1H-pirrolo[2,3-b]piridina **94** como se muestra en el Esquema 70.

Esquema 70



Etapa 1 - Preparación de ácido 3-(benciloxi-2-metil-benzoico) (621):

10 A una solución de ácido 3-hidroxi-2-metil-benzoico (**620**, 5,0 g, 0,033 mol) en tetrahidrofurano (100 ml) y N,N-dimetilformamida (50 ml), hidruro de sodio (4,4 g como dispersión al 60% en aceite mineral, 0,11 mol) se añadió lentamente durante 30 minutos y la reacción se agitó a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Lentamente se añadió bromuro de bencilo (9,0 ml, 0,076 mol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución de cloruro de amonio e hidróxido de amonio (4:1), salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto como un sólido blanco (**621**, 5,8 g, 73 %).

Etapa 2 - Preparación de (3-benciloxi-2-metil-fenil)-metanol (622):

20 A una solución de ácido 3-benciloxi-2-metil-benzoico (**621**, 3,0 g, 0,012 mol) en tetrahidrofurano (100 ml), se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (25 ml, solución 1 M en tetrahidrofurano, 0,025 mol) a 0 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de añadir sulfato de sodio decahidrato (20,0 g, 0,062 mol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se recogió un sólido blanco mediante filtración. El compuesto sólido se lavó adicionalmente con una mezcla de hexano y diclorometano (9: 1) y se secó bajo alto vacío (**622**, 2,8 g, 91 %).

Etapa 3 - Preparación de 3-(benciloxi-2-metil-benzaldehído (623):

A una solución de (3-benciloxi-2-metil-fenil)-metanol (**622**, 627 mg, 2,75 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (2,9 g, 6,87 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 50 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de tiosulfato de sodio saturado, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio, salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto como un sólido blanco (**623**, 0,55 g, 84 %).

Etapa 4 - Preparación de (3-Benciloxi-2-metil-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (624) y 3-[(3-Benciloxi-2-metil-fenil)-metoxi-metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (625):

Una mezcla de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**94**, 0,33 g, 2,8 mmol), 3-benciloxi-2-metil-benzaldehído (**623**, 0,55 g, 2,4 mmol), e hidróxido de potasio (0,39 g, 6,1 mmol) en metanol (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto **624** como un sólido de color blanquecino (330 mg, 39 %, EM (ESI) $[M+H]^+$ = 345,29, y el compuesto **625** como un sólido blanco (24 mg, 3 %, EM (ESI) $[M+H]^+$ = 359,30).

Etapa 5a - Preparación de(3-benciloxi-2-metil-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-1848),

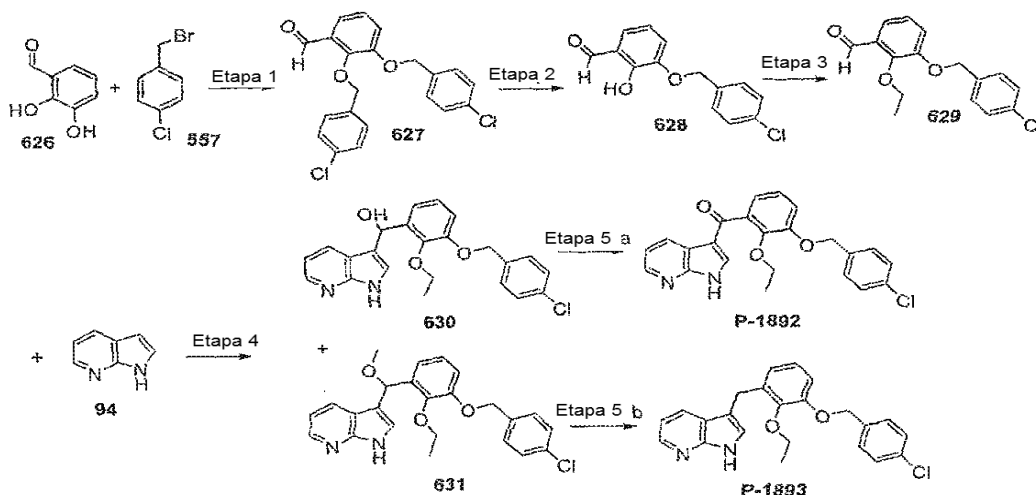
A una solución de (3-benciloxi-2-metil-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (**624**, 0,12g, 0,35 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,37 g, 0,89 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 50 minutos, a continuación se inactivó con una solución de tiosulfato de sodio saturado, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio, salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se lavó con una mezcla de éter etílico y hexanos (1:1) para proporcionar el compuesto como un sólido amarillo (**P-1848**, 108 mg, 90 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 343,22.

Etapa 5b - Preparación de 3-(3-benciloxi)-2-metil-bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (P-1857):

Una mezcla de 3-[(3-benciloxi-2-metil-fenil)-metoxi-metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**625**, 24 mg, 0,067 mmol), ácido trifluoroacético (1 ml, 13 mmol) y trietilsilano (2 ml, 12,5 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se lavó con una mezcla de éter etílico y hexanos (1:1) para proporcionar el compuesto como un sólido amarillo (**P-1857**, 17 mg, 75 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 329,24.

Ejemplo 43: Síntesis de [3-(4-cloro-benciloxi)-2-etoxi-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona P-1892 y 3-[3-(4-cloro-benciloxi)-2-etoxi-bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina P-1893

Los compuestos **P-1892** y **P-1893** se sintetizaron en cinco etapas a partir de los compuestos **626**, **557** y 1H-pirrolo[2,3-b]piridina **94** como se muestra en el Esquema 71.

Esquema 71

Etapa 1 – Preparación de 2,3-bis-(4-cloro-benciloxi)-benzaldehído (627):

A una solución de 2,3-dihidroxibenzaldehído (**626**, 2,0 g, 14,5 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió hidruro de sodio (0,52 g, 13,0 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, a la mezcla de reacción se añadió bromuro de 4-clorobencilo (**557**, 2,7 g, 13,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió N, N-dimetilformamida (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto como un sólido de color blanquecino (**627**, 2,3 gm, 46 %).

Etapa 2 – Preparación de 3-(4-cloro-benciloxi)-2-hidroxi-benzaldehído (628):

A magnesio (0,098 g, virutas, 4,0 mmol) en una mezcla de éter anhidro (20 ml) y benceno (20 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota bromo (0,10 ml, 2,0 mmol). Cuando se había iniciado la reacción, se inició la agitación y la adición de bromo continuó hasta completarse. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se calentó hasta que la solución estaba casi incolora. Después de enfriar, la mezcla de reacción se añadió lentamente a una solución de 2,3-bis-(4-cloro-benciloxi) benzaldehído (**627**, 0,78 g, 2,0 mmol) en benceno (60 ml) a temperatura ambiente mientras se agitaba enérgicamente. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se sometió a reflujo durante 36 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se recogió un sólido mediante filtración y se lavó con benceno, después se llevó a ebullición en ácido clorhídrico (100 ml, 1,0 M) durante 30 minutos. Después de enfriar, la solución se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. Después de la eliminación del disolvente se obtuvo un sólido de color blanquecino (**628**, 0,32 mg, 60 %). EM (ESI) [M-H]⁻ = 261,25.

Etapa 3 – Preparación de 3-(4-cloro-benciloxi)-2-etoxi-benzaldehído (629):

A una mezcla de 3-(4-cloro-benciloxi)-2-hidroxi-benzaldehído (110 mg, 0,42 mmol), carbonato de potasio (150 mg, 1,1 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se añadió yodometano (0,2 ml, 2,5 mmol) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 98 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. Después de la eliminación del disolvente, se obtuvo un sólido de color amarillo claro (**629**, 116 mg, 95 %).

Etapa 4 – Preparación de [3-(4-cloro-benciloxi)-2-etoxi-fenil]-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (630) y 3-[[3-(4-cloro-benciloxi)-2-etoxi-fenil]-metoxi-metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (631):

Una mezcla de 1H-pirrol[2,3-b]piridina (**94**, 26 mg, 0,22 mmol), 3-(4-cloro-benciloxi)-2-etoxi-benzaldehído (**629**, 54 mg, 0,19 mmol) e hidróxido de potasio (30 mg, 0,46 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto **630** como un sólido de color blanquecino (20 mg, 26 %, EM (ESI) [M+H]⁺ = 409,32, y el compuesto **631** como un sólido blanco (44 mg, 56 %, EM (ESI) [M+H]⁺ = 423,33).

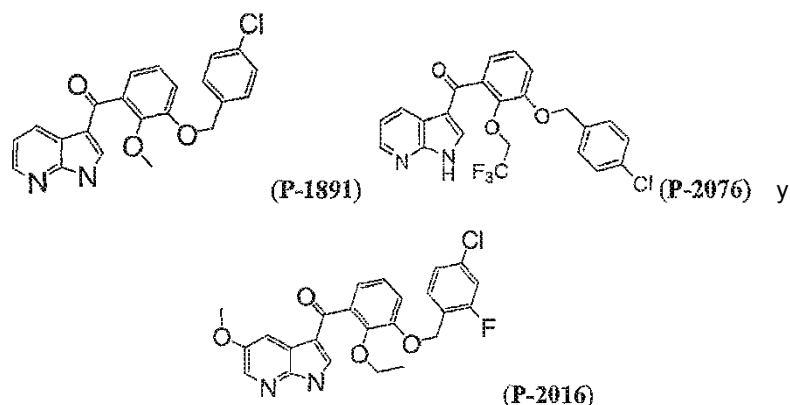
Etapa 5a – Preparación de [3-(4-cloro-benciloxi)-3-etoxi-fenil]-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-metanona (P-1892):

A una solución de [3-(4-cloro-benciloxi)-2-etoxi-fenil]-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (**630** 20 mg, 0,05 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (52 mg, 0,12 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 50 minutos. La reacción se inactivó con una solución saturada de tiosulfato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio, salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se lavó con una mezcla de éter etílico y hexanos (1:1) para proporcionar el compuesto como un sólido amarillo (**P-1892**, 15 mg, 75 %). EM (ESI) [M+H]⁺ = 407,38.

Etapa 5b – Preparación de 3-[4-(4-cloro-benciloxi)-2-etoxi-bencil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (P-1893):

Una mezcla de 3-[[3-(4-cloro-benciloxi)-2-etoxi-fenil]-metoxi-metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**631**, 44 mg, 0,1 mmol), ácido trifluoroacético (1 ml, 13 mmol) y trietililano (2 ml, 12,5 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se lavó con una mezcla de éter etílico y hexanos (1:1) para proporcionar el compuesto como un sólido amarillo (**P-1893**, 40 mg, 98 %). EM (ESI) [M+H]⁺ = 393,39.

[3-(4-Cloro-benciloxi)-2-metoxi-fenil]-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1891**), [3-(4-Cloro-benciloxi)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-2076**), y [3-(4-cloro-2-fluoro-benciloxi)-2-etoxi-fenil]-(5-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-2016**)

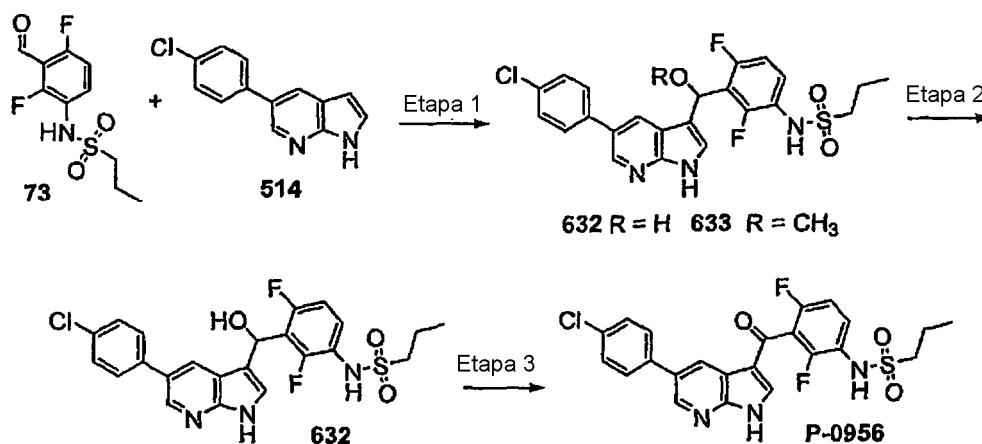


se prepararon siguiendo el protocolo del Esquema 71, sustituyendo yodoetano con yodometano en la Etapa 3 para proporcionar **P-1891**, o sustituyendo yodoetano con 2-yodo-1,1,1-trifluoroetano en la etapa 3 para proporcionar **P-2076**, o sustituyendo bromuro de 4-clorobencilo **557** con bromuro de 4-cloro-2-fluoro-bencilo en la etapa 1 y 7-azaindol **94** con 5-metil-7-azaindol en la etapa 4 para proporcionar **P-2016**. EM (ESI) $[M+H]^+$ = 393,4 (**P-1891**), 461,08 (**P-2076**), y 455,2 (**P-2016**).

Ejemplo 44. Síntesis de la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico P-0956

El compuesto **P-0956** se sintetizó en tres etapas a partir de 5-(clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **514** y la (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico **73** como se muestra en el Esquema 72.

Esquema 72



Etapa 1 - Preparación de la (3-[[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-hidroxi-metil]-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (632) y la (3-[[5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-metoxi-metil]-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (633):

A una suspensión de 5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrolo[2,3 b]piridina (**514**, 64,9 g, 158 mM, preparada como se describe en el Ejemplo 17) y (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (**73**, 90,4 g, 191 mM, preparada como se describe en el Ejemplo 7) en metanol en un baño de agua se le añadió hidróxido de potasio (128,8 g, 1,28 M). La reacción se agitó 72 horas a temperatura ambiente y después se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico 4N. La mezcla resultante se evaporó a vacío para retirar el metanol y se extrajo 3x con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío para dar un aceite en bruto. El aceite en bruto se trituró con MTBE/heptano 3:1 para dar una mezcla sólida 1:3 de **632** y **633** que se usó directamente para la etapa siguiente.

Etapa 2 - Preparación de la (3-[[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-hidroxi-metil]-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (632):

A una solución de **632** y **633** (aprox. 315 mM) en ácido acético se le añadió ácido bromhídrico al 48 % (8 % final). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se evaporó a vacío. El residuo en bruto se llevó a volúmenes iguales de acetato de etilo y agua y se ajustó a pH 7 con carbonato potásico sólido. Se

separaron las capas y la fase acuosa se extrajo 2x con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío para dar **632** como un aceite viscoso que se usó directamente para la siguiente etapa.

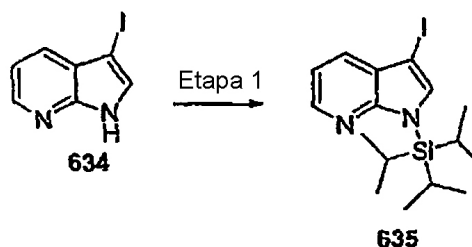
5 *Etapa 3 - Preparación de la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (P-0956):*

10 A una solución de **632** (aprox. 386 mM) en 1,4-dioxano se le añadió 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (83,8 g, 502 mM) seguida de agua (4,8 % final). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se desactivó con un volumen de bicarbonato sódico saturado. La mezcla se evaporó a vacío para retirar el 1,4-dioxano y se extrajo 3x con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío para dar un sólido en bruto que se purificó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol/hidróxido de amonio 94:5:1 como eluyente para dar **P-0956** (rendimiento de aproximadamente el 50 % para 3 etapas) como un sólido blanco.

Ejemplo 45: Síntesis de 3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **635**

15 La 3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **635** se sintetizó en una etapa a partir de 3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **634** como se describe en el Esquema 73.

Esquema 73



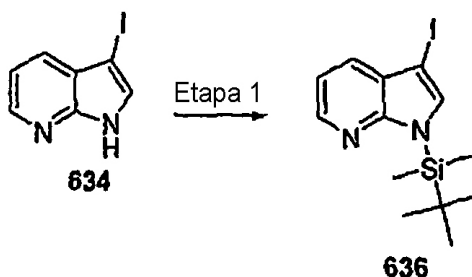
Etapa 1 - Preparación de 3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (635):

20 La 3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **634** (2,00 g, 8,20 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 ml). Se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 390 mg, 9,8 mmol). Después de 20 minutos, se añadió gota a gota cloruro de triisopropilsililo (1,74 ml, 8,20 mmol). Después de 1,5 horas, la reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice, con un gradiente de acetato de etilo/hexano 0-25 % dio el compuesto **635** como un sólido blanco (3,224 g, 98,2 %). La ¹H-NMR fue coherente con el compuesto deseado.

25 **Ejemplo 46: Síntesis de 1-(terc-butil-dimetil-silanil)-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **636****

La 1-(terc-butil-dimetil-silanil)-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **636** se sintetizó en una etapa a partir de 3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **634** como se muestra en el Esquema 74.

Esquema 74



30

Etapa 1 - Preparación de 1-(terc-butil-dimetil-silanil)-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (636):

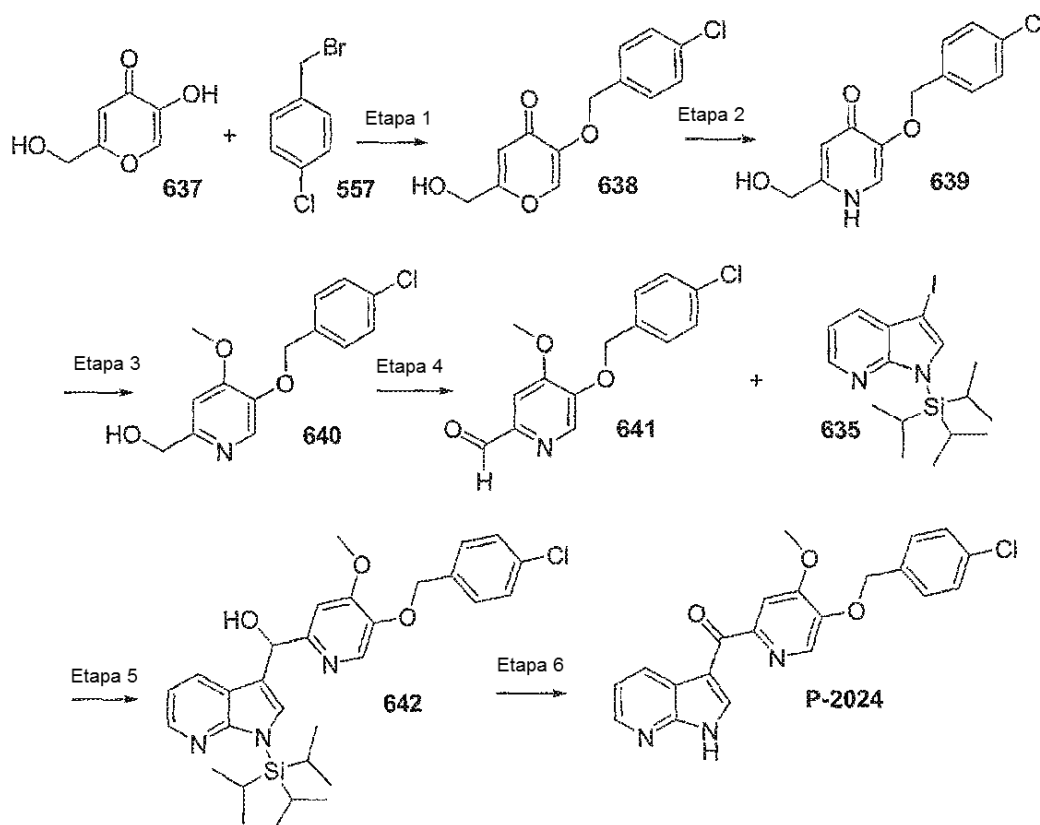
La 3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **634** (1,11g, 4,6 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (120 ml). Se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,13 g, 5,5 mmol), seguido de cloruro de terc-butil-dimetilsililo

(0,85 g, 5,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 30 % para dar el compuesto como un sólido blanco (**636**, 100 mg, 15 %).

5 **Ejemplo 47: Síntesis de [5-(4-cloro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-metanona P-2024**

La [5-(4-Cloro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **P-2024** se sintetizó en seis etapas a partir de ácido kójico, **3**, y 3-yodo-1-trisopropilsilil-1H-pirrolo [2,3-b] piridina, **2**, como se muestra en el Esquema 75.

10 **Esquema 75**



Etapa 1 – Preparación de 5-(4-cloro-benciloxi)-2-hidroximetil-piran-4-ona (638):

15 El ácido kójico (**637**, 5,00 g, 35,2 mmol) y bromuro de 4-clorobencilo (**557**, 7,95 g, 38,7 mmol) se suspendieron en etanol (40 ml) en un tubo sellado de 80 ml. Se añadió hidróxido de sodio en agua (12 M, 2,93 ml). La reacción se calentó hasta 80 °C durante la noche. La suspensión resultante se concentró. Se añadió agua y la mezcla se filtró y se lavó con agua para proporcionar un sólido marrón. El lavado con metanol mínimo en el filtro eliminó el color marrón. Se aisló un sólido de color blanco (**638**, 7,58 g, 80 %). La RMN de ¹H fue consistente con el compuesto deseado.

Etapa 2 – Preparación de 5-(4-cloro-benciloxi)-2-hidroximetil-1H-piridin-4-ona (639):

20 La 5-(4-Cloro-benciloxi)-2-hidroximetil-piran-4-ona (**638**, 8,00 g, 3,00 mmol) se suspendió en hidróxido de amonio (200 ml) en un tubo sellado de 80 ml. La reacción se calentó hasta 90 °C durante la noche. Después de enfriar, la reacción se bajó a pH 10 con HCl 6 N para proporcionar un sólido de color beige que se recogió mediante filtración (**639**, 7,8 g, 98 %).

Etapa 3 – Preparación de [5-(4-cloro-benciloxi)-2-metoxi-piridin-2-il]-metanol (640):

25 La 5-(4-Cloro-benciloxi)-2-hidroximetil-1H-piridin (**639**, 1,06 g, 3,99 mmol) se disolvió en metanol (8,5 ml) y N,N-dimetilformamida (46 ml). Se añadió trimetilsilildiazometano en hexano (2,00 M, 3,99 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se añadió trimetilsilildiazometano adicional en hexano (2,00 M, 3,99 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se adsorbió sobre sílice y se

purificó mediante cromatografía en gel de sílice, metanol: diclorometano para proporcionar el compuesto (**640**, 798 mg, 72 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 280,4, 282,4.

Etapas 4 – Preparación de 5-(4-cloro-benciloxi)-2-metoxi-piridin-2-carbaldehído (641):

5 [5-(4-cloro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanol (**640**, 480 mg, 1,7 mmol) se disolvió en sulfóxido de dimetilo (26 ml) y se añadió peryodinano de Dess-Martin (909 mg, 2,1 mmol). La reacción se dejó agitar durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró a alto vacío y después se vertió en una solución de NaHCO_3 y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se adsorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, acetato de etilo: hexanos, para proporcionar el compuesto deseado como un polvo blanco (**641**, 343 mg, 72 %).

10 *Etapas 5 – Preparación de [5-(4-cloro-benciloxi)-2-metoxi-piridin-2-il]-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (642):*

15 3-yodo-1-triisopropilsililo-1H-pirrolo [2,3-b]piridina (**635**, 180 mg, 0,450 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (2,5 ml) y la reacción se enfrió a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano (2,00 M, 0,243 ml). La reacción se agitó durante 1 hora, durante la cual la temperatura se elevó a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se enfrió hasta $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió ácido 5-(4-cloro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carbaldehído (**641**, 80,0 mg, 0,288 mmol) en tetrahidrofurano, (0,75 ml). La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con metanol y se adsorbió sobre sílice, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, metanol: diclorometano, para proporcionar el producto deseado, (**642**, 94 mg, 59 %). La RMN de ^1H fue consistente con el compuesto deseado. EM (ESI) $[M+H]^+$ = 552,4, 554,4, 555,4.

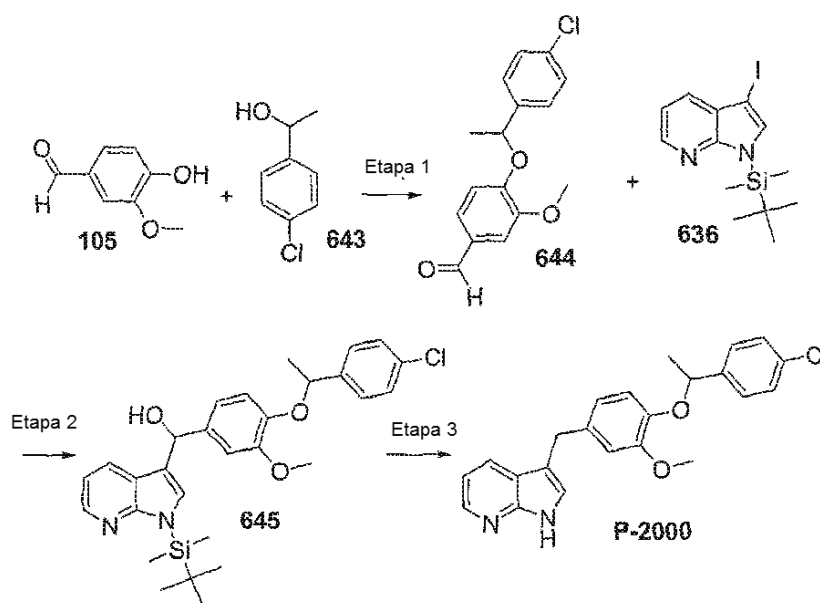
20 *Etapas 6 preparación de [5-(4-cloro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-metanona (P-2024):*

25 La [5-(4-cloro-benciloxi)-2-metoxi-piridin-2-il]-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (**642**, 60,0 mg, 0,11 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (2,00 ml). A la reacción se añadió peryodinano de Dess-Martin (55,3 mg, 0,13 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado. Las porciones orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se adsorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, metanol: diclorometano, para proporcionar el compuesto deseado (**P-2024**, 10,7 mg, 25 %). La RMN de ^1H fue consistente con el compuesto deseado. EM (ESI) $[M+H]^+$ = 394,1, 396,1.

Ejemplo 48: Síntesis de 3-4-[1-(4-cloro-fenil)-etoxi]-3-metoxi-bencil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina P-2000.

30 La 3-4-[1-(4-cloro-fenil)etoxi]-3-metoxi-bencil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **P-2000** se sintetizó en tres etapas a partir de vainillina **105**, 4-clorofenilmetilcarbinol **643** y 1-(terc-butil-dimetil-silanil)-3-yodo-1H-pirrolo [2,3-b]piridina **636**, como se muestra en el Esquema 76.

Esquema 76



Etapas 1 – Preparación de 4-[1-(4-cloro-fenil)-etoxi]-3-metoxi-benzaldehído (644):

El 4-clorofenilmetilcarbinol (**643**, 0,668 ml, 6,57 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (60,0 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. A la reacción se añadieron 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (**105**, 1,00 g, 6,57 mmol) y trifetilfosfina (2,07 g, 7,89 mmol), seguidos de azodicarboxilato de diisopropilo (1,55 ml, 7,89 mmol) durante 10 minutos. La reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se adsorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, acetato de etilo: hexanos, para proporcionar el compuesto deseado (**644**, 1,14 g, 60 %). La RMN de ¹H fue consistente con el compuesto deseado.

Etapas 2 – Preparación de [1-(terc-butil-dimetil-silanil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-4-[1-(4-cloro-fenil)-etoxi]-3-metoxi-fenil-metanol (645):

La 1-(terc-butil-dimetil-silanil)-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**636**, 647,0 mg, 1,81 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10,0 ml) a -20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. A la reacción se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M, 0,98 ml) en tetrahidrofurano. La reacción se agitó durante 1 hora, durante la cual la temperatura se elevó a 0 °C. La reacción se enfrió hasta -20 °C y se añadió 4-[1-(4-cloro-fenil)-etoxi]-3-metoxi-benzaldehído (**644**, 420 mg, 1,4 mmol) en tetrahidrofurano, (3,00 ml). La reacción se agitó durante 2 horas, tiempo durante el cual la temperatura se elevó a 10 °C. La reacción se inactivó con metanol y se adsorbió sobre sílice, después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, acetato de etilo: hexanos, para proporcionar el compuesto deseado, (**645**, 463 mg, 61 %). La RMN de ¹H fue consistente con el compuesto deseado.

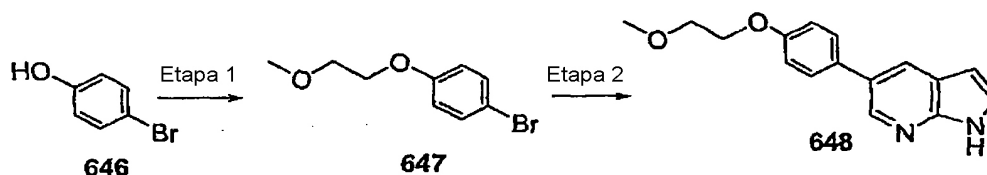
Etapas 2 – Preparación de 3-4-[1-(4-cloro-fenil)-etoxi]-3-metoxi-bencil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (P-2000):

El [1-(terc-butil-dimetil-silanil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-4-[1-(4-cloro-fenil)-etoxi]-3-metoxi-fenil-metanol (**645**, 0,200 g, 0,382 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5,00 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (0,138 ml) y la reacción se agitó durante cinco minutos. Se añadió trietilsilano (0,285 ml) y la reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La reacción se concentró, después se volvió a disolver en acetato de etilo y se adsorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, acetato de etilo: hexanos, para proporcionar el compuesto deseado (**P-2000**, 57 mg, 38 %). La RMN de ¹H fue consistente con el compuesto deseado. EM (ESI): [M+H]⁺ = 393,3, 395,3.

Ejemplo 49: Síntesis de 5-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 648

La 5-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **648** se sintetizó en dos etapas a partir de 4-bromofenol **646** como se muestra en el Esquema 77.

Esquema 77

**Etapas 1 - Preparación de 1-bromo-4-(2-metoxi-etoxi)-benceno (647):**

A una solución de 4-bromofenol (**646**, 5,0 g, 28,9 mmol) en dimetilformamida (15 ml) se le añadieron carbonato de potasio (4,40 g, 31,8 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (5,00 g, 36,0 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo (50 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con una solución de bicarbonato sódico saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. La cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % de acetato de etilo en hexanos) dio el compuesto deseado como un aceite incoloro (**647**, 3,2 g, 48 %).

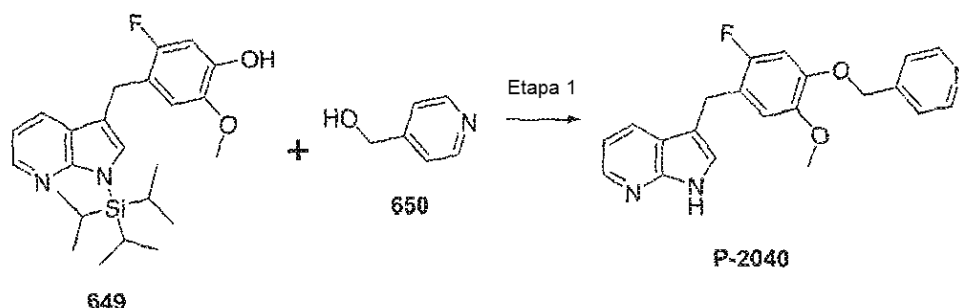
Etapas 2 - Preparación de 5-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (648):

A una solución de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,1 g, 4,3 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió 1-bromo-4-(2-metoxi-etoxi)-benceno (**647**, 1,50 g, 6,49 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,25 g, 0,21 mmol).

La mezcla de reacción se agitó con una solución de carbonato potásico (10 ml, 1,0 M) y se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción bifásica se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y solución de carbonato sódico (20 ml) saturada. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (50-100 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto deseado como un sólido incoloro (**648**, 782 mg, 67 %). EM(ESI)[M+H]⁺ = 267,4.

Ejemplo 50: Síntesis de 3-[2-fluoro-5-methoxy-4-(piridin-4-ilmetoxi)-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina P-2040 y compuestos relacionados

Compuesto **P-2040** se sintetizó en una etapa a partir de 5-fluoro-2-metoxi-4-(1-triisopropilsilil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenol **649** y piridin-4-il-metanol **650** como se muestra en el Esquema 78. Esquema 78.

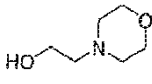
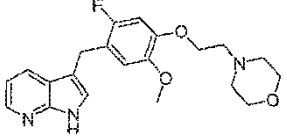
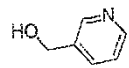
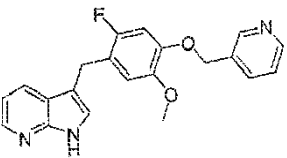
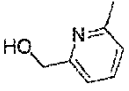
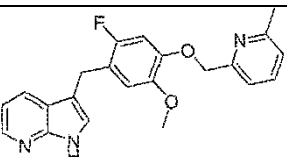
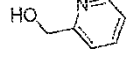
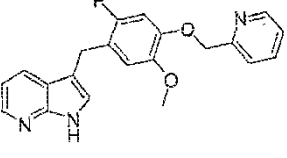
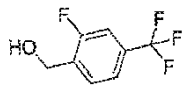
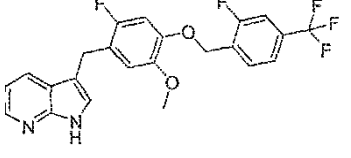
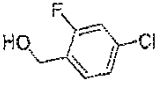
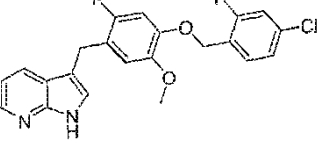
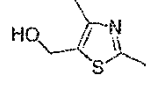
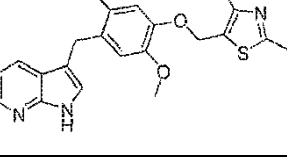
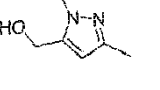
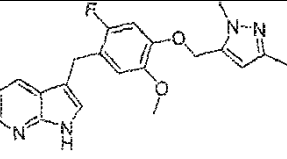
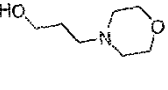
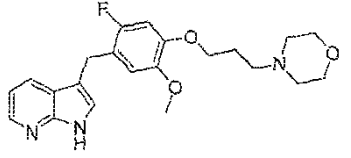
5 **Esquema 78***Etapa 1 – Preparación de 3-[2-fluoro-5-methoxy-4-(piridin-4-ilmetoxi)-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina P-2040):*

La 5-Fluoro-2-metoxi-4-(1-triisopropilsilil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ylmetil)-fenol (**649**, 10 mg, 0,024 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 52) se combinó con piridin-4-il-metanol (**650**, 3,2 mg, 0,029 mmol) en un vial de 4 ml y se disolvió en tetrahidrofurano seco (200 μ l). Se añadió trifenilfosfina (7,7 mg) y la solución se agitó hasta homogeneidad. La mezcla se enfrió hasta por debajo de 0 °C en un baño de nitrógeno líquido y se añadió solución de azodicarboxilato de diisopropilo (50 μ l de 20mg/50 μ l en THF). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 2 horas, el disolvente se eliminó en atmósfera reducida. El material en bruto se disolvió en dimetilsulfóxido (300 μ l) y se añadió fluoruro de potasio (10 mg, 0,18 mmol). La mezcla se calentó suavemente y se dejó reaccionar durante la noche a temperatura ambiente. El vial se centrifugó y la disolución de DMSO se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando una columna YMC-Pack SAO-AC-18 (50 mm x 10 mm ID) y eluyendo con agua con TFA al 0,1 % y un gradiente de 15 % -80 % de acetonitrilo con TFA al 0,1 % durante 8 minutos y un caudal de 6 ml / minuto para proporcionar el compuesto (**P-2040**, 4,4 mg, 50 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 364,3.

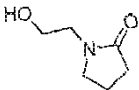
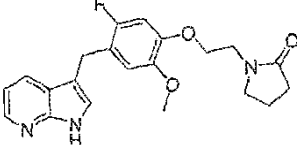
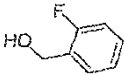
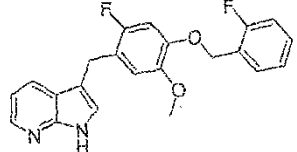
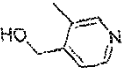
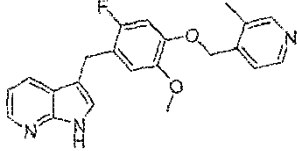
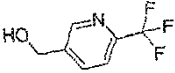
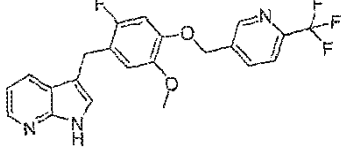
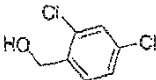
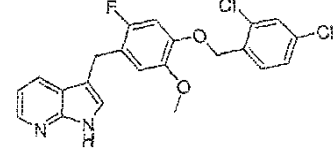
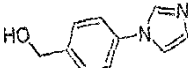
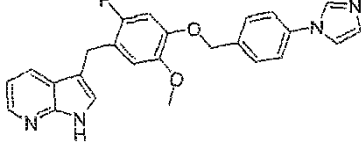
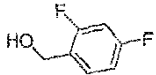
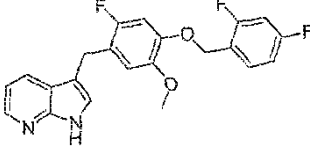
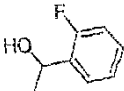
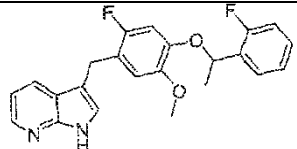
20 Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 78, sustituyendo el piridin-4-il-metanol **650** con un alcohol apropiado. Los compuestos siguientes se prepararon usando este procedimiento:

- 3-[2-Fluoro-5-metoxi-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-2037**),
- 3-[2-Fluoro-5-metoxi-4-(piridin-3-ilmetoxi)-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-2038**),
- 3-[2-Fluoro-5-metoxi-4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-2039**),
- 25 3-[2-Fluoro-5-metoxi-4-(piridin-2-ilmetoxi)-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-2041**),
- 3-[2-Fluoro-4-(2-fluoro-4-trifluorometil-benciloxi)-5-metoxi-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-2042**),
- 3-[4-(4-Cloro-2-fluoro-benciloxi)-2-fluoro-5-metoxi-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-1973**),
- 3-[4-(2,4-Dimetil-tiazol-5-ilmetoxi)-2-fluoro-5-metoxi-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-2043**),
- 3-[4-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetoxi)-2-fluoro-5-metoxi-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-2044**),
- 30 3-[2-Fluoro-5-metoxi-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-2045**),
- 1-[2-[5-Fluoro-2-metoxi-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-etil]-pirrolidin-2-ona (**P-2046**),
- 3-[2-Fluoro-4-(2-fluoro-benciloxi)-5-metoxi-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-2047**),
- 3-[2-Fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-piridin-4-ilmetoxi)-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-2048**),
- 3-[2-Fluoro-5-metoxi-4-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetoxi)-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-2049**),
- 35 3-[4-(2,4-Dicloro-benciloxi)-2-fluoro-5-metoxi-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-2050**),
- 3-[2-Fluoro-4-(4-imidazol-1-il-benciloxi)-5-metoxi-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-2051**),
- 3-[4-(2,4-Difluoro-benciloxi)-2-fluoro-5-metoxi-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-2052**),
- 3-[2-Fluoro-4-[1-(2-fluoro-fenil)-etoxi]-5-metoxi-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-2053**),
- 3-[4-(3-Ciclopentil-propoxi)-2-fluoro-5-metoxi-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-2054**),
- 40 3-[4-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-2-fluoro-5-metoxi-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-2055**), and
- 3-[4-(2-Ciclopentil-etoxi)-2-fluoro-5-metoxi-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-2056**)

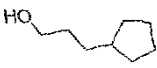
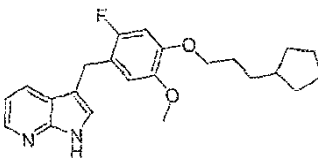
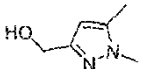
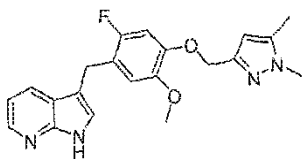
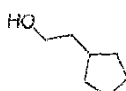
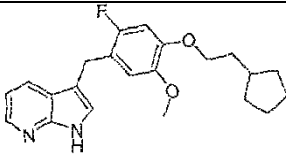
La siguiente tabla indica el alcohol (columna 2) usado en el Esquema 78 para proporcionar los compuestos (columna 4). La columna 1 proporciona el número de compuesto y la columna 4 la masa observada.

	Alcohol	Compuesto	EM (ESI) $[M+H]^+$ observado
P-2037			386,3
P-2038			364,3
P-2039			378,3
P-2041			364,3
P-2042			448,7
P-1973			415,1
P-2043			397,9
P-2044			381,1
P-2045			400,3

(continuación)

	Alcohol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-2046			384,3
P-2047			381,1
P-2048			378,3
P-2049			432,3
P-2050			431,1
P-2051			429,1
P-2052			399,1
P-2053			395,1

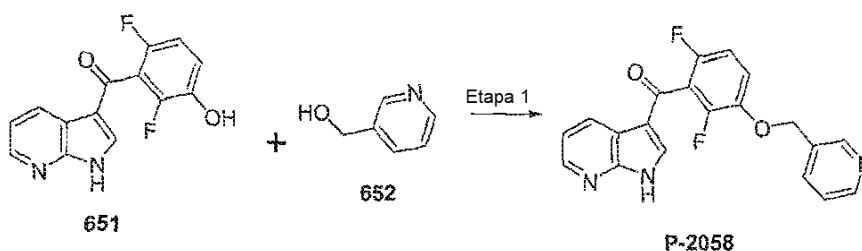
(continuación)

	Alcohol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-2054			383,1
P-2055			381,1
P-2056			369,1

Ejemplo 51: Síntesis de [2,6-difluoro-3-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona P-2058 y compuestos relacionados.

- 5 El compuesto **P-2058** se sintetizó en 1 etapa partir de (2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **651** y piridin-3-il-metanol **652** como se muestra en el Esquema 79.

Esquema 79



- 10 **Etapa 1 – Preparación de (2,6-difluoro-3-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-2058):**

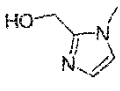
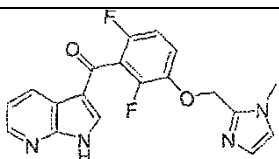
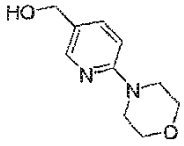
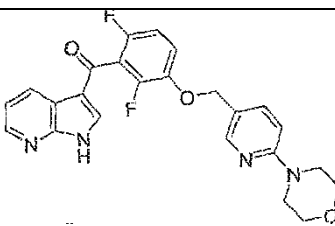
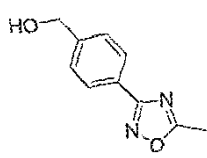
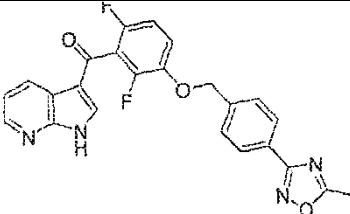
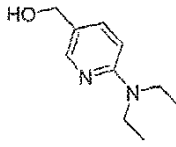
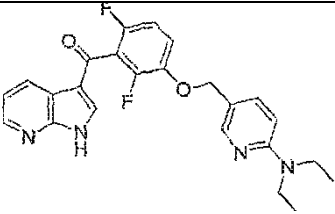
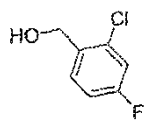
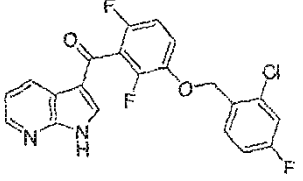
En un vial de 4 ml, (2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil) - (1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il)-metanona (**651**, 10 mg, 0,037 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 23) se combinó con piridin-3-il-metanol (**652**, 4,9 mg 0,044 mmol). Los sólidos se disolvieron en tetrahidrofurano seco (200 μ l) y se añadió trifenilfosfina (11,5 mg, 0,044 mmol). Una vez que la solución fue homogénea, la mezcla se enfrió hasta por debajo de 0 °C en un baño de nitrógeno líquido y se añadió solución de azodicarboxilato de diisopropilo (50 μ l de 20mg/50 μ l en THF). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se continuó la reacción durante 2 horas. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con 200/ μ l de DMSO y la mezcla se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando una columna YMC-Pack ODS-A G-18 (50 mm x 10 mm ID) y eluyendo con agua con TFA al 0,1 % y un gradiente de 15 % -80 % de acetonitrilo con TFA al 0,1 % durante 8 minutos y un caudal de 6 ml / minuto para proporcionar **P-2058** (5,9 mg, 44 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 365,9.

Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 79, sustituyendo el piridin-3-il-metanol **652** con un alcohol apropiado. Los compuestos siguientes se prepararon usando este procedimiento:

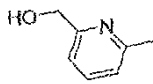
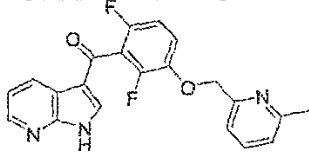
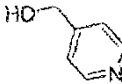
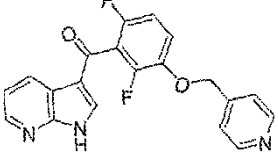
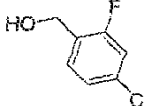
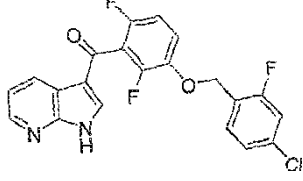
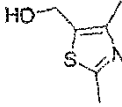
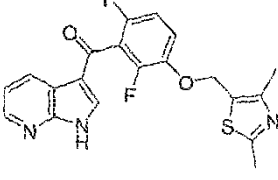
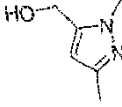
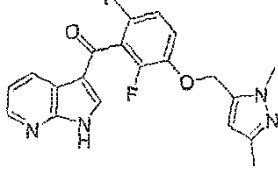
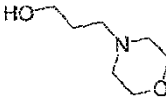
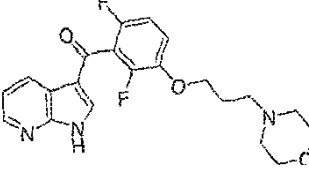
[2,6-Difluoro-3-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-2033**),
 [2,6-Difluoro-3-(6-morfolin-4-il-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-2034**),
 [2,6-Difluoro-3-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benciloxi]-fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-**

- 5 [3-(6-Dietilamino-piridin-3-ilmetoxi)-2,6-difluoro-fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-2036**),
 [3-(2-Cloro-4-fluoro-benciloxi)-2,6-difluoro-fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-2057**),
 (2,6-Difluoro-3-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-2059**),
 [2,6-Difluoro-3-(piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-2060**),
 [3-(4-Cloro-2-fluoro-benciloxi)-2,6-difluoro-fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-2061**),
 10 [3-(2,4-Dimetil-tiazol-5-ilmetoxi)-2,6-difluoro-fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-2062**),
 [3-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-iraetoxi)-2,6-difluoro-fejil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-2063**),
 and
 [2,6-Difluoro-3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-2064**).

15 La siguiente tabla indica el alcohol (columna 2) usado para proporcionar el compuesto (columna 3). La columna 1 proporciona el número de compuesto y la columna 4 la masa observada.

	Alcohol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-2033			369,1
P-2034			451,1
P-2035			447,1
P-2036			437,1
P-2057			417,1

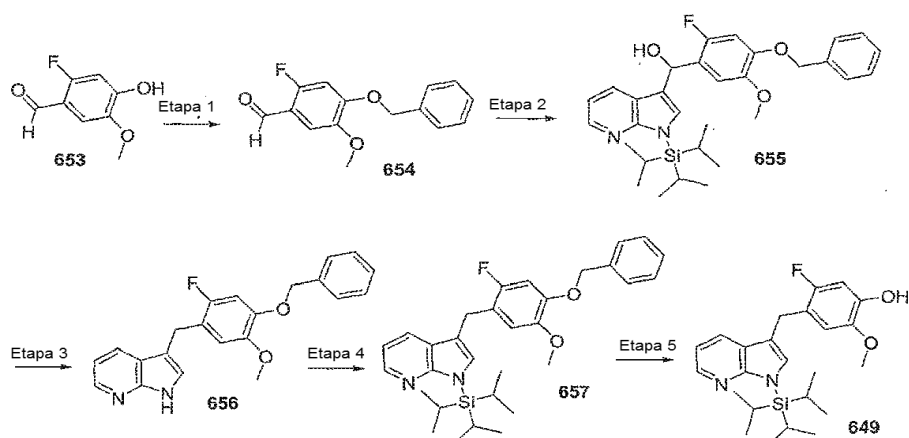
(continuación)

	Alcohol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-2059			380,3
P-2060			365,9
P-2061			417,1
P-2062			399,9
P-2063			383,1
P-2064			402,3

Ejemplo 52 Etapa 5 - Síntesis de 5-fluoro-2-metoxi-4-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenol 649.

- 5 El 5-Fluoro-2-metoxi-4-(1-triisopropilsilil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenol **649** se sintetizó en cinco etapas a partir de 2-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído **653** y bromuro de bencilo como se muestra en el Esquema 80.

Esquema 80

*Etapa 1 – Preparación de 4-benciloxi-2-fluoro-5-metoxi-benzaldehído (654):*

El 2-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído (**653**, 1,62 g, 9,52 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 ml) y se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 530, 13 mmol). Después de 20 minutos, se añadió bromuro de bencilo (1,5 ml, 12 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno durante 5,5 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-50 % en hexano para proporcionar el compuesto como un sólido blanco, coherente con la estructura deseada por RMN de ^1H (**654**, 2,0 g, 81 %).

Etapa 2 – Preparación de (4-benciloxi-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (655):

3-yodo-1-triisopropilsililo-1H-pirrolo [2,3-b]piridina (**635**, 620 mg, 1,5 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 45) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml) y la reacción se enfrió a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. bajo una atmósfera de nitrógeno. A la reacción se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 840 μl). La reacción se agitó durante 1,5 horas, durante la cual la temperatura se elevó a $5\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se enfrió hasta $-20\text{ }^\circ\text{C}$, a la reacción se añadió 4-Benciloxi-2-fluoro-5-metoxi-benzaldehído (**654**, 250 mg, 0,9606 mmol) en tetrahidrofurano, (5,0 ml). La reacción se agitó durante 2,5 horas, tiempo durante el cual la temperatura se elevó a $5\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se vertió en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 2-25 % en hexano para dar el compuesto como un sólido blanco (**655**, 501 mg, 63 %). EM (ESI)[$\text{M}+\text{H}^+$] $^+$ = 535,4.

Etapa 3- Preparación de 3(4-benciloxi-2-fluoro-5-metoxi-bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (656):

El (4-Benciloxi-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (**655**, 1,49 g, 2,79 mmol) se disolvió en acetonitrilo (50 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1,1 ml). La reacción se agitó durante 5 minutos. A la reacción se añadió trietilsilano (2,2 ml). La reacción se calentó a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 6 horas. La reacción se concentró y el material bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N, bicarbonato sódico saturado, y salmuera. La porción orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El sólido obtenido se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional (**656**, 833 mg, 83 %). EM (ESI)[$\text{M}+\text{H}^+$] $^+$ = 363,4.

Etapa 4- Preparación de 3(4-benciloxi-2-fluoro-5-metoxi-bencil)-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (657):

La 3-(4-benciloxi-2-fluoro-5-metoxi-bencil)-1H-pirrolo [2,3-b] piridina (**656**, 0,877 g, 2,42 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (30 ml). Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 140 mg, 3,6 mmol) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, se añadió gota a gota cloruro de triisopropilsililo (513 μl , 2,42 mmol). La reacción se agitó durante cuatro horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera. La porción orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 20-80 % de acetato de etilo / hexano. El material resultante se purificó una segunda vez con 5 - 30 % de acetato de gradiente de etilo / hexano para proporcionar el compuesto deseado (**657**, 831 mg, 66 %). EM (ESI)[$\text{M}+\text{H}^+$] $^+$ = 519,4.

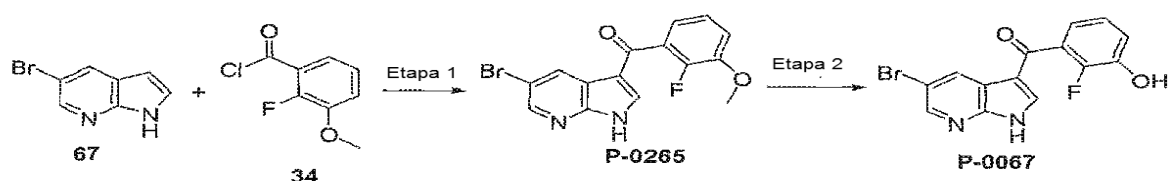
Etapa 5 – Preparación de 5-fluoro-2-metoxi-4-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenol (649):

- La 3-(4-benciloxi-2-fluoro-5-metoxi-bencil)-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo [2,3-b] piridina (**657**, 0,831 g, 1,60 mmol) se disolvió en metanol (40 ml) y tetrahidrofurano (40 ml). Se añadió 10 % de paladio sobre carbono (3,41 g). La reacción se agitó a 50 psi durante 1 hora. La reacción se filtró a través de Celite y se lavó con metanol. La porción orgánica se pasó a través de Celite varias veces hasta que se obtuvo una solución clara. La porción orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido blanquecino (**649**, 587 mg, 86 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 429,5.

Ejemplo 53: Síntesis de (5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-metanona P-0067 y compuestos relacionados.

- 10 El compuesto **P-0067** se sintetizó en dos etapas a partir de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b] piridina **67** como se muestra en el Esquema 10.

Esquema 10



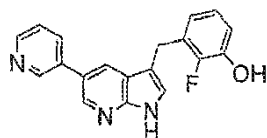
Etapa 1- Preparación de (5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-metanona (P-0265):

- 15 A 5-bromo-1H-pirrolo [2,3-b] piridina (**67**, 2,00 g, 0,0102 mol) en cloruro de metileno (120 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió tricloruro de aluminio (8,20 g, 0,0615 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos, a continuación se añadió cloruro de 2-fluoro-3-metoxi-benzoilo (**34**, 2,12 g, 0,0112 mol, preparado a partir del correspondiente ácido carboxílico usando el protocolo del Ejemplo 1, Esquema 13, etapa 4), disuelto en cloruro de metileno (20,0 ml). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25 % en hexano para dar **P-0265** (aprox. 2,6 g, 73 %). EM (ESI) [M-H]⁻ = 347, 349.

Etapa 2- Preparación de (5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-metanona (P-0067):

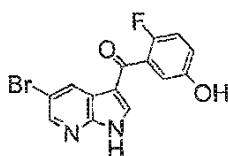
- 25 A (5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-metanona (**P-0265**, 30,0 mg, 1,23 mmol) en cloruro de metileno (60 ml) se añadió tribromuro de boro (1,0 M en cloruro de metileno, 10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con metanol (3,0 ml), se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25 % en hexano para dar el compuesto (**P-0067**, 80 mg, 44 %). EM (ESI) [M-H]⁻ = 333,0, 335,0.

- 30 El 2-Fluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil-fenol **P-0778**



se preparó usando el protocolo del Esquema 10, Etapa 2, sustituyendo (5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-metanona **P-0265** con 3-(2-fluoro-3-metoxi-bencil)-5-piridin-3-il-1H-pirrolo [2,3-b] piridina (**P-0269**, preparado como se describe en el Ejemplo 10, Esquema 24). EM (ESI)[M+H]⁺ = 320,2.

- 35 La (5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-metanona **P-0068**



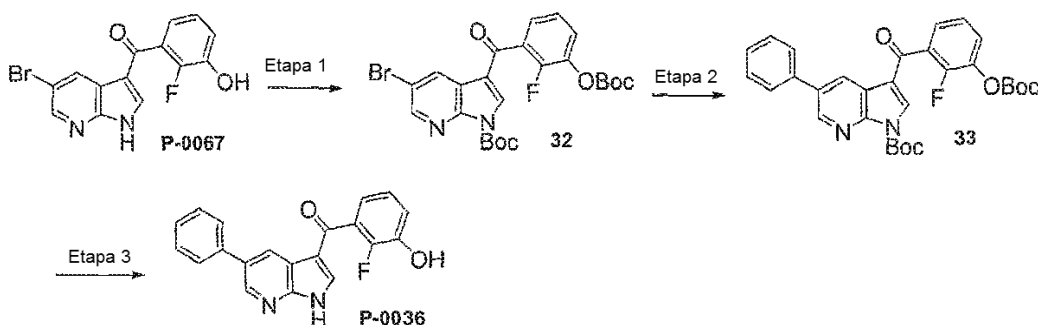
se preparó usando el protocolo del Esquema 10, sustituyendo el cloruro de 2-fluoro-3-metoxi-benzoilo 34 con cloruro

de 2-fluoro-5-metoxi-benzoilo (preparado a partir del correspondiente ácido carboxílico usando el protocolo del Ejemplo 1, Esquema 13, Etapa 4) en la etapa 1. EM (ESI) $[M-H]^+$ = 347, 349.

Ejemplo 54: Síntesis de (2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona P-0036.

El compuesto **P-0036** se sintetizó en tres etapas a partir de (5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-metanona **P-0067** como se muestra en el Esquema 11.

Esquema 11



Etapa 1 - Preparación de éster de terc-butilo de ácido 5-bromo-3-(3-terc-butoxicarbonilo-2-fluoro-benzoil)-pirrolo[2,3-b] piridina-1-carboxílico (32):

- 10 A (5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-metanona (**P-0067**, 310,0 mg, 0,93 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 53, Esquema 10) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió hidruro sódico (60 % de dispersión, 81,4 mg, 2,04 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,50 g, 2,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano para proporcionar el compuesto (**32**, 0,45 g, 91 %).

Etapa 2 - Preparación de éster de terc-butilo de ácido 3-(3-terc-butoxicarbonilo-2-fluoro-benzoil)-5-fenil-pirrolo[2,3-b] piridina-1-carboxílico (33):

- 20 A éster terc-butílico de ácido 5-bromo-3-(3-terc-butoxicarbonilo-2-fluoro-benzoil)-pirrolo[2,3-b] piridin-1-carboxílico (**32**, 55,0 mg, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadieron carbonato de potasio 1,0 M en agua (3,5 ml), ácido fenilborónico (18,8 mg, 0,15 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,9 mg, 0,0034 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 65 °C durante 3 horas y después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar el compuesto bruto **33** que se utilizó en la siguiente etapa.

25 *Etapa 3 - Preparación de (2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-0036):*

- 30 A éster terc-butílico de ácido 3-(3-terc-butoxicarbonilo-2-fluoro-benzoil)-5-fenil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (**33**, 30,0 mg, 0,056 mmol) en cloruro de metileno (6,0 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (2,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. Los disolventes se eliminaron por evaporación. El residuo se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25 % en hexano para dar un sólido blanco (**P-0036**, 4,8 mg, 24 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 333,2.

- 35 Se prepararon compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 11, sustituyendo opcionalmente (5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-metanona **P-0067** con (5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(3-hidroxi-2-metil-fenil)-metanona **P-0055** (preparado como se describe en el Ejemplo 56, Esquema 22) en la etapa 1 y opcionalmente sustituyendo el ácido fenilborónico con un ácido borónico apropiado en la Etapa 2. Los compuestos siguientes se prepararon siguiendo este procedimiento:

N-{3-[3-(2-Fluoro-3-hidroxi-benzoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-acetamida (**P-0035**),

N-{3-[3-(2-Fluoro-3-hidroxi-benzoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-metanosulfonamida (**P-0038**),

3-[3-(2-fluoro-3-hidroxi-benzoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-benzamida (**P-0034**),

- 40 (3-Hidroxi-2-metil-fenil)-(5-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3b]piridin-3-il)-metanona (**P-0006**),

(3-Hidroxi-2-metil-fenil)-(5-tiofen-2-il-1H-pirrolo[2,3b]piridin-3-il)-metanona (**P-0114**),

(3-Hidroxi-2-metil-fenil)-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3b]piridin-3-il)-metanona (**P-0016**),

(2-Fluoro-3-hidroxi-fenil)-[5-(3-metanesulfonilfenil)1H-pirrolo[2-,3-b]piridin-3-il]-metanona (**P-0026**),

(2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-(5-pirimidin-5-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-0744**), and

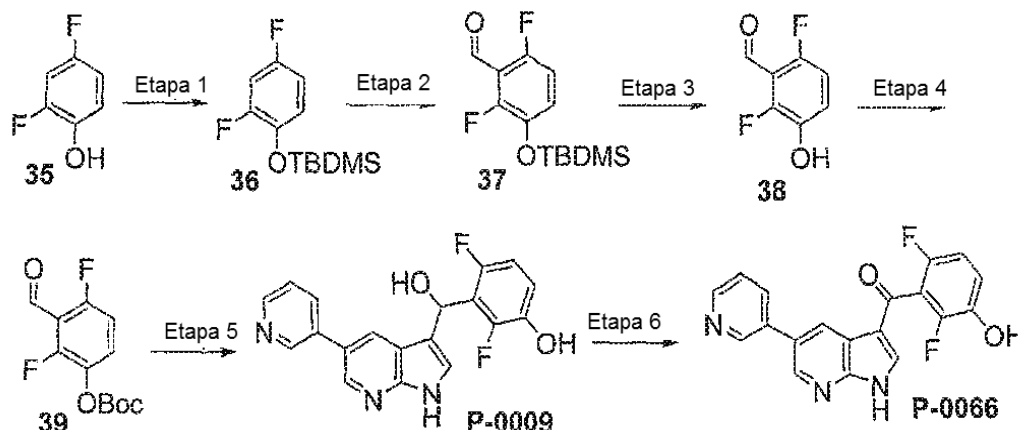
[5-(3-amino-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-(2-fluoro-3-hidroxi-fenil)metanona (P-0004).

La tabla siguiente indica el ácido borónico (columna 2) y el 5-Br azaindol (columna 3) usados para obtener el compuesto objetivo (columna 4). La columna 1 proporciona el número de compuesto y la columna 5 la masa observada.

	Ácido borónico	5-Br azaindol	Compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0035				390,2
P-0038				426,1
P-0034				376,1
P-0006				330,2
P-0114				335,1
P-0016				329,2
P-0026				411,0
P-0744				335,1
P-0004				348,1

Ejemplo 55: Síntesis de (2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona P-0066.

El compuesto **P-0066** se sintetizó en seis etapas a partir de 2,4-difluoro-2,5-difluorofenol **35** como se muestra en el Esquema 12.

5 **Esquema 12***Etapa 1 – Preparación de terc-butil-(2,4-difluoro-fenoxi)-dimetil-silano (36):*

10 A 2,4-difluoro-fenol (**35**, 5,00 g, 38,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se añadieron cloruro de terc-butildimetilsililo (7,00 g, 46,4 mmol) e imidazol (6,28 g, 92,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 10 % en hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto (**36**, 7,50 g, 80,0 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 245,1.

Etapa 2 – Preparación de 3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2,6-difluoro-benzaldehído (37):

15 Para terc-butil-(2,4-difluoro-fenoxi)-dimetil-silano (**36**, 5,90 g, 24,1 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno, enfriada en un baño a -78 °C de acetona / hielo seco, se añadió n-butil-litio (2,50 M en hexano, 10,6 ml, 26,5 mmol) lentamente. La reacción se dejó agitar durante 1 hora, a continuación se añadió N,N-dimetilformamida (2,24 ml, 29,0 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El compuesto se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10 % en hexano para dar un aceite incoloro (**37**, 5,0 g, 76,0 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 272,2.

20

Etapa 3 - Preparación de 2,6-difluoro-2-hidroxi-benzaldehído (38):

25 A 3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2,6-difluoro-benzaldehído (**37**, 3,50 g, 12,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato (4,40 g, 14,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró para dar el compuesto bruto **38** que se utilizó en la siguiente etapa.

Etapa 4- Preparación de- éster terc-butílico éster de 2,4-difluoro-3-formil-fenilo de ácido carbónico(39):

30 A 2,6-difluoro-3-hidroxi-benzaldehído (**38**, 1,90 g, 12,0 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0,58 g, 14,5 mmol) y di-terc-butilcarbonato (3,90 g, 17,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El compuesto deseado se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10 % en hexano para dar un aceite incoloro (**39**, 2,50 g, 80,8 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 258,1.

35

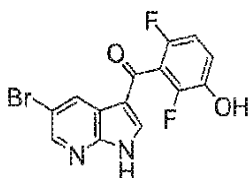
Etapa 5 - Preparación de (2,4-difluoro-3-[hidroxi-(5-piridin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenol (P-0009):

Al éster éster de 2,4-fluoro-3-formil-fenilo de éster terc-butílico de ácido carbónico (39, 0,405 g, 15,7 mmol) en

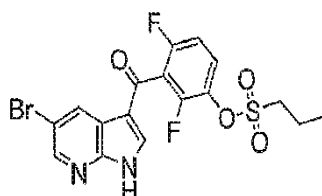
- metanol (36 ml), en atmósfera de nitrógeno, se añadió 5-piridin-3-il-1H-pirrol-[2,3-b]-piridina (89, 288,0 mg, 14,8 mmol, preparado como en el Ejemplo 17, esquema 32) e hidróxido de potasio (145,0 mg, 25,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El compuesto deseado se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 4 % en cloruro de metileno para dar un aceite incoloro (**P-0009**, 0,23 g, 44,1 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 354,1.

Etapa 6 – Preparación de (2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-0066):

- A 2,4-difluoro-3-[hidroxi-(5-piridin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenol (**P-0009**, 45,0 mg, 1,27 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y N, N-dimetilformamida (5 ml) se añadió diclorodicianoquinona (87 mg, 3,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El compuesto deseado se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 5 % en cloruro de metileno para dar un sólido blanco (**P-0066**, 7 mg, 15,6 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 352,1.
- La (5-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-(2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-metanona **P-1271**



- se preparó siguiendo el protocolo del Esquema 12, sustituyendo la 5-piridin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina **89** con 5-bromo-1H-pirrol [2,3-b]piridina **67** en la etapa 5. Este se hizo reaccionar adicionalmente (70,0 mg, 0,20 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) mediante la adición de piridina (0,50 ml, 6,2 mmol), cloruro de propano-1-sulfonilo (0,50 g, 3,5 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,10 g, 0,82 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El compuesto éster de 3-(5-bromo-1H-pirrol [2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenilo de ácido propano-1-sulfónico **P-0919**

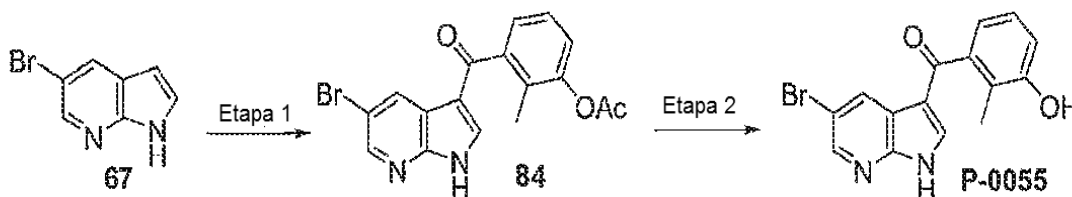


- se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10 % en hexano para dar un sólido blanco (15 mg, 16 %). EM (ESI) [M - H]⁻ = 456,9, 458,9.

Ejemplo 56: Síntesis de (5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-(3-hidroxi-2-metil-fenil)-metanona P-0055.

El compuesto **P-0055** se sintetizó en dos etapas a partir de 5-bromo-7-azaindol **67** como se muestra en el Esquema 22.

- Esquema 22**



Etapa 1 – Preparación de éster de [3-(5-bromo-1H-pirrol[2,3-b] piridin-3-carbonil)-2-metilfenilfenil de ácido acético (84):

A tricloruro de aluminio (6,14 g, 0,046 mol) en cloruro de metileno (26 ml), en atmósfera de nitrógeno, se añadió –

Bromo-7-azaindol (**67**, 1,05 g, 5,31 mmol) disuelto en cloruro de metileno (20,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 65,0 minutos, y luego se añadió éster de 3-clorocarbonil-2-metil-fenilo de ácido acético (1,25 g, 5,88 mmol) en dicloruro de metileno (7,0 ml). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró para dar el compuesto bruto **84** que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

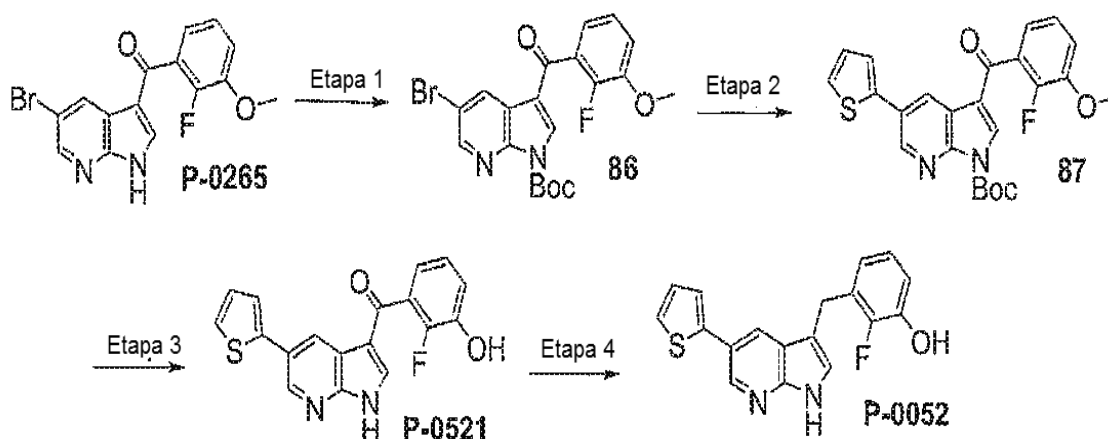
Etapa 2- Preparación de (5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(3-hidroxi-2-metil-fenil)-metanona (P-0055):

Una solución de 3-(5-bromo-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-3-carbonil)-2-metilfenil éster de ácido acético **84**, 25,0 mg, 0,067 mmol en HCl 6 N (4,0 ml) se calentó con un instrumento de microondas CEM Discover a 110 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua, se neutralizó con carbonato de potasio acuoso 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El compuesto deseado se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10 % en hexano para dar un aceite incoloro (**P-0055**, 4,7 mg, 21 %). EM (ESI) [M - H⁺] = 329,0, 331,0.

Ejemplo 57: Síntesis de 2-fluoro-3-(5-tiofen-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenol P-0052.

El compuesto **P-0052** se sintetizó en cinco etapas a partir de (5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-metanona **P-0265** como se muestra en el Esquema 23.

Esquema 23



Etapa 1 - Preparación de éster de terc-butilo de ácido 5-bromo-3-(2-fluoro-3-metoxi-benzoil)-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxílico (86):

A (5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-metanona (**P-0265** 600,0 mg, 1,72 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 1 o 53) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió hidruro sódico (60 % de dispersión, 103 mg, 2,58 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después de 15 minutos se añadió di-terc-butildicarbonato (648 mg, 2,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El compuesto deseado se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10 % en hexano para dar un aceite incoloro (**86**, 0,64 g, 82,3 %).

Etapa 2 - Preparación de éster de terc-butilo de ácido 3-(2-fluoro-3-metoxi-benzoil)-5-tiofen-2-il-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (87):

A éster terc-butílico de ácido 5-bromo-3-(2-fluoro-3-metoxi-benzoil)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (**86**, 350,0 mg, 0,78 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y agua (10 ml) se añadieron ácido 2-tiofen-borónico 190 mg, 1,49 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (40,0 mg, 0,0346 mmol) y carbonato de potasio (780 mg, 5,64 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró para dar el compuesto bruto (**87**, 0,30 g, 85 %).

Etapa 3 - Preparación de (2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-(5-tiofen-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-0521):

A éster terc-butílico de ácido 3-(2-fluoro-3-metoxi-bencil)-5-tiofen-2-il-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (**87**,

200 mg, 0,44 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno, enfriado en un baño a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de acetona / hielo seco, se añadió tribromuro de boro (1,0 M en hexano, 2,0 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con metanol (3,0 ml), se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El compuesto deseado se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 5 % en cloruro de metileno para dar un sólido blanco (**P-0521**, 119 mg, 82,6 %). EM (ESI) $[\text{M}-\text{H}]^{+} = 337$.

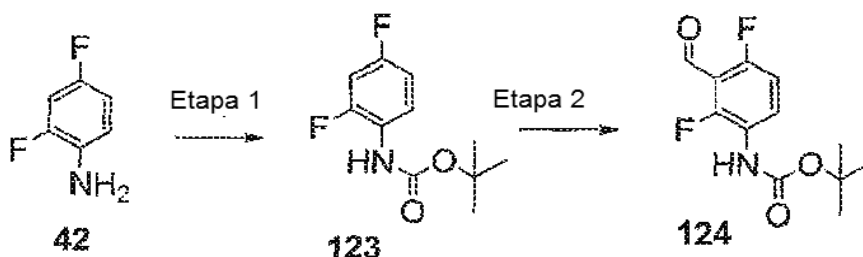
Etapa 4—Preparación de (2-fluoro-3-(5-tiofen-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil)-fenol (P-0052):

A (2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-(5-tiofen-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-0521**, 50,0 mg, 0,15 mmol) en dietilenglicol (5,0 ml) se añadieron hidrato de hidrazina (1,0 NZL, 0,020 mol) e hidróxido de potasio (200,0 mg, 3,56 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un instrumento de microondas CEM Discovery a $180\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El compuesto deseado se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 5 % en cloruro de metileno para dar un sólido blanco (**P-0052**, 10 mg, 20 %). EM (ESI) $[\text{M}-\text{H}]^{+} = 325,2$.

Ejemplo 58: Síntesis de éster de terc-butilo de ácido (2,4-Difluoro-3-formil-fenil)-carbámico 124.

El éster de terc-butilo de ácido (2,4-Difluoro-3-formil-fenil)-carbámico **124** se sintetizó en dos etapas a partir de 2,4-difluoro-fenilamina **42** como se muestra en el Esquema 25.

Esquema 25



Etapa 1 – Preparación de éster de terc-butilo de ácido (2,4-Difluoro-fenil)-carbámico (123):

A 2,4-difluoro-fenilamina (**42**, 5,0 g, 0,039 mol) en cloruro de metileno (100 ml) se añadieron di-terc-butildicarbonato (21,1 g, 0,0968 mol), trietilamina (16 ml, 0,12 mol) y 4-dimetilaminopiridina (0,2 g, 0,002 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano para proporcionar el compuesto **123**.

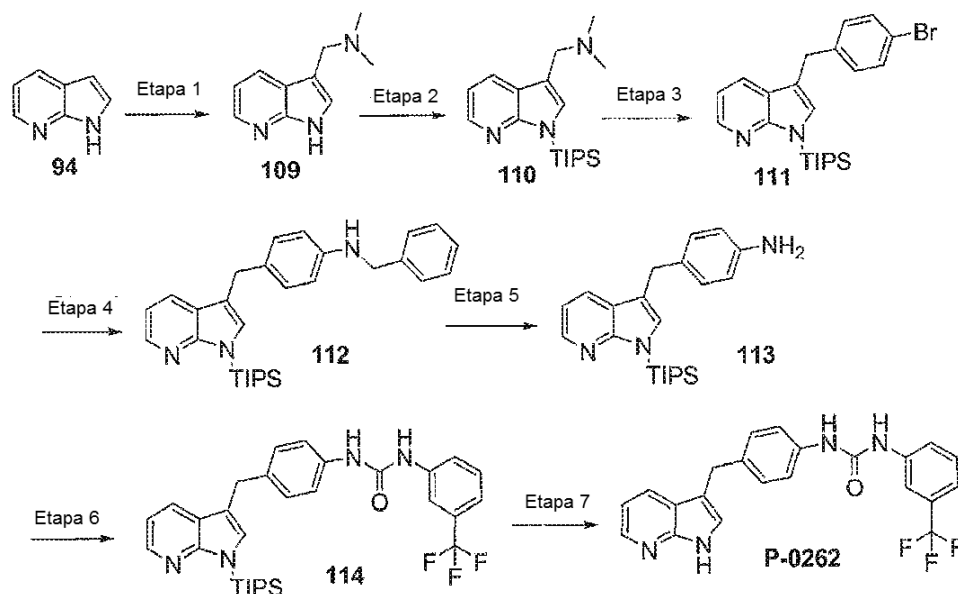
Etapa 2 – Preparación de éster de terc-butilo de ácido (2,4-Difluoro-3-formil-fenil)-carbámico (124):

A éster de terc-butilo de ácido 2,4-difluoro-fenil)-carbámico (**123**, 1,41 g, 6,17 mmol) en tetrahidrofurano (60,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a $78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió n-butil-litio (2,50 M en hexano, 2,59 ml) durante 30 minutos. A la reacción se añadió diisopropilamida de litio (2,0 M en hexano, 3,4 ml). Después de 35 minutos, se añadió N, N-dimetilformamida (1,05 ml, 0,0136 mol) a la mezcla de reacción. La reacción dejó enfriar hasta la temperatura ambiente durante la noche. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano para proporcionar el compuesto **124**.

Ejemplo 59: Síntesis de 1-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea P-0262.

El compuesto **P-0262** se sintetizó en siete etapas a partir de 1H-pirrolo[2,3-b] piridina **94** como se muestra en el Esquema 34.

Esquema 34



Etapa 1 - Preparación de dimetil-(1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-ilmetil) amina (109):

La 1H-pirrolo [2,3-b]piridina (**94**, 5,0 g, 42 mmol), el hidrocloreto de dimetilamina (3,8 g, 46 mmol), el formaldehído (1,4 g, 46 mmol) y el alcohol isopropílico (220,0 ml) se combinaron en un tubo de presión. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 horas y se sometió a reflujo durante 2 horas. La solución transparente se evaporó a sequedad al vacío. Al residuo se añadieron agua (40 ml) y ácido clorhídrico concentrado (4 ml). La mezcla se extrajo con éter y luego se hizo fuertemente básica con carbonato de potasio. La capa acuosa basicada se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto (**109**, 5,0g, 68 %).

Etapa 2 - Preparación de dimetil-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-ilmetil) amina (110):

La dimetil-(1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-ilmetil)amina 109 (5,0 g, 28 mmol), se disolvió en N,N-dimetilformamida (80,0 ml) y se añadió hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite mineral, 1,25 g, 31,4 mmol), seguido de cloruro de triisopropilsililo (6,3 ml, 30,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se vertió en agua y se extrajeron con acetato de etilo. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto (**110**, 6,5 g, 70 %).

Etapa 3 - Preparación de 3-(4-bromo-bencil)-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (111):

El 1-bromo-4-iodobenceno (2,1 g, 7,4 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (15,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a -30 °C. Se añadió cloruro de isopropilo en tetrahidrofurano (2,0 M, 4,0 ml). La mezcla de reacción se agitó por debajo de -20 °C durante 1 hora para proporcionar una solución de cloruro de 1-bromo-4-benceno magnesio.

A tolueno (20,0 ml) se añadió dimetil-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-amina **110** (1,25 g, 3,77 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió cloroformiato de isopropilo en tolueno (1,0 M, 4,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para proporcionar una solución de 3-clorometil-1-triisopropilsililo-1H-pirrolo [2,3-b] piridina.

A la solución de cloruro de 1-bromo-4-benceno magnesio se añadió CuCN.2LiCl en tetrahidrofurano (0,7 M, 10 ml) a -20 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió fosfito de trimetilo (1,8 ml, 0,015 mol) a la reacción. Después de 5 minutos, la solución de 3-clorometil-1-triisopropilsililo-1H-pirrolo [2,3-b] piridina se añadió a la reacción a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó con cromatografía

en columna de gel de sílice para dar el compuesto (**111**, 850 mg, 51 %).

Etapas 4 - Preparación de bencil-[4-(1-triisopropilsilil-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-ilmetil-fenil]-amina (112):

3- (4-Bromo-bencil) -1-triisopropilsilil-1H-pirrolo [2,3-b] piridina (**111**, 330,0 mg, 0,74 mmol), bencilamina (160 mg, 1,5 mmol), 2- [di (terc-butil) fosfino] -1,1'-bifenilo (15,0 mg, 0,05 mmol), tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (15,0 mg, 0,016 mmol), terc -butóxido de potasio (100 mg, 0,89 mmol) y tolueno (10,0 ml) se combinaron en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto (**112**, 260 mg, 75 %).

Etapas 5 - Preparación de 4-(1-triisopropilsilil-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-ilmetil)-fenilamina (113):

El bencil-[4-(1-triisopropilsilil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-amina (**112**, 210,0 mg, 0,447 mmol), metanol (15,0 ml) e hidróxido de paladio (30,0 mg, 0,214 mmol) se combinaron. La mezcla de reacción se hidrogenó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 2 horas. La filtración y la concentración dada del compuesto (**113**, 154 mg, 91 %).

Etapas 6 - Preparación de 1-(3-Trifluorometil-fenil)-3-[4-(1-triisopropilsilil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-urea (114):

La 4-(1-triisopropilsilil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)fenilamina (**113**, 70,0 mg, 0,184 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano, (12 ml) y se añadió isocianato de 3-trifluorometil-fenilo (41 mg, 0,22 mmol) y trietilamina (28 mg, 0,28 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró para dar el compuesto bruto **114** que se utilizó en la siguiente etapa.

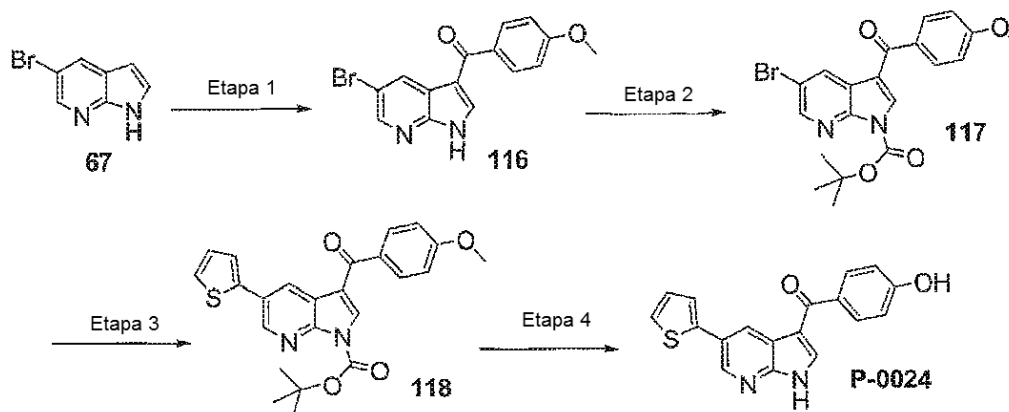
Etapas 7 - Preparación de 1-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-[3-trifluorometil-fenil]-urea P-0262:

La 1-(3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(1-triisopropilsilil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-urea (**114**, 85,0 mg, 0,150 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10,0 ml) y se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (52,2 mg, 0,200 mmol). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto (**P-0262**, 23 mg, 38 % en las etapas 6 y 7). EM (ESI)[M+H]⁺ = 411,2

Ejemplo 60: Síntesis de (4-hidroxi-fenil)-(5-tiofen-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona P-0024.

El compuesto **P-0024** se sintetizó en cuatro etapas a partir de 5-bromo-7-azaindol **67** como se muestra en el Esquema 35.

Esquema 35



Etapas 1- Preparación de (5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(4-metoxi-fenil)-metanona (116):

El tricloruro de aluminio (2,7 g, 20,0 mol) y el cloruro de metileno (30 ml) se combinaron en atmósfera de nitrógeno y se añadió 5-Bromo-7-azaindol (**67**, 400,0 mg, 2,30 mmol) en cloruro de metileno (20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 70 minutos. Se añadió cloruro de ácido 4-metoxibenzoico (0,38 g, 2,2 mmol) (preparado a partir del ácido carboxílico correspondiente utilizando el protocolo descrito en el Ejemplo 1, Esquema 13, etapa 4) en dicloruro de metileno (7,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se vertió en agua y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó

sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto bruto (**116**, 250 mg, 34 %).

Etapas 2 - Preparación de éster de terc-butilo de ácido 5-bromo-3-(4-metoxi-benzoil)-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxílico (117):

5 La (5-Bromo-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-3-il)-(4-metoxifenil)-metanona (**116**, 220,0 mg, 0,66 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (15,0 ml) y se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 %, 29 mg, 0,73 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió di-terc-butildicarbonato (220 mg, 1,0 mmol). Las reacción se agitó durante 1 hora, después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico y se concentró, para dar el compuesto **117**.

10 *Etapas 3 - Preparación de éster de terc-butilo de ácido 3-(4-metoxi-benzoil)-5-tiofen-2-il-pirrolo[2,3-b] piridin-1-carboxílico (118):*

El éster terc-butílico de ácido 5-bromo-3-(4-metoxi-benzoil)-pirrolo[2,3-b] piridin-1-carboxílico (**117**, 100,0 mg, 0,23 mmol), ácido tiofen-2-borónico (59 mg, 0,46 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (20,0 mg, 0,017 mmol), carbonato de potasio (80 mg, 0,58 mmol), tetrahidrofurano (15,0 ml) y agua(5,0 ml) se combinaron bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto **118** (100 mg).

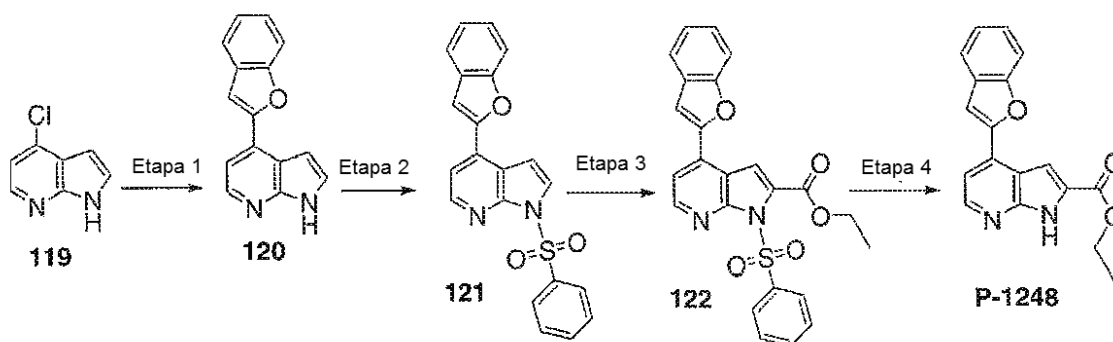
Etapas 4 - Preparación de (4-hidroxi-fenil)-(5-tiofen-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-0024):

20 El éster de terc-butilo de ácido 3-(4-metoxi-benzoil)-5-tiofen-2-il-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico (**118**, 100,0 mg, 0,23 mmol) y el cloruro de metileno (15,0 ml) se combinaron en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió tribromuro de boro (1,0 M en cloruro de metileno, 3,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió metanol (2,0 ml). La reacción se concentró para eliminar los disolventes. El residuo se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice. El producto se lavó con metanol para proporcionar el compuesto (**P-0024**, 25,0 mg, 34 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 321.

25 **Ejemplo 61: Síntesis de éster etílico de ácido 4-Benzofuran-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico P-1248.**

El compuesto **P-1248** se sintetizó en cuatro etapas a partir de 4-cloro-7-azaindol **119** como se muestra en el Esquema 36.

Esquema 36



30 *Etapas 1 - Preparación de 4-benzofuran-2-il-1H-pirrolo [2,3-b] piridina (120):*

El 4-cloro-7-azaindol (**119**, 100 mg, 0,66 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 70, Esquema 81), el ácido 2-benzofuranoborónico (212 mg, 1,31 mmol) y el fluoruro de potasio (127 mg, 2,18 mmol) se agitaron en 3 ml de dioxano anhidro. Se añadieron aducto de tris(dibencilidena)paladio (0) cloroformo (10,2 mg, 9,83E-3 mmol) y tri *t*-butilfosfina (6,6 mg, 0,033 mol) y la suspensión se agitó a 100 °C durante 4 horas en un tubo de presión en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía para proporcionar el compuesto (**120**, 56 mg, 36 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 235,20.

Etapas 2 - Preparación de 1-bencenosulfonil-4-benzofurano-2-il-1H-pirrolo [2,3-b] piridina (121):

40 En un matraz de fondo redondo se suspendió 4-benzofuran-2-il-1H-pirrolo[2,3-b] piridina (**120**, 100 mg, 0,43 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) y se añadió solución de KOH al 50 % (5 ml). Se añadieron hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (10 mg, 0,03 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (81,4 mg, 0,46 mmol). La solución amarilla

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y la capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **121**. EM (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 375,29$.

Etapa 3 - Éster etílico de ácido 1-bencenosulfonil-4-benzofuran-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (122):

- 5 A una solución enfriada ($-78\text{ }^\circ\text{C}$. baño de acetona / hielo seco) de 1-bencenosulfonil-4-benzofuran-2-il-1H-pirrolo [2,3-b] piridina (**121**, 66,0 mg, 0,18 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió, gota a gota, n-butil-litio (1,6 M en tetrahidrofurano, 0,14 ml, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió cloroformiato de etilo (0,02 ml, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora al tiempo que se permitió que alcanzara la temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano para dar un sólido amarillo claro (**122**, 0,015 g, 19 %). EM (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 447,3$.

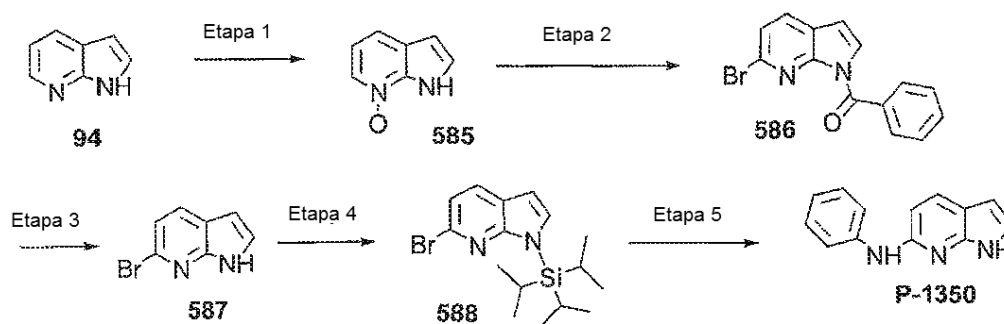
Etapa 4 - Éster etílico de ácido 4-Benzofuran-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (P-1248):

- 15 A una solución de éster etílico de ácido 1-bencenosulfonil-4-benzofuran-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (**122**, 14,0 mg, 0,03 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml), se añadió fluoruro de tetra n-butilamonio (26,0 mg, 0,10 mmol). La reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente, después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50 % en hexano para dar un sólido amarillo claro (**P-1248**, 3,0 mg, 36 %). EM (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 307,2$.

20 **Ejemplo 62: Síntesis de N-fenil-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-6-amina P-1350 y compuestos relacionados**

El compuesto **P-1350** se sintetizó en cinco etapas a partir de 1H-pirrolo[2,3-b] piridina **94** como se muestra en el Esquema 40.

Esquema 40



25 *Etapa 1 - Preparación de 1H-pirrolo [2,3-b] piridin-N-óxido(585):*

A 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**94**, 3,0 g, 25,3mmol) disuelta en 175 ml de éter dietílico se añadió mCPBA (1,5 equiv) en porciones durante 30 minutos con agitación enérgica. La solución se volvió amarilla y se formaron precipitados. Después de dos horas se recogió el sólido, se lavó con 2 x 50 ml de éter, y se recristalizó en acetona: éter. El rendimiento fue de aproximadamente el 125 % debido al ácido contaminante. Este material bruto se llevó a la siguiente etapa.

Etapa 2-(6-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-(fenil)metanona (586):

- 1H-pirrolo [2,3-b] piridina-N-óxido (**585**, 500 mg, 3,72 mmol) se disolvió en 40 ml de benceno seco. En un matraz seco separado se combinaron bromuro de benzoilo (2,5 equiv) y 1,1,1,3,3,3-hexametilidisilazano (1,0 equiv) en 20 ml de benceno seco. La solución de bromuro se añadió en alícuotas de 5 ml durante 30 minutos al matraz de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. A continuación se lavó con 3 x 30 ml de NaHCO_3 (ac., sat.) y 1 x 30 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó. El material bruto se llevó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3 - Preparación de 6-bromo-1H-pirrolo [2,3-b] piridina (587):

- 40 La (6-bromo-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-1-il) (fenil) metanona, **586** se disolvió en 20 ml de dioxano y 20 ml de KOH 2 M (ac). Esto se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis indicó que todo el material de partida se había consumido (2 a 4 horas). La reacción se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y se lavó con 2 x 25 ml de NaHCO_3 (ac.

sat.) y 25 ml de salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna. Las etapas 2 y 3 combinadas dieron un rendimiento global de aproximadamente 65 %.

Etapas 4 - Preparación de 6-bromo-1-(trisisopropilsilil)-1H-pirroló [2,3-b] piridina (588):

5 La 6-bromo-1H-pirroló [2,3-b] piridina (**587**, 275 mg, 1,39 mmol) se disolvió en 4 ml de benceno seco. Se añadieron DIEA (3 eq.) y TIPS-OTf (2,5 eq.) y la reacción se agitó a 50 °C durante la noche. Después, la reacción se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y se lavó dos veces con 10 ml de NaHCO₃ (ac. 5 %) y una vez con 10 ml de salmuera. La fracción orgánica se secó sobre MgSO₄, se evaporó y se diluyó con 5,5 ml de tolueno seco (~ 10 mg de bromuro de 0,2 por ml de solución) para usar directamente en la siguiente etapa de reacción.

Etapas 5 - Preparación de N-fenil-(1H-pirroló [2,3-b] piridin-6-amina (P-1350):

10 Un vial de 1 dram se cargó con anilina (2 -3 equivalentes) y se añadieron 0,200 ml de la solución madre de bromuro 588 Stock en tolueno. Se preparó una solución madre de catalizador que contiene 3 mmol de Pd(OAc)₂, 3 mmol de bifenil-2-il-di-terc-butil-fosfina y 15 ml de tolueno y se añadieron 0,050 ml de la solución de catalizador a la reacción. Se añadió un exceso de NaOtBu como un sólido a la reacción. El vial se colocó en un horno a 80 °C durante 60 minutos (se agitó varias veces a lo largo de la hora). Después de enfriar, la reacción se neutralizó con 0,100 ml de TFA. Después de 30 minutos la muestra se evaporó y se resolvió en 0,300 ml de DMSO. El compuesto deseado se aisló por HPLC preparativa / EM. EM (ESI) [M+H]⁺ = 210,4.

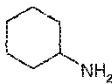
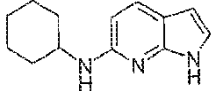
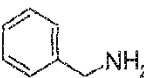
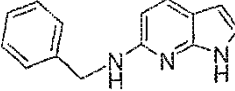

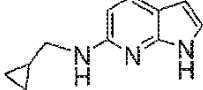
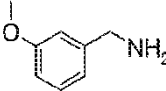
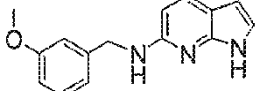
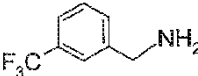
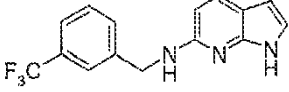
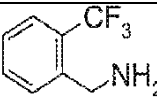
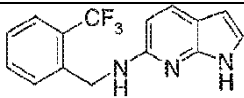
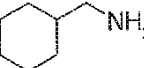
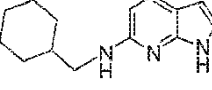
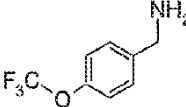
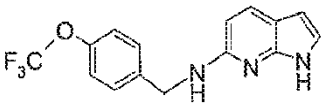
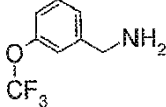
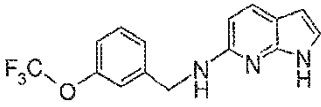
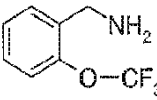
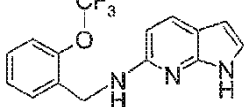
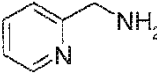
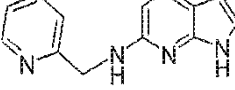
15

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo el protocolo del esquema 40, sustituyendo la anilina con una amina adecuada en la etapa 5:

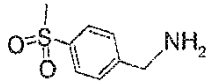
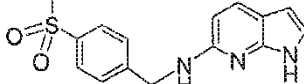
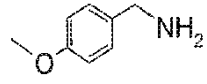
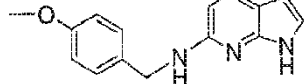
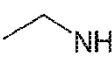
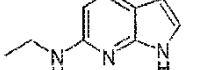
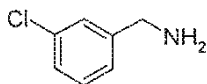
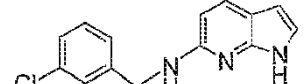
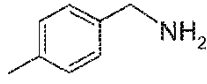
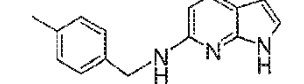
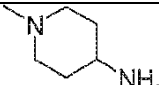
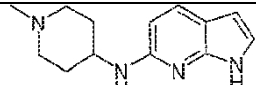
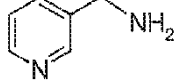
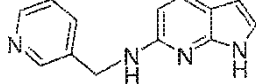
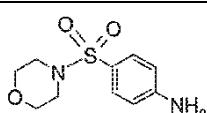
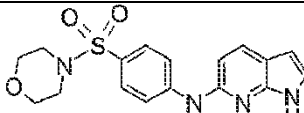
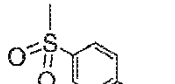
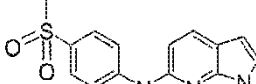
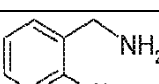
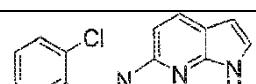
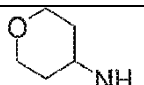
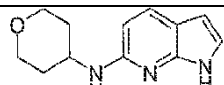
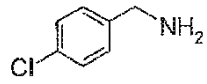
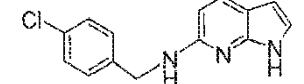
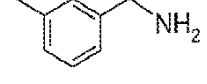
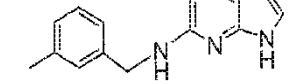
20 Ciclohexil-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1290**),
 Bencil-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1291**),
 Ciclopropilmetil-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (P-1292),
 (3-metoxi-bencil)-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1293**),
 (1H-Pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-(3-trifluorometil-bencil)-amina (**P-1294**),
 (1H-Pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-(2-trifluorometil-bencil)-amina (**P-1295**),
 25 Ciclohexilmetil-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1296**),
 (1H-Pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-(4-trifluorometoxi-bencil)-amina (**P-1297**),
 (1H-Pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-(3-trifluorometoxi-bencil)-amina (**P-1298**),
 (1H-Pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-(2-trifluorometoxi-bencil)-amina (**P-1299**),
 Piridin-2-ilmetil-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1300**),
 30 (4-Metanesulfonil-bencil)-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1301**),
 (4-Metoxi-bencil)-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1302**),
 Etil-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1303**),
 (3-Cloro-bencil)-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1304**),
 (4-Metil-bencil)-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1305**),
 35 (1-Metil-piperidin-4-il)-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1306**),
 Piridin-3-ilmetil-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1307**),
 [4-(Morfoline-4-sulfonil)-fenil)-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1308**),
 (4-Metanesulfonil-fenil)-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1309**),
 (2-Cloro-bencil)-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1310**),
 40 (1H-Pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina (**P-1311**),
 (4-Cloro-bencil)-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1312**),
 (3-Metil-bencil)-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1313**),
 [3-(Morfoline-4-sulfonil)-fenil)-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1314**),
 (3-Metanesulfonil-fenil)-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1315**),
 45 Piridin-3-il-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1351**),
 (2-Metoxi-fenil)-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1352**),
 (1H-Pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-(3-trifluorometil-fenil)-amina (**P-1353**),
 (1H-Pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (**P-1354**),
 (4-Metoxi-fenil)-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1355**),
 50 N,N-Dimetil-N'-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-benceno-1,4-diamina (**P-1356**),
 (3-Metoxi-fenil)-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1357**),
 (4-Morfolin-4-il-fenil)-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1358**),
 (4-Piperidin-1-il-fenil)-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1359**),
 (1H-Pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-(3-trifluorometoxi-fenil)-amina (**P-1360**),
 55 (1H-Pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-p-tolil-amina (**P-1361**),
 (3-terc-Butil-fenil)-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1362**),
 (3-Dimetilamino-bencil)-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1363**),
 (3,5-Dicloro-fenil)-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1364**),
 (1H-Pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-(4-trifluorometil-bencil)-amina (**P-1371**),
 60 N,N-Dimetil-N'-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-benceno-1,3-diamina (**P-1372**),
 (3-Cloro-fenil)-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1373**),

- 5 (4-Cloro-fenil)-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1374**),
 (2-Cloro-fenil)-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1375**),
 (5-Metil-isoxazol-3-il)-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1376**),
 (2-Morfolin-4-il-fenil)-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1377**), and
 (2-Metanesulfoil-fenil)-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-il)-amina (**P-1378**).

La siguiente tabla indica la amina (columna 2) que está sustituida en lugar de la anilina en la etapa 5 para obtener el compuesto (Columna 3). La columna 1 proporciona el número de compuesto y la columna 4 la masa observada.

Número de compuesto	Amina	Estructura del compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1290			216,3
P-1291			224,3
P-1292			188,2
P-1293			254,3
P-1294			291,9
P-1295			291,9
P-1296			230,3
P-1297			308,3
P-1298			308,3
P-1299			308,3
P-1300			225,1

(continuación)

Número de compuesto	Amina	Estructura del compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1301			302,3
P-1302			254,3
P-1303			162,2
P-1304			258,3
P-1305			238,3
P-1306			231,1
P-1307			225,1
P-1308			359,1
P-1309			287,9
P-1310			258,3
P-1311			218,3
P-1312			258,3
P-1313			238,3

(continuación)

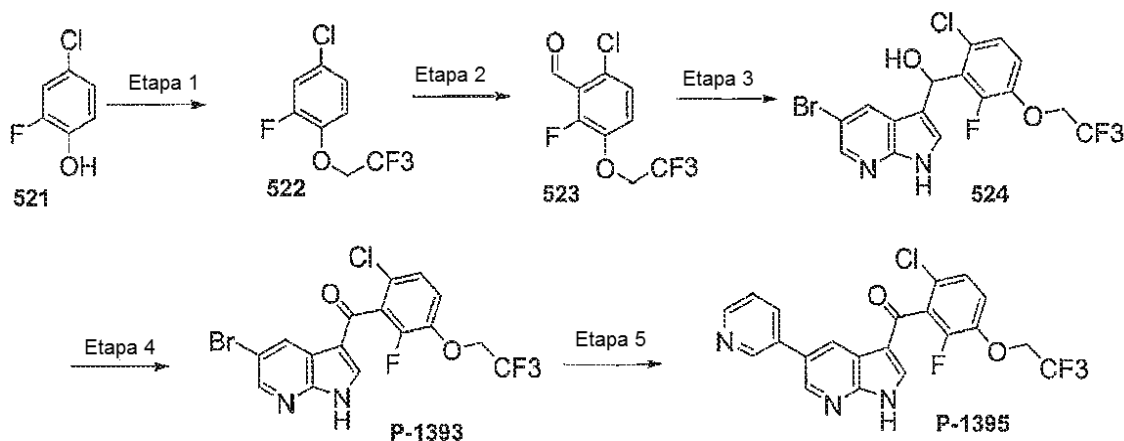
Número de compuesto	Amina	Estructura del compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1314			359,1
P-1315			287,9
P-1351			211,0
P-1352			240,3
P-1353			278,3
P-1354			293,9
P-1355			240,3
P-1356			253,1
P-1357			240,3
P-1358			295,1
P-1359			293,1
P-1360			293,9
P-1361			224,3

(continuación)

Número de compuesto	Amina	Estructura del compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1362			266,3
P-1363			267,1
P-364			278,3
P-1371			291,9
P-1372			253,1
P-1373			244,3
P-1374			244,3
P-1375			244,3
P-1376			215,0
P-1377			295,1
P-1378			287,9

Ejemplo 63: Síntesis de 2-[2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-etanol P-1395 y compuestos relacionados

El compuesto **P-1395** se sintetizó en cuatro etapas a partir de 4-cloro-2-fluoro-fenol **521** como se muestra en el Esquema 42.

5 **Esquema 42***Etapa 1 – Preparación de 4-cloro-2-fluoro-1-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benceno (522):*

10 A 4-cloro-2-fluoro-fenol (**521**, 5,0 g, 0,034 mol) en metanol (50,0 ml) se añadió fluoruro de potasio (2,2 g, 0,038 mol). Se retiró el disolvente. La sal resultante se añadió a N, N-dimetil formaldehído (25 ml), seguido de la adición de 1,1,1-trifluoro-2-yodo-etano (8,60 g, 40,9 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano para dar un aceite incoloro (**522**, 2,0 g, 26 %).

Etapa 2 – Preparación de 6-cloro-2-fluoro-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzaldehído (523):

15 A 4-cloro-2-fluoro-1-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benceno (**522**, 0,80 g, 3,5 mmol) en THF (20 ml), enfriado en un baño de hielo seco / acetona bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente n-butil-litio (1,60 M en hexano, 2,30 ml). Después de 1 hora, se añadió N, N-dimetilformamida (0,298 ml, 3,85 mol) a la reacción. Después de 30 minutos, se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano para dar el compuesto (**523**, 450 mg, 50 %).

Etapa 3- Preparación de (5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-[6-cloro-2-fluoro-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanol (524):

25 A 5-bromo-7-azaindol (**67**, 291 mg, 1,48 mmol) en metanol (22 ml) se añadieron 6-Cloro-2-fluoro-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzaldehído (**523**, 400,0 mg, 1,6 mmol) e hidróxido de potasio (1,49 g, 26,6 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25 % en hexano para dar el compuesto (**524**, 300 mg, 42 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 453,1, 455,1.

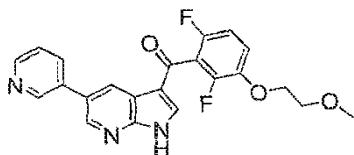
Etapa 4- Preparación de (5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-[6-cloro-2-fluoro-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanol (P-1393):

35 A (5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-[6-cloro-2-fluoro-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanol (**524**, 40,0 mg, 0,31 mmol) en tetrahidrofurano (6,0 ml) se añadió peryodinano de Doss-Martin (157 mg, 0,37 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano para dar el compuesto (**P-1393**, 100 mg, 72 %). EM (ESI) $[M-H]^-$ = 448,9, 450,9.

Etapa 5 - Preparación de 6-Cloro-2-fluoro-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-1395):

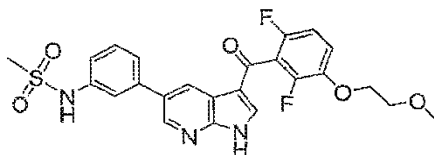
- A (5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-[6-cloro-2-fluoro-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanol (**P-1393**, 53,0 mg, 0,12 mmol) en acetonitrilo (4,0 ml) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (5,0 mg, 0,0043 mmol), ácido 3-piridilborónico (15,1 mg, 0,12 mmol) y solución de carbonato de potasio 1 M (1,5 ml). La reacción se sometió a microondas (300 vatios) a 160 °C durante 7 minutos. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo.
- 5 La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 60 % en hexano para dar el compuesto (**P-1395**, 3,8 mg, 53 %) como un sólido amarillo claro. EM (ESI)[M+H]⁺ = 450,2.

La [2,6-difluoro-3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-1456**)



- 10 se preparó siguiendo el protocolo del Esquema 42, sustituyendo 4-cloro-2-fluoro-fenol **521** con 2,4-difluoro-fenol y 1,1,1-trifluoro-2-yodo-etano con 1-bromo-2-metoxi etano en la etapa 1. EM (ESI) [M + H]⁺ = 410,2.

La N-(3-{3-(2,6-difluoro-3-(2-metoxi-etoxi)-benzoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-fenil)-metanosulfonamida **P-1472**

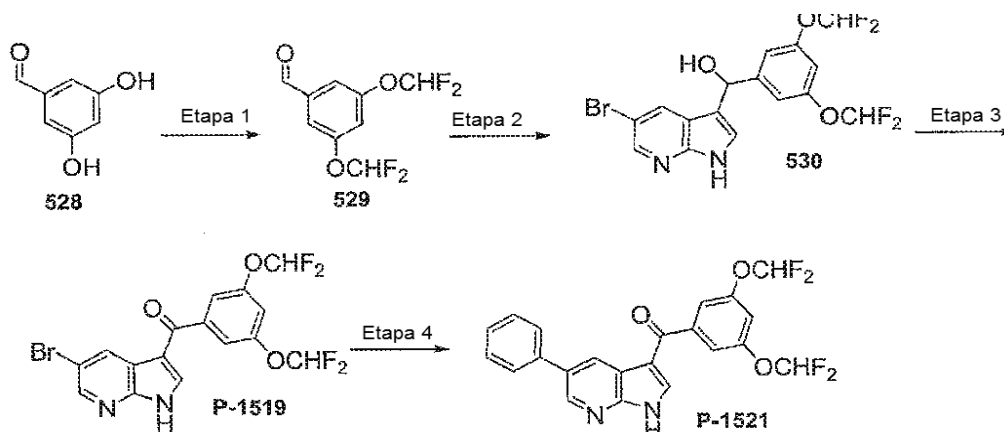


- 15 se preparó siguiendo el protocolo del Esquema 42, sustituyendo 4-cloro-2-fluoro-fenol **521** con 2,4-difluoro-fenol y 1,1,1-trifluoro-2-yodo-etano con 1-bromo-2-metoxi etano en la etapa 1 y sustituyendo el ácido piridin-3-borónico con ácido [(3-metilsulfonyl)aminofenil]-borónico en la etapa 4. EM (ESI) [M + H]⁺ = 502,2.

Ejemplo 64: Síntesis de (3,5-bis-difluorometoxi-fenil)-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **P-1521**

- 20 El compuesto **P-1521** se sintetizó en cuatro etapas a partir de 3,5-dihidroxi-benzaldehído **528** como se muestra en el Esquema 44.

Esquema 44



Etapa 1 – Preparación de 3,5-bis-difluorometoxi-benzaldehído (529):

- 25 A 3,5-dihidroxi-benzaldehído (**528**, 1,50 g, 10,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se añadieron clorodifluoroacetato sódico (5,90 g, 0,0387 mol), carbonato de potasio (6,20 g, 0,0448 mol) y agua (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano para darle compuesto como un aceite incoloro (**529**, 50 mg, 2 %).
- 30

Etapa 2 – Preparación de (3,5-bis-difluorometoxi-fenil)-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (530):

5 A 5-bromo-7-azaindol (**67**, 86,4 mg, 0,000438 mol) en metanol (10,0 ml) se añadieron 3,5-bis-difluorometoxi-benzaldehído (**529**, 110,0 mg, 0,46 mmol) e hidróxido de potasio (200,0 mg, 3,6 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano para dar el compuesto como un sólido de color blanco (**530**, 70 mg, 35 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 435,1, 437,1.

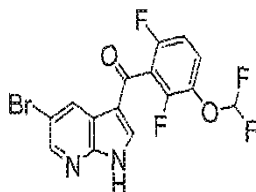
Etapa 3 – Preparación de (3,5-bis-difluorometoxi-fenil)-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona P-1519:

10 A (3,5-bis-difluorometoxi-fenil)-(5-bromo-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-3-il)-metanol (**530**, 70,0 mg, 0,1 mmol) en tetrahidrofurano (6,0 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (75,0 mg, 0,18 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró con gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30 % en hexano para dar el compuesto como un sólido blanco (**P-1519**, 65,0 mg, 93 %). EM (ESI) $[M-H]^-$ = 431,0. 433,0.

Etapa 4 – Preparación de (3,5-bis-difluorometoxi-fenil)-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona P-1521):

15 A (3,5-Bis-difluorometoxi-fenil)-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-1519, 29,0 mg, 0,067 mmol) en acetonitrilo (4,0 ml) se añadieron ácido fenilborónico (12,2 mg, 0,10 mmol), tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (10,0 mg , 8,65E-6 moles) y carbonato de potasio 1,0 M en agua (1,5 ml). La reacción se sometió a microondas (300 vatios) a 160 °C durante minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto como un sólido blanco (**P-1521**, 9,4 mg, 33 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 431,2.

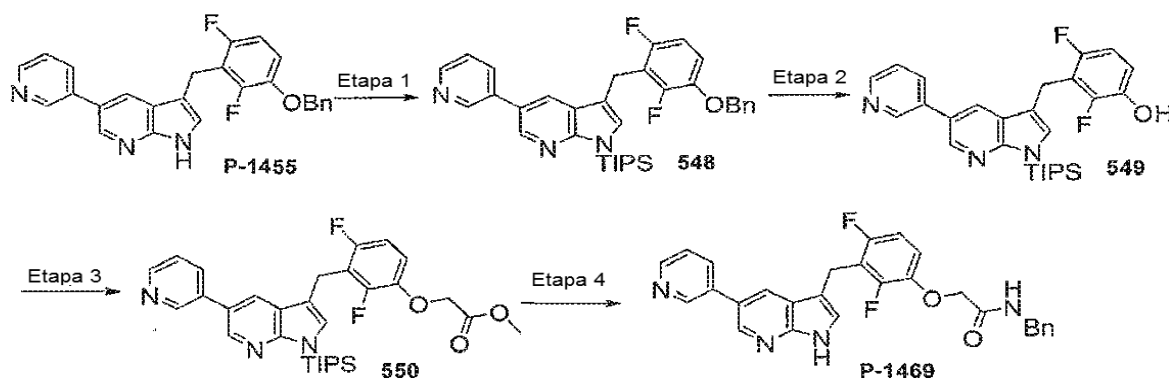
La (5-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(3-difluorometoxi-2,6-difluoro-fenil)-metanona **P-1526**



25 se preparó usando las etapas 1-3 del Esquema 44, sustituyendo 3,5-dihidroxi-benzaldehído **528** con N-2,4-difluorofenol en la etapa 1. EM (ESI) $[M + H]^+$ = 401,0, 403,0.

Ejemplo 65: Síntesis de N-bencil-2-[2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-acetamida P-1469

El compuesto **P-1469** se sintetizó en cuatro etapas a partir de 3-(3-benciloxi-2,6-difluoro-bencil)-5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b] piridina P-1455 como se muestra en el Esquema 46.

Esquema 46*Etapa 1 – Preparación de 3-(3-Benciloxi-2,6-difluoro-bencil)-5-piridin-3-il-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (548):*

A 3-(3-benciloxi-2,6-difluoro-bencil)-5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**P-1455**, 700,0 mg, 1,64 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 24, Esquema 43a) en tetrahidrofurano (40,0 ml) se añadió hidruro sódico (60 % en aceite mineral, 100,0 mg, 2,5 mmol). Después de 10 minutos, se añadió cloruro de triisopropilsililo (0,60 ml, 0,0028 mol) a la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano para darle compuesto como un aceite incoloro (**548**, 0,85g, 89 %).

Etapa 2 – Preparación de 5-3-(5-piridin-3-il-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenol (549):

A 3-(3-benciloxi-2,6-difluoro-bencil)-5-piridin-3-il-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**548**, 510,0 mg, 0,87 mmol) en metanol (20,0 ml) se añadió 20 % de Pd(OH)₂/C (50 mg). La reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La filtración y la concentración dada del compuesto como sólido blanco (**549**, 427 mg, 99 %).

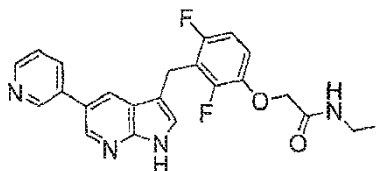
Etapa Éster metílico de ácido 3-Preparación de [2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-fenoxi]-acético (550):

A 2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenol (**549**, 427,0 mg, 0,87 mmol) en tetrahidrofurano (20,0 ml) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 42,0 mg, 1,1 mmol). 30 minutos más tarde, se añadió bromoacetato de metilo (146 mg, 03,95 mmol) a la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto crudo que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4 - Preparación de N-bencil-2-[2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-acetamida (P-1469):

A éster metílico de ácido [2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-acético (**550**, 210,0 mg, 0,37 mmol) en metanol (6,0 ml) se añadió bencilamina (0,45 ml, 4,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 80 horas. A la reacción se añadió TBAF (0,31 g, 1,0 mmol). La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10 % en cloruro de etileno para dar el compuesto como un sólido blanco (**P-1469**, 60 mg, 33 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 423,3.

2-[2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-N-etil-acetamida **P-1475**

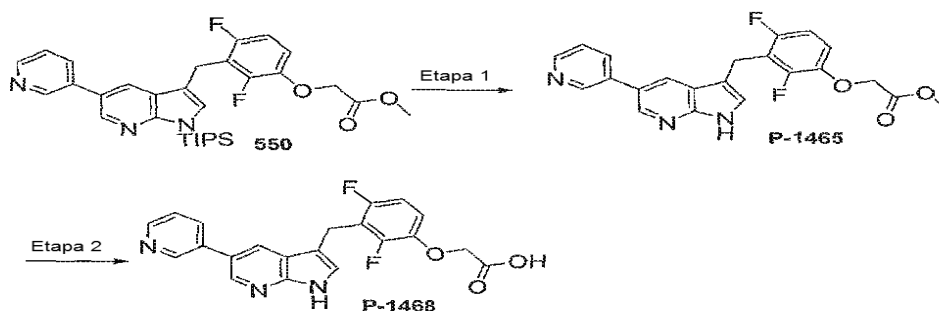


se preparó usando el mismo protocolo que el Esquema 46, sustituyendo bencilamina con etilamina en la etapa 4. EM (ESI) [M + H]⁺ = 423,3.

Ejemplo 66: Síntesis de ácido [2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-acético P-1468

Compuesto P-1468 se sintetizó en dos etapas a partir de éster metílico de ácido [2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-acético **550** como se muestra en el Esquema 47.

Esquema 47



Etapa 1 - Preparación de éster etílico de ácido [2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-acético (P-1465):

5 A éster metílico de ácido [2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1-triisopropilsilanil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-acético (**550**, 40,0 mg, 0,071 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 65, Esquema 46) en tetrahidrofurano (5,0 ml) se añadió fluoruro de n-tetrabutilamonio (22,2 mg, 0,085 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El compuesto en bruto se concentró mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 3 % en cloruro de etileno para dar el compuesto como un sólido blanco (**P-1465**, 20 mg, 69 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 410,2.

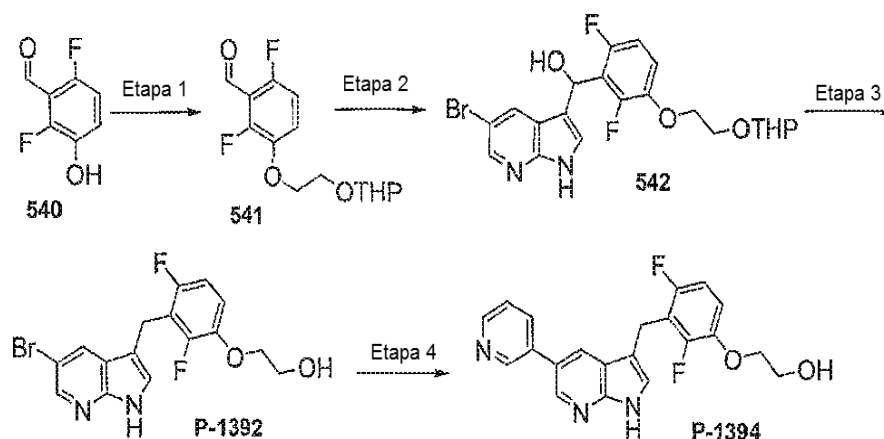
10 *Etapa 2 - Preparación de ácido [2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-acético (P-1468):*

15 A éster metílico de ácido [2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1-triisopropilsilanil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-acético **P-1465**, 20,0 mg, 0,049 mmol) en tetrahidrofurano (8,0 ml) se añadió hidróxido de potasio (100,0 mg, 1,8 mmol) y agua (3,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se vertió en agua, se acidificó a pH = 5 con HCl 1 N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10 % en cloruro de metileno para dar el compuesto como un sólido amarillo claro (**P-1468**, 9,1 mg, 47 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 396,2.

Ejemplo 67: Síntesis de 2-[2,4-difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-etanol P-1394.

20 El compuesto **P-1394** se sintetizó en cuatro etapas a partir de 2,6-difluoro-3-hidroxi-benzaldehído **540** como se muestra en el Esquema 48.

Esquema 48



Etapa 1 – Preparación de 2,6-difluoro-3-(2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi)-benzaldehído (541):

25 A 2,6-difluoro-3-hidroxi-benzaldehído (**540**, 0,150 g, 0,95 mmol en NN-dimetilformamida (8,0 ml) se añadieron 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidro-pirano (0,218 g, 1,04 mmol) y carbonato de potasio (0,52 g, 3,8 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano para darle compuesto como un aceite incoloro (**541**, 180 mg, 66 %).

Etapa 2- Preparación de (5-Bromo-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-[2,6-difluoro-3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil]-metanol (542):

35 A 5-bromo-7-azaindol (**67**, 118 mg, 0,000597 mol) en metanol (9,0 ml) se añadieron 2,6-difluoro-3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-benzaldehído (**541**, 180,0 mg, 0,63 mmol) e hidróxido de potasio (601,9 mg, 10,7 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto crudo que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3 – Preparación de 2-[3-(5-Bromo-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,4-difluoro-fenoxi]-metanol (P-1392):

5 A (5-Bromo-1H-pirroló [2,3-b]piridin-3-il)-2,6-difluoro-3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil-metanol (**542**, 0,22 g, 0,46 mmol) en acetonitrilo (6,0 ml) se añadieron ácido trifluoroacético (0,14 ml, 1,8mmol) y trietilsilano (0,29 ml, 1,8 mmol) y trietilsilano (0,29 ml, 1,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 35 % en hexano para dar el compuesto como un sólido de color blanco (**P-1392**, 62 mg, 35 %). EM (M+H)⁺ = 383,1, 385,1.

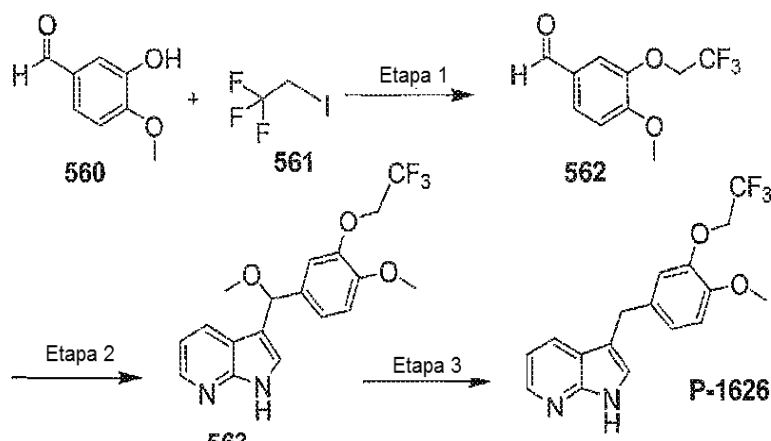
Etapa 4 – Preparación de 2-[2,4-Difluoro-3-(5-piridin-3-il-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-etanol (P-1394):

10 A (2-[3-(5-Bromo-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,4-difluoro-fenoxi]-etanol (**Pp-1392**, 35,0 mg, 0,091 mmol) en acetonitrilo (4,0 ml) se añadieron ácido 3-piridilborónico (14,6 mg, 0,12 mmol), tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (3,0 mg, 0,0026) y solución de carbonato de potasio 1 M (1,5 ml). La reacción se sometió a microondas (300 vatios) a 160 °C durante 7 minutos. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 4 % en cloruro de metileno para dar el compuesto como un sólido blanco (**P-1394**, 11,0 mg, 32 %). EM (ESI)[M+H]⁺ = 382,2.

15 **Ejemplo 68: Síntesis de 3-[4-Metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencil-1H-pirroló[2,3-b]piridina P-1626.**

El compuesto **P-1626** se sintetizó en tres etapas a partir de 3-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído **560** como se muestra en el Esquema 52.

Esquema 52



20 *Etapa 1 – Preparación de 4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi) -benzaldehído (562):*

3-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído (**560**, 2,9 g, 19,5 mmol), 2-yodo-1,1,1-trifluoroetano (**561**, 2,2 ml, 23 mmol), y carbonato de potasio (3,7 g, 27 mmol) se disolvieron en N, N-dimetilformamida (100 ml). La solución se agitó a 90 °C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto deseado se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25 % - 50 % en hexanos para dar un polvo blanco (**562**, 1,6 g, 40 %).

25 en hexanos para dar un polvo blanco (**562**, 1,6 g, 40 %).

Etapa 2 – Preparación de 3-metoxi[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridina (563):

1H-pirroló [2,3-b] piridina (0,2 g, 1,8 mmol), 4-metoxi-3- (2,2,2-trifluoro-etoxi) benzaldehído (**562**, 0,4 g, 1,9 mmol) e hidróxido de potasio (0,5 g, 9,6 mmol) se combinaron en metanol (20 ml). La reacción se calentó a 50 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante dos días. La reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto deseado se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 40 % en hexanos para dar un aceite naranja (**563**, 0,2 g, 31 %). EM (ESI) [M + H]⁺ = 367,2 [M - H]⁻ = 365,1.

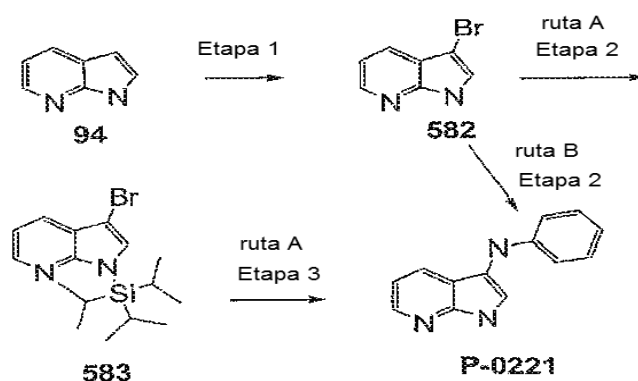
30 en hexanos para dar un aceite naranja (**563**, 0,2 g, 31 %). EM (ESI) [M + H]⁺ = 367,2 [M - H]⁻ = 365,1.

Etapa 3 - Preparación de 3-[4-Metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencil-1H-pirroló[2,3-b]piridina (P-1626):

35 3-metoxi-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridina (**563**) se hizo reaccionar con el mismo protocolo descrito en el Ejemplo 28, Esquema 51, Etapa 3. El compuesto **P-1626** se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 50% a 75% acetato de etilo en hexanos. EM (ESI) [M-H]⁺ = 337,1.

Ejemplo 69: Síntesis de N-fenil-1H-pirroló [2,3-b]piridin-3-amina P-0221.

El compuesto **P-0221** se sintetizó en dos o tres etapas a partir de 1H-pirroló[2,3-b] piridina **94** como se muestra en el Esquema 54.

Esquema 54

5

Etapa 1 - Preparación de 3-bromo-1H-pirroló [2,3-b] piridina (582):

A 1H-pirroló [2,3-b]piridina (**94**, 600 mg) disuelto en 10 ml de ácido acético al 100 % se añadió el agente de bromación DMAP-Br₃ (1,001 eq.) La reacción se calentó a 75 °C hasta que desapareció el color naranja y se formó un precipitado (aproximadamente 60 minutos). Se disolvió con 50 ml de agua (ppt disuelto) y se ajustó a pH 8 con NaHCO₃ (ac. Sat.). El compuesto se precipitó de la solución y se recogió. La fracción acuosa se extrajo con 3 x 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron y los sólidos se combinaron con el sólido recogido previamente (**582**, 87 %).

10

Ruta A: Etapa 2 - 3-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirroló [2,3-b] piridina (583):

A 3-bromo-1H-pirroló [2,3-b] piridina (**582**, 0,5 mmol) disuelto en 5 ml de dioxano seco se añadió BEMP (2,5 eq.). A continuación se añadió TIPS-OTF (2,0 eq.) y la reacción se agitó durante la noche (15 horas). La solución se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y se lavó con ácido acético al 5 % (2 x 10 ml), agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó y se secó al vacío. Este material se usó sin purificación adicional.

15

Ruta A: Etapa 3 - Preparación de N-fenil-(1H-pirroló [2,3-b] piridin-3-amina (P-0221):

Un vial de 1 dram se cargó con anilina (2 -3 eq.), y 10 mg de 3-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirroló[2,3-b]piridina **583** en 0,4 ml de tolueno (seco, desgasificado). Se prepare una solución madre de catalizador que contiene 3 mmol) Pd(OAc)₂, mmol) bifenil-2-il-di-terc-butil-fosfano y 15 ml de tolueno. La mezcla de reacción se añadieron 0,050 ml de la solución de catalizador. A la reacción se añadió un exceso de NaOtBu como un sólido. Después, el vial se colocó en un horno a 75 °C durante 60 minutos (se agitó varias veces a lo largo de la hora). Después de enfriar, la reacción se neutralizó con 0,100 ml de TFA. Después de 30 minutos la muestra se evaporó y se volvió a solvatar en 0,300 ml de DMSO. El compuesto deseado se aisló mediante HPLC preparativa/EM.

25

Ruta B: Etapa 2 - Preparación de N-fenil-(1H-pirroló [2,3-b] piridin-3-amina (P-0221):

A 10 mg de 3-bromo-1H-pirroló [2,3-b] piridina **582** se añadió 0,4 ml de sulfolano y anilina (2 -3 eq.). El vial se selló y se calentó a 180 °C durante 10 minutos. Después de enfriar, el compuesto deseado se aisló mediante HPLC preparativa/EM.

30

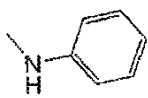
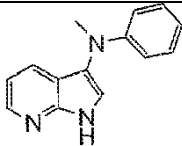
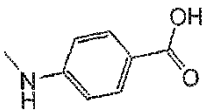
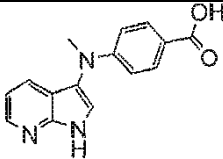
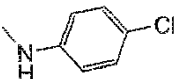
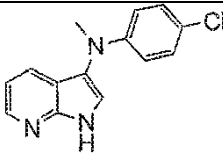
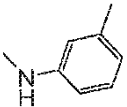
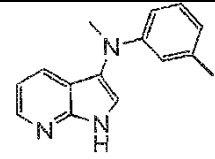
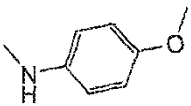
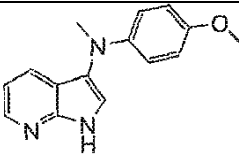
Los siguientes compuestos se prepararon mediante uno de los procedimientos descritos en el esquema 54, sustituyendo la anilina con una amina adecuada en la etapa 5:

- Metil-fenil-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-amina (**P-1434**),
- Ácido 4-[Metil-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-amino]-benzoico (**P-1435**),
- (4-Cloro-fenil)-metil-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-amina (**P-1436**),
- Metil-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-m-tolil-amina (**P-1437**),
- (4-Metoxi-fenil)-metil-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-amina (**P-1438**),
- (3-Cloro-fenil)-metil-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-amina (**P-1439**),
- (4-Fluoro-fenil)-metil-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-amina (**P-1440**),
- Metil-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-(il-trifluorometoxi-fenil)-amina (**P-1441**),
- (2,4-Difluoro-fenil)-metil-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-amina (**P-1442**),

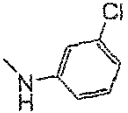
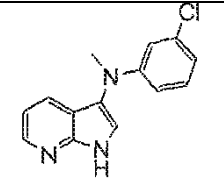
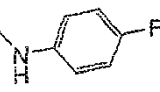
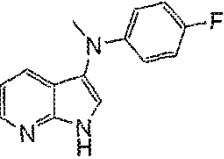
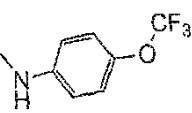
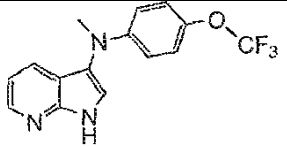
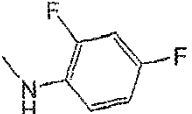
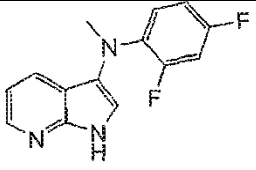
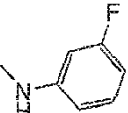
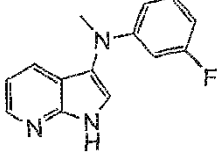
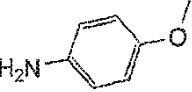
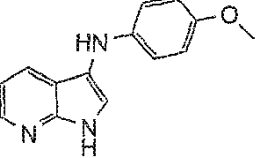
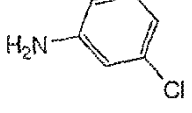
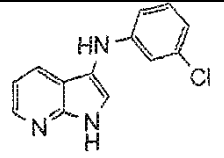
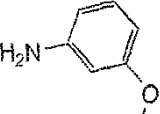
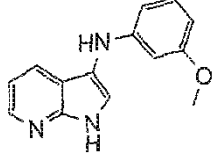
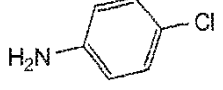
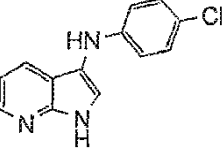
40

(3-Fluoro-fenil)-metil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amina (**P-1443**),
 (4-Metoxi-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amina (**P-1488**),
 (3-Cloro-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amina (**P-1489**),
 (3-Metoxi-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amina (**P-1490**),
 5 (4-Cloro-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amina (**P-1491**),
 (1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (**P-1492**),
 (1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(3-trifluorometoxi-fenil)-amina (**P-1493**),
 (3,4-Dicloro-fenil)-metil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amina (**P-1494**),
 (4-Fenoxi-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amina (**P-1495**),
 10 (3-Fenoxi-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amina (**P-1-496**),
 (3-Bencil-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amina (**P-1497**),
 N-[3-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il-amino)-fenil]-metanosulfonamida (**P-1498**),
 3-Fluoro-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il-amino)-fenol (**P-1499**),
 3-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il-amino)-bencenosulfonamida (**P-1500**),
 15 (2-Fenoxi-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amina (**P-1501**),
 (3,5-Dicloro-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amina (**P-1502**),
 (3,5-Dimetoxi-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amina (**P-1503**),
 [3-(4-Metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amina (**P-1504**),
 (2-Benciloxi-fenil)-(1H-pirrolo[1,3-b]piridin-3-il)-amina (**P-1505**), and
 20 (3-Metoxi-fenil)-metil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-amina (**P-1506**).

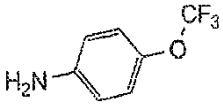
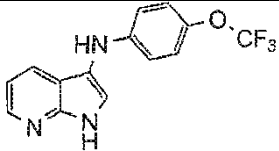
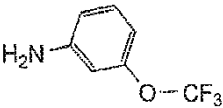
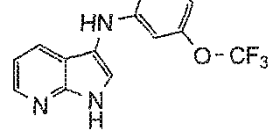
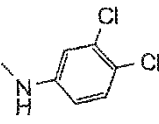
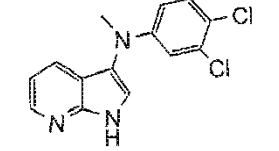
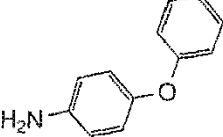
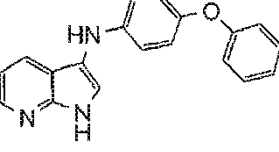
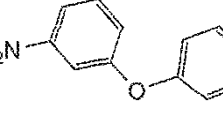
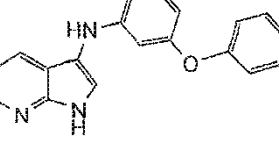
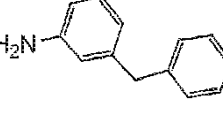
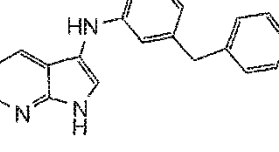
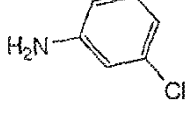
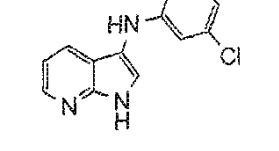
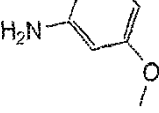
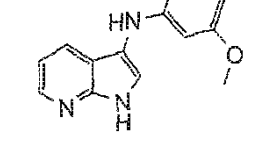
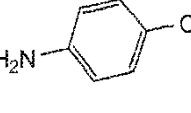
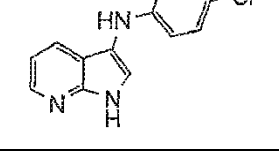
La siguiente tabla indica la amina (columna 2) que está sustituida en lugar de la anilina en la ruta B, etapa 2, o la ruta A, etapa 3, para dar los compuestos (Columna 3). La columna 1 proporciona el número de compuesto y la columna 4 la masa observada.

Número de compuesto	Amina	Estructura del compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1434			224,3
P-1435			268,3
P-1436			258,3
P-1437			237,9
P-1438			254,3

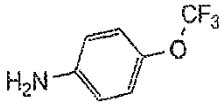
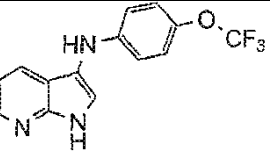
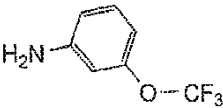
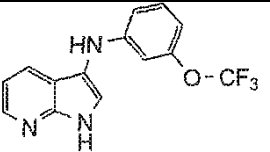
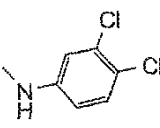
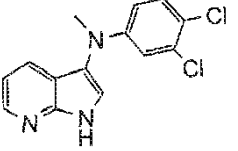
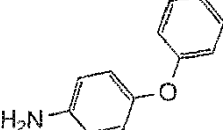
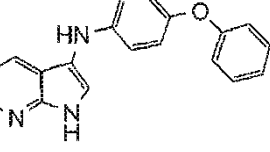
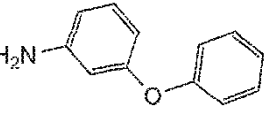
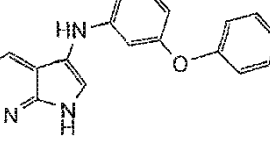
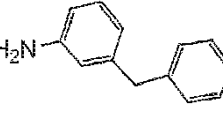
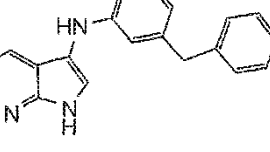
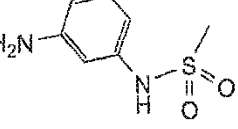
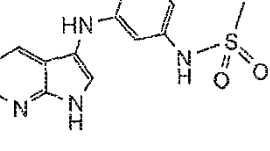
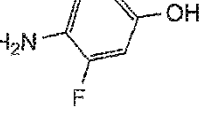
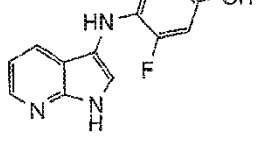
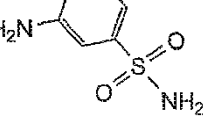
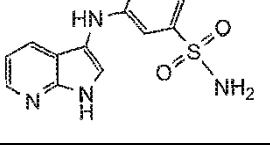
(continuación)

Número de compuesto	Amina	Estructura del compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1439			258,3
P-1440			242,3
P-1441			308,3
P-1442			260,3
P-1443			242,3
P-1488			239,9
P-1489			244,3
P-1490			240,3
P-1491			244,3

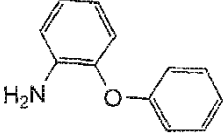
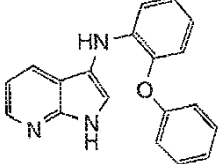
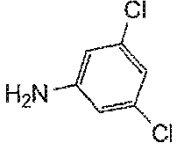
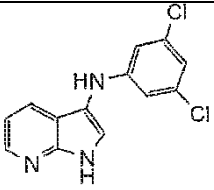
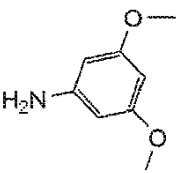
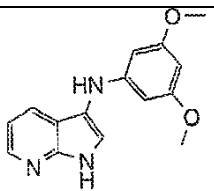
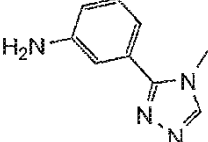
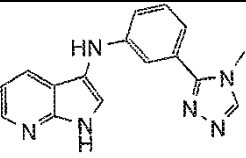
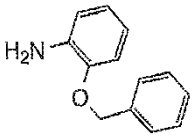
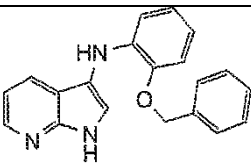
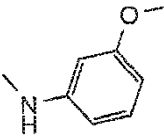
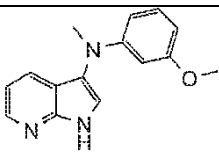
(continuación)

Número de compuesto	Amina	Estructura del compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1492			293,9
P-1493			293,9
P-1494			291,9
P-1495			302,3
P-1496			302,3
P-1497			300,3
P-1489			244,3
P-1490			240,3
P-1491			244,3

(continuación)

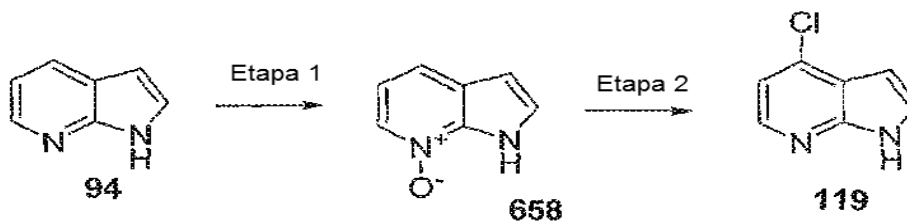
Número de compuesto	Amina	Estructura del compuesto	EM (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-1492			293,9
P-1493			293,9
P-1494			291,9
P-1495			302,3
P-1496			302,3
P-1497			300,3
P-1498			303,1
P-1499			244,3
P-1500			289,1

(continuación)

Número de compuesto	Amina	Estructura del compuesto	EM (ESI) $[M+H]^+$ observado
P-1501			302,3
P-1502			277,9
P-1503			270,3
P-1504			291,1
P-1505			316,3
P-1506			254,3

Ejemplo 70: Síntesis de 4-cloro-7-azaindol 119

5 4-cloro-7-azaindol **119** se sintetizó en dos etapas a partir de 7-azaindol de acuerdo con el protocolo del esquema 81.

Esquema 81

Etapa -1 – Síntesis de 1H-pirrol [2,3-b] piridin-7-óxido(658):

1H-Pirrolo[2,3-b]piridina 7-óxido **658** se sintetizó mediante la reacción de 7-azaindol **94** con un agente oxidante (por ejemplo, m-CPBA) en un disolvente no reactivo (por ejemplo, dimetoxietano) como describen Schneller, S. W.; Luo, Jiann-Kuan. J. Org. Chem, 1980, 45:4045-4048. El compuesto se aisló mediante filtración del sólido resultante que se forma al reposar a 5 °C durante por lo general 1-3 horas.

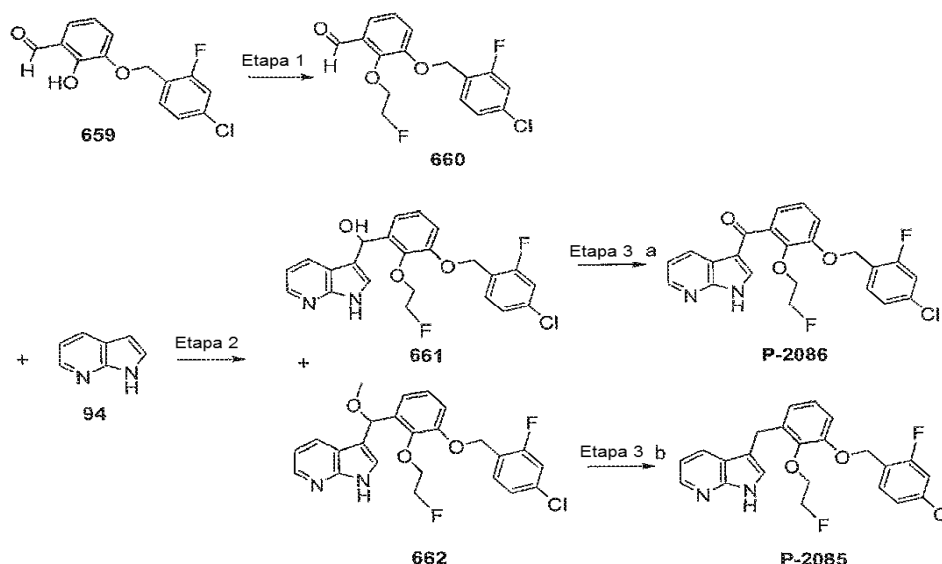
5 *Etapa 2—síntesis de 4-cloro-7-azaindol (119):*

4-cloro-7-azaindol **119** se sintetizó mediante la reacción de 1H-Pirrolo[2,3-b]piridina 7-óxido **658** con un agente de cloración (por ejemplo, POCl₃) puro como describen Schneller, S. W.; Luo, Jiann-Kuan. J. Org. Chem. 1980, 45:4045-4048. La solución resultante después de calentar durante 3 a 5 h a temperaturas elevadas (100-150 °C) se neutraliza con una base (por ejemplo NTH₄OH) hasta que precipitó un sólido. El sólido se aisló mediante filtración.

10 **Ejemplo 71: Síntesis de [3-(4-cloro-2-fluoro-benciloxi)-2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona P-2086 y 3-[3-(4-cloro-2-fluoro-benciloxi)-2-(2-fluoro-etoxi)-bencil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina P-2085**

Los compuestos **P-2086** y **P-2085** se sintetizaron en tres etapas a partir de los compuestos **659** y 1H-pirrolo [2,3-b] piridina **94** como se muestra en el Esquema 82.

15 **Esquema 82**



Etapa 1 – Preparación de 3-(4-cloro-2-fluoro-benciloxi)-2-(2-fluoro-etoxi)-benzaldehído (660):

A una solución de 3-(4-cloro-2-fluoro-benciloxi)-2-hidroxi-benzaldehído (**659**, 140 mg, 0,5 mmol), preparada por el protocolo del Ejemplo 43, Etapas 1 y 2 del Esquema 71, usando bromuro de 44-cloro-2-fluorobencilo en lugar de bromuro de 4-cloro-bencilo en la etapa 1) en tetrahidrofurano (8 ml) se añadió gota a gota una mezcla de 2-fluoro-etanol (64 mg, 1,0 mmol), trifenilfosfina (180 mg, 0,7 mmol), y azodicarboxilato de diisopropilo (120 mg, 0,6 mol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos y luego a 40 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se disolvió en agua y acetato de etilo. Se recogieron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, y se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto como un sólido blanco (**660**, 88 mg, 54 %). MS (ESI) [M+H]⁺ =327,12.

Etapa 2 – Preparación de [3-(4-cloro-2-fluoro-benciloxi)-2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (661) y 3-[3-(4-cloro-2-fluoro-benciloxi)-2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-metoxi-metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (662):

Una solución de 3-(4-cloro-2-fluoro-benciloxi)-2-(2-fluoro-etoxi)-benzaldehído (**660**, 88 mg, 0,27 mmol), 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**94**, 38 mg, 0,32 mmol), e hidróxido de potasio (45 mg, 0,81 mol) en metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se recogió la capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del

disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto **661** como un sólido blanco (67 mg, 56 %), EM (ESI) $[M+H]^+$ = 445,13 y el compuesto **662** como un sólido blanco (36 mg, 29 %), MS(ESI) $[M+H]^+$ = 459,15.

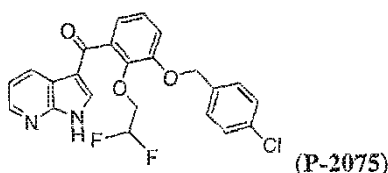
5 **Etapa 3a – Preparación de [3-(4-cloro-2-fluoro-benciloxi)-2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-2086):**

10 A una solución de [3-(4-cloro-2-fluoro-benciloxi)-2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (**661**, 60 mg, 0,1 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (69 mg, 0,16 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se interrumpió con una solución saturada de tiosulfato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio, salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto como un sólido (P-2086, 15 mg, 20%) de color blanco. (**P-2086**, 15 mg, 20 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 441,06.

Etapa 3b – Preparación de 3-[4-(4-cloro-2-fluoro-benciloxi)-2-(2-fluoro-etoxi-bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (P-2085):

15 Una mezcla de 3-[3-(4-cloro-2-fluoro-benciloxi)-2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-metoxi-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**662**, 36 mg, 0,078 mmol), trietilsilano (0,5 ml, 3 mmol) y ácido trifluoroacético (0,2 ml, 2 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto como un sólido Amarillo (**P-2085**, 24 mg, 71 %). EM (ESI) $[M+H]^+$ = 429,15.

3-(4-Cloro-benciloxi)-2-(2,2-difluoro-etoxi)-fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-2075**)

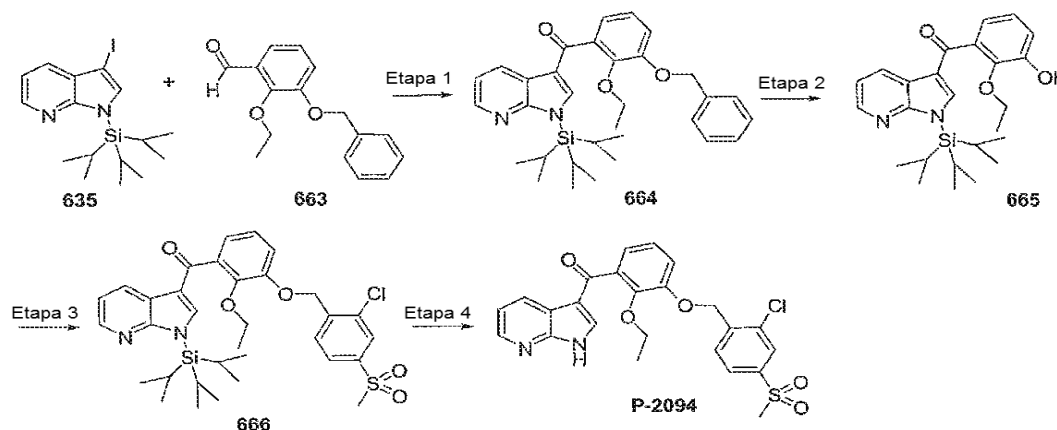


25 se preparó siguiendo el protocolo del Esquema 82, sustituyendo 2-fluoro-etanol con 2,2-difluoro-etanol y sustituyendo 3-(4-cloro-2-fluoro-benciloxi)-2-hidroxi-benzaldehído con 3-(4-cloro-benciloxi)-2-hidroxi-benzaldehído (**628** del Ejemplo 43) en la etapa 1 para proporcionar **P-2075**. EM (ESI) $[M+H]^+$ = 443,1.

Ejemplo 72: Síntesis de [3-(2-cloro-metanosulfonyl-benciloxi)-3-etoxi-fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona P-2094

30 El compuesto **P-2094** se sintetizó en cuatro etapas a partir de compuestos **635** y **663** como se muestra en el Esquema 83.

Esquema 83



Etapas 1 – Preparación de (3-benciloxi-2-etoxi-fenil)-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (664):

A una solución de 3-yodo-1-triisopropilsililo-1H-pirrolo [2,3-b] piridina (**635**, 1,306 g, 3,26 mmol) en tetrahidrofurano (42 ml) a -20 °C n nitrógeno se añadió cloruro de isopropilmagnesio (1,70 ml, solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 3,40 mmol). The reaction mixture was stirred at -20 °C, for 1,5 hours. It was allowed to warm to 5 °C and then kept at 5 °C for 1 hour. La mezcla de reacción se enfrió a -20 °C. esta solución se le añadió lentamente una solución de 2-etoxi-3-benciloxibenzaldehído (**663**, 0,698 g, 2,72 mmol) preparada según el protocolo del Ejemplo 43, Etapas 1 a 3 del Esquema 71, usando bromuro de bencilo en lugar de 4- bromuro de cloro-bencilo en la etapa 1) en tetrahidrofurano (42 ml). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C. durante 2,5 horas, y se dejó calentar a 5 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con cloruro de amonio saturado y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto como un aceite de color amarillo claro (**664**, 200 mg, 13,9 %).

Etapas 2 – Preparación de (2-etoxi-3-hidroxi-fenil)-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (665):

A una solución de (3-benciloxi-2-etoxi-fenil)-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (**664**, 195 mg, 0,37 mmol) en una mezcla de metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (50 ml) se añadió paladio sobre carbono (50 mg, 10% en peso., 0,2 mmol). La mezcla se agitó bajo hidrogenación durante diecisiete horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se lavó con una mezcla de éter etílico y hexanos para proporcionar el compuesto como un sólido blanco (**665**, 63 mg, 95 %). EM (ESI) $[M+H]^+ = 439,37$.

Etapas 3 – Preparación de [3-(2-cloro-metanosulfonil-benciloxi)-3-etoxi-fenil]-(1-triisopropilsilanil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (666):

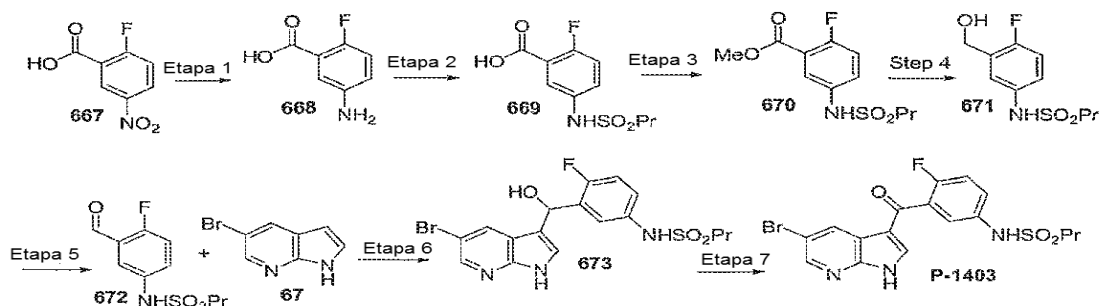
A una solución de (2-etoxi-3-hidroxi-fenil)-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**665**, 40 mg, 0,064 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió hidruro de sodio (3,32 mg, 0,083 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, se añadió después 1-bromometil-2-cloro-4-metanosulfonil-benceno (21,72 mg, 0,077 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se recogió la capa orgánica y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la eliminación del disolvente, se obtuvo un compuesto bruto en forma de aceite amarillo claro (**666**, 84 mg).

Etapas 4 – Preparación de [3-(2-cloro-metanosulfonil-benciloxi)-3-etoxi-fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-2094):

A una solución de (2-etoxi-3-hidroxi-fenil)-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**666**, 84 mg, 0,054 mmol) en metanol (10 ml) se añadió hidróxido de potasio (solución 6N hasta que el pH de la solución llegó a más de 10. Después se añadió fluoruro de potasio (30 mg, 0,5 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en carbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se recogió la capa orgánica y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar un sólido blanco (**P-2094**, 5 mg, 19 %). EM (ESI) $[M+H]^+ = 485,17$.

Ejemplo 73: Síntesis de [3-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-4-fluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico P-1403

El compuesto **P-1403** se sintetizó en siete etapas a partir de ácido 3-fluoro-5-nitrobenzoico **667** como se muestra en el Esquema 84.

Esquema 84

Etapa 1 – Preparación de ácido 3-fluoro-5-aminobenzoico (668):

En un reactor de presión Parr se añadieron ácido 3-fluoro-5-nitrobenzoico (**667**, 5,0 g, 0,027 mol), metanol (50,0 ml), 20% de Pd(OH)₂ sobre carbono (300 mg). La reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50 psi durante la noche. La reacción se filtró a través de celite y se concentró a sequedad para proporcionar un sólido blanco (**668**, 4,0 g, 95,0%).

Etapa 2 – Preparación de ácido 2-fluoro-5-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico (669):

A ácido 3-fluoro-5-aminobenzoico (**668**, 3,00 g, 0,0180 mol) en cloruro de metileno (204 ml) se añadieron piridina (41 ml, 0,50 mol) y cloruro de propano-1-sulfonilo (2,23 ml, 0,0198 mol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La reacción se vertió en agua, se ajustó a pH 1 con HCl 1 N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 5% de metanol en cloruro de metileno para dar un sólido blanco (**669**, 2,0 g, 42 %). EM (ESI) [M-H]⁺ = 260,1.

Etapa 3 – Preparación de éster metílico de ácido 2-fluoro-5-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico (670):

A ácido 2-fluoro-5-(propano-1-sulfonilamino) benzoico (**669**, 2,0 g, 0,0076 mol) en metanol (20,0 ml) se añadió ácido sulfúrico (0,90 ml, 0,017 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y se purificó con cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano para dar un sólido blanco (**670**, 1,27 g, 62 %). EM (ESI) [M-H]⁺ = 274,1.

Etapa 4 – Preparación de (4-fluoro-3-hidroximetil-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico (671):

Al éster metílico de ácido 2-fluoro-5-(propano-1-sulfonilamino)-benzoico (**670**, 1,20 g, 0,00436 mol) en tetrahidrofurano (100,0 ml) se le añadió tetrahidroaluminato de litio (1,00 M en tetrahidrofurano, 10,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la reacción se añadió Na₂SO₄·10H₂O (5 g), y, después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se filtró, se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50 % en hexano para dar el compuesto (**671**, 0,90 g, 83 %). MS (ESI) [M-H]⁺ = 246,1.

Etapa 5 – Preparación de (4-fluoro-3-formil-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico (672):

A (4-fluoro-3-hidroximetil-fenil)-amida de propano de ácido propano-1-sulfónico (**671**, 0,483 g, 0,00195 mol) en tetrahidrofurano (10,0 ml) enfriada con hielo/agua, se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,00 g, 0,00236 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30 % en hexano para dar un sólido blanco (**672**, 360 mg, 75 %). EM (ESI) [M-H]⁺ = 244,1.

Etapa 6 Preparación de 3-[(5-bromo-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]-hidroxi-metil-4-fluoro-fenil-amida de ácido propano-1-sulfónico (673):

A 5-bromo-7-azaindol (**67**, 170,0 mg, 0,86 mmol) en metanol (7,0 ml) se añadieron (4-fluoro-3-formil-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico (**672**, 220,0 mg, 0,90 mmol) e hidróxido de potasio (0,50 g, 0,0089 mol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua, se acidificó con HCl 1 N a pH = 5, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10 % en cloruro de metileno para dar el compuesto (**673**, 55,0 mg, 14,0 %). EM (ESI) [M+H]⁺ = 442,1, 444,1.

Etapa 7 – Preparación de [3-(5-bromo-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbonil]-4-fluoro-fenil-amida de ácido propano-1-sulfónico (P-1403):

A 3-[(5-bromo-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]-hidroxi-metil-4-fluoro-fenil-amida de ácido propano-1-sulfónico (**673**, 55,0 mg, 0,12 mmol) en tetrahidrofurano (8,0 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (70,0 mg, 0,17 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La reacción se concentró con gel de sílice y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25 % en hexano para dar un sólido de color blanquecino (**P-1403**, 26,2 mg, 47 %). EM (ESI) [M+H]⁺ = 437,9, 439,9.

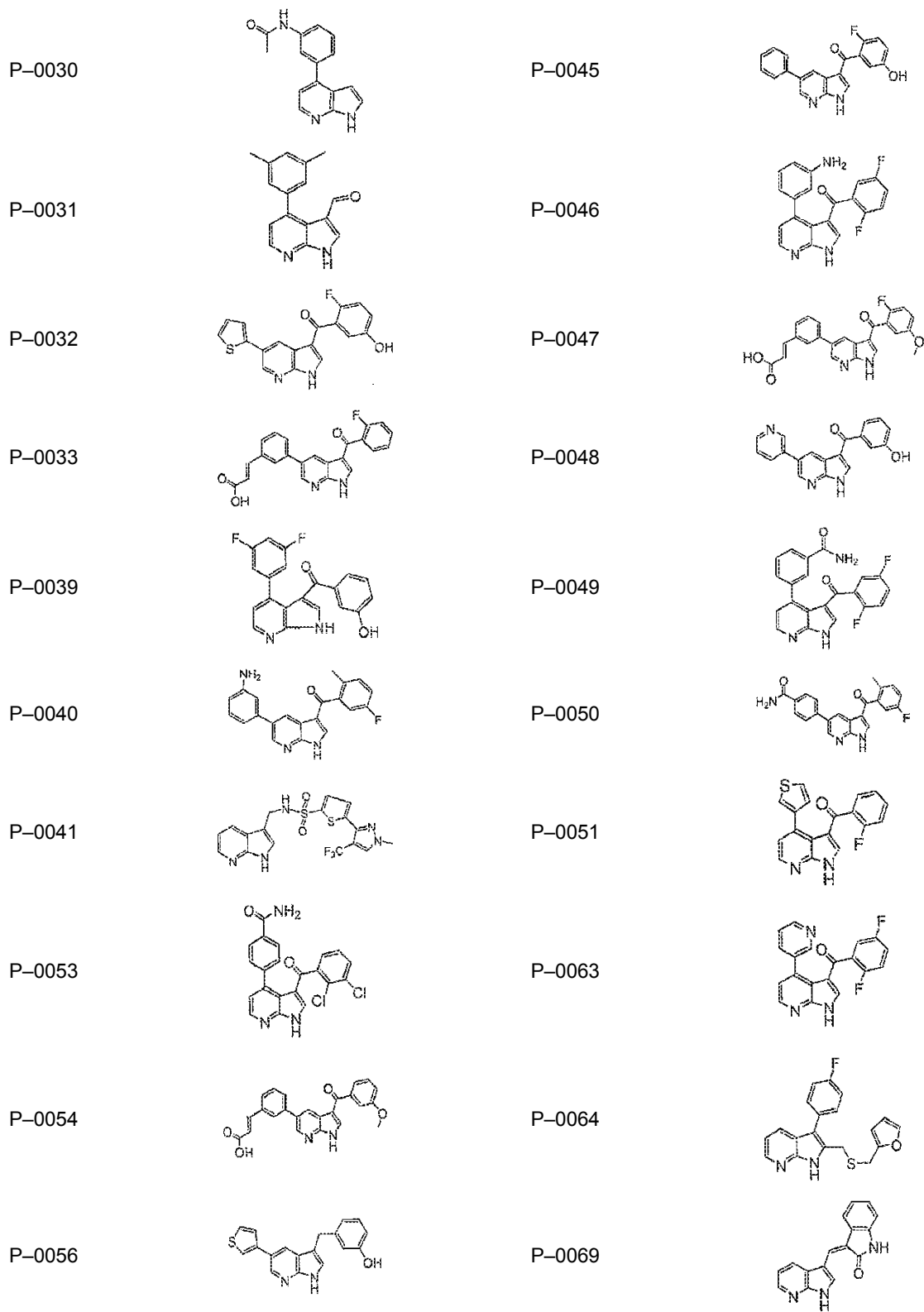
Ejemplo 74: Compuestos adicionales

Se sintetizaron compuestos adicionales siguiendo los métodos de los ejemplos anteriores o procedimientos similares, o por métodos conocidos por los expertos en la técnica, y se muestran en la siguiente Tabla 1.

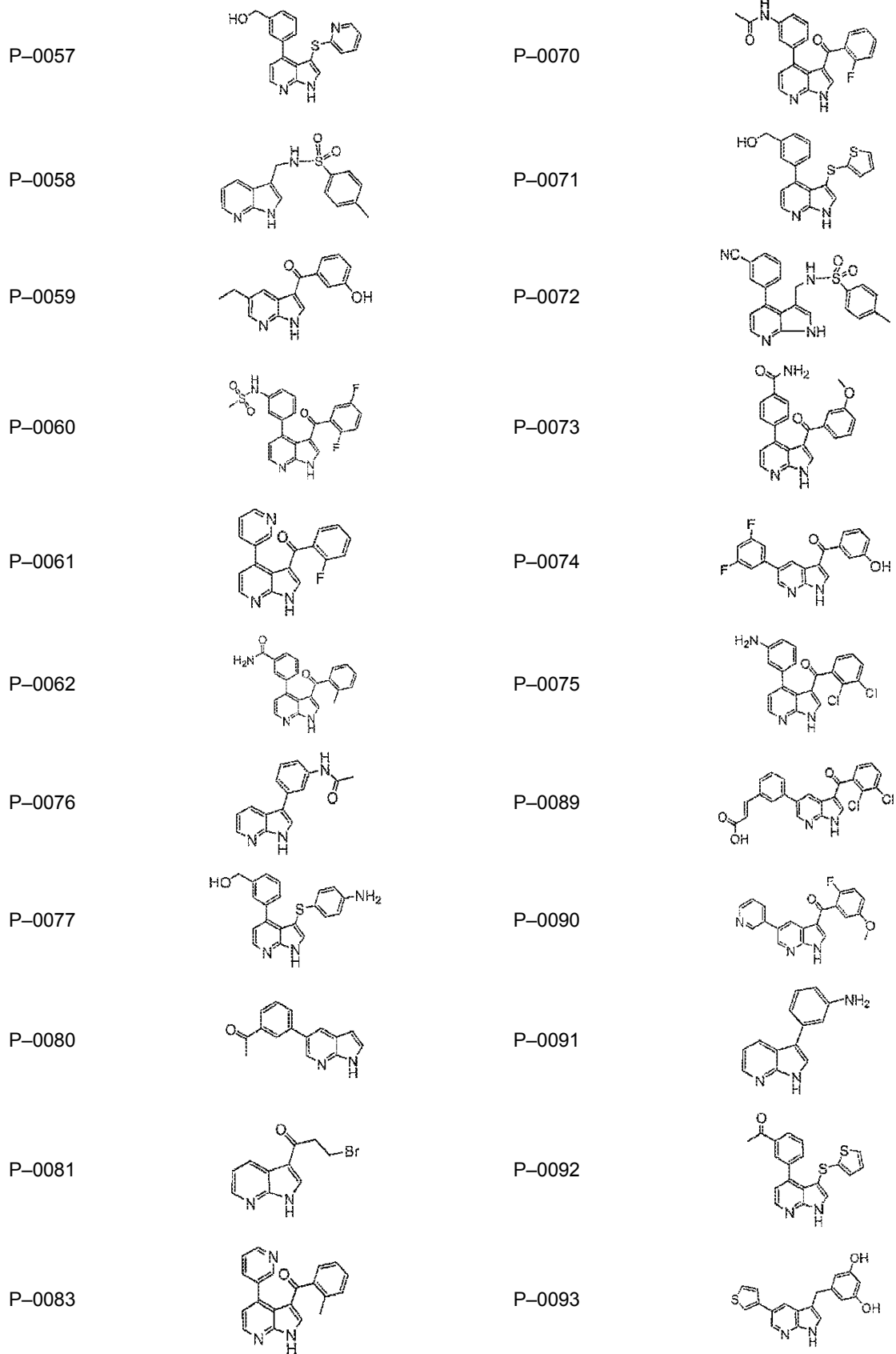
Tabla 1. Compuestos adicionales

P-0001		P-0015	
P-0002		P-0017	
P-0003		P-0018	
P-0005		P-0019	
P-0010		P-0020	
P-0011		P-0021	
P-0012		P-0022	
P-0013		P-0023	
P-0014		P-0025	
P-0028		P-0043	
P-0029		P-0044	

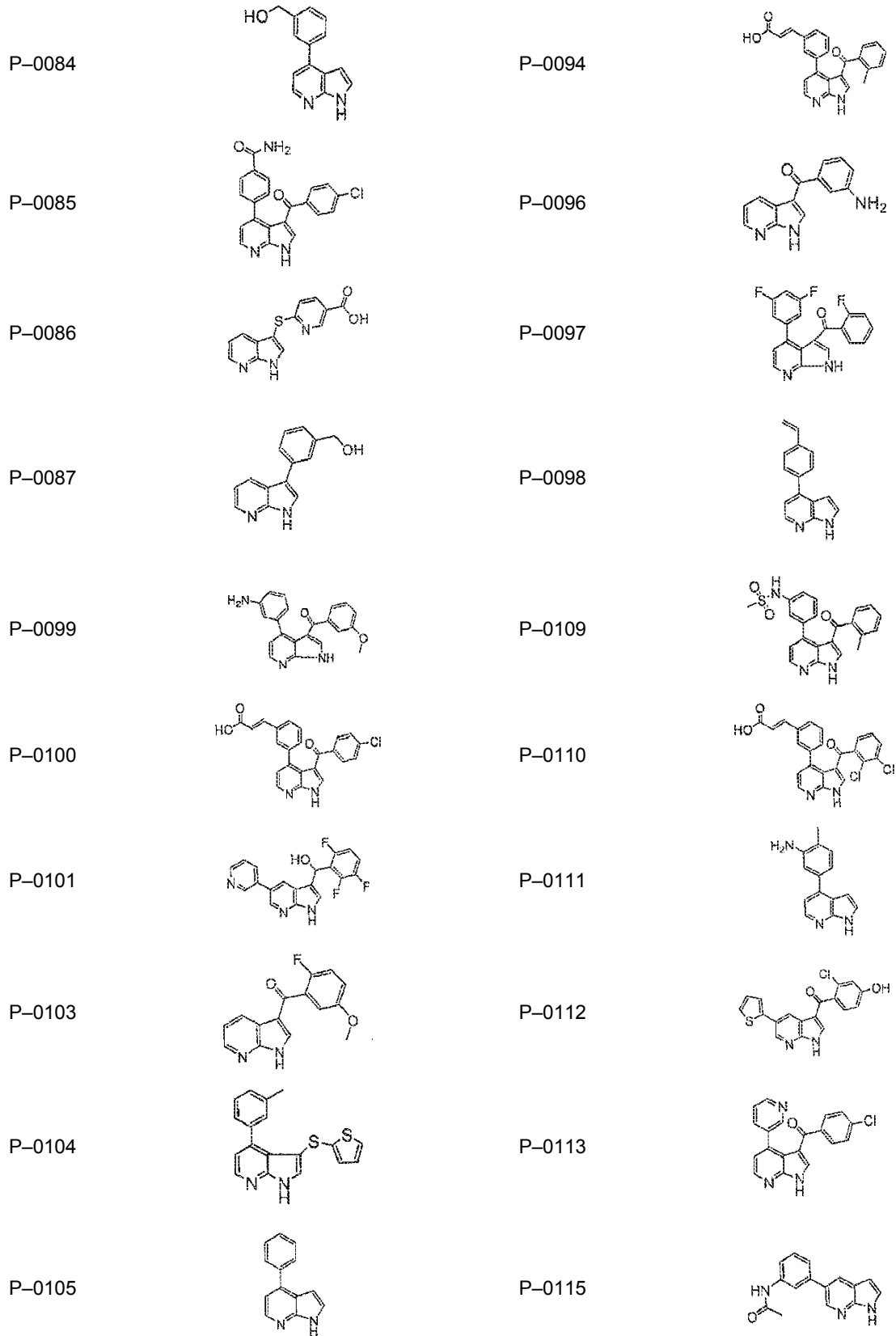
(continuación)



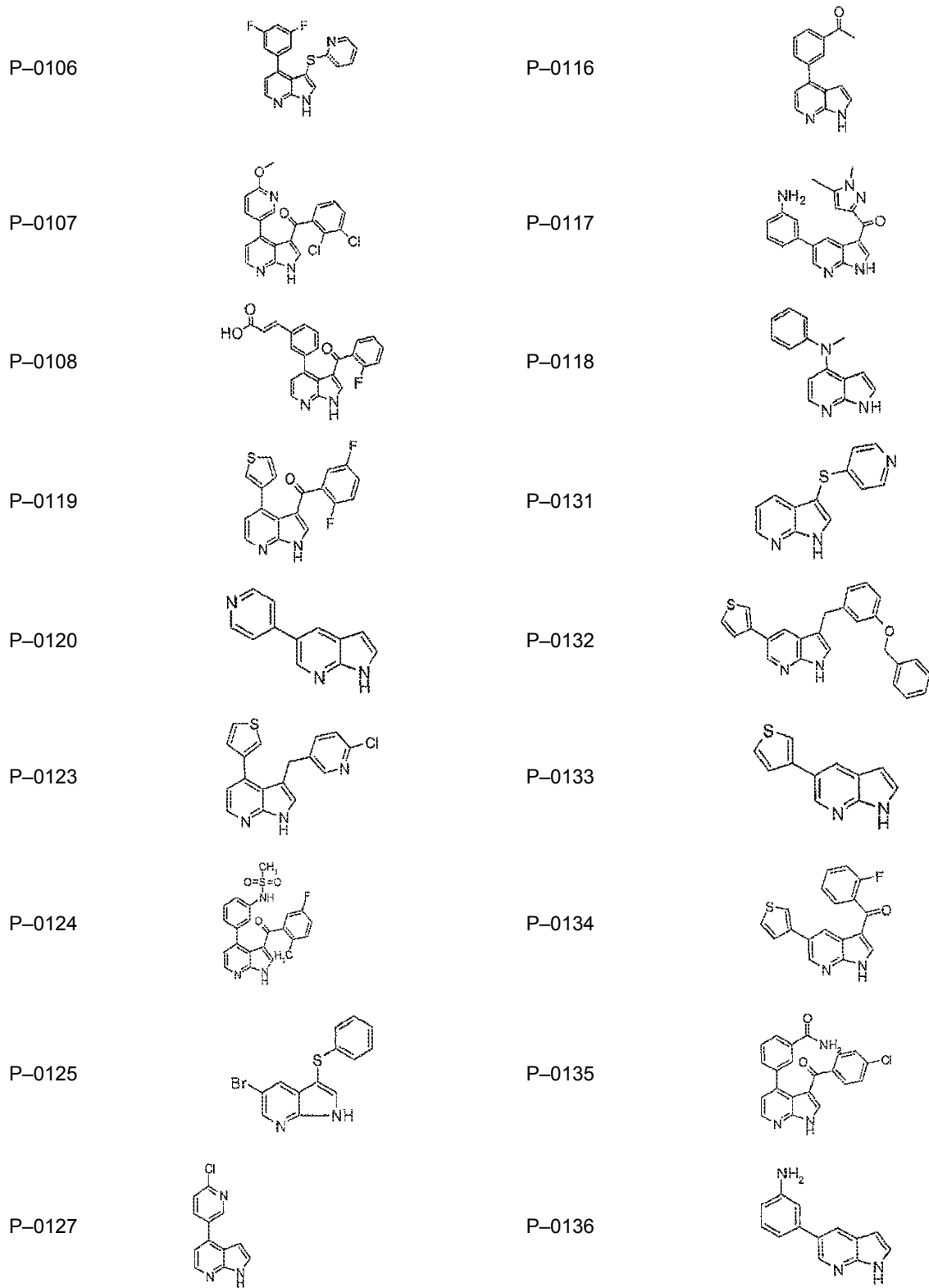
(continuación)



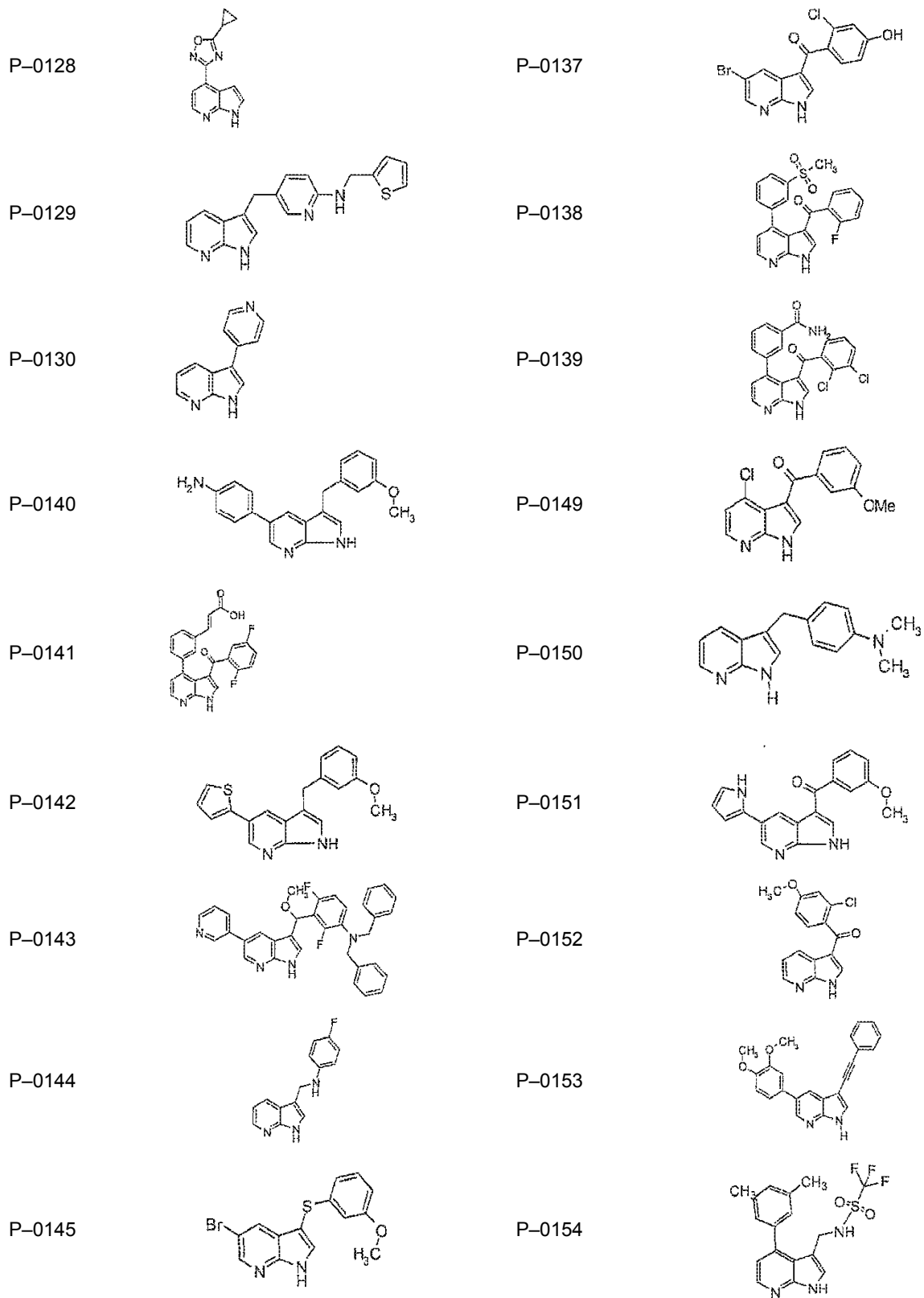
(continuación)



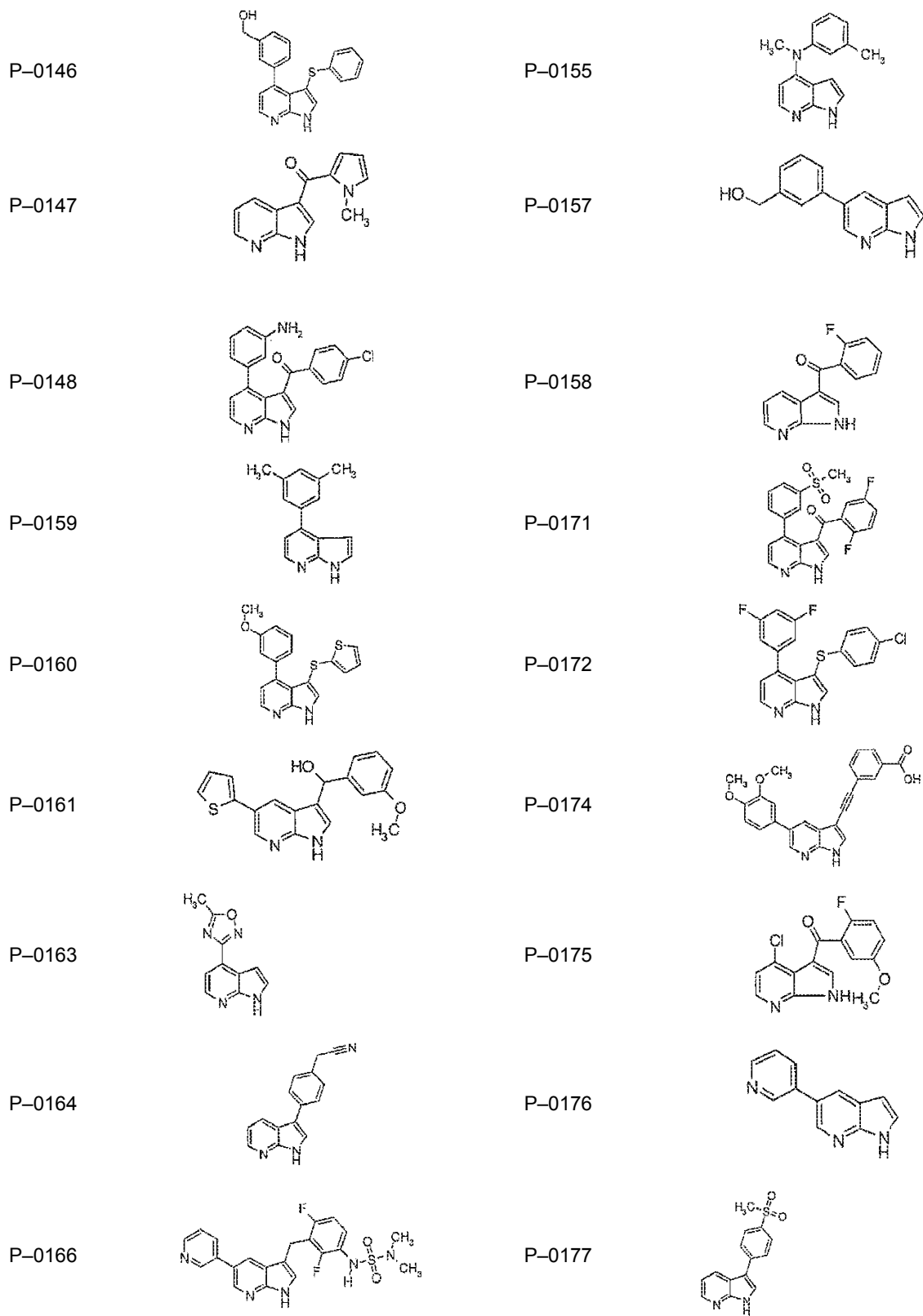
(continuación)



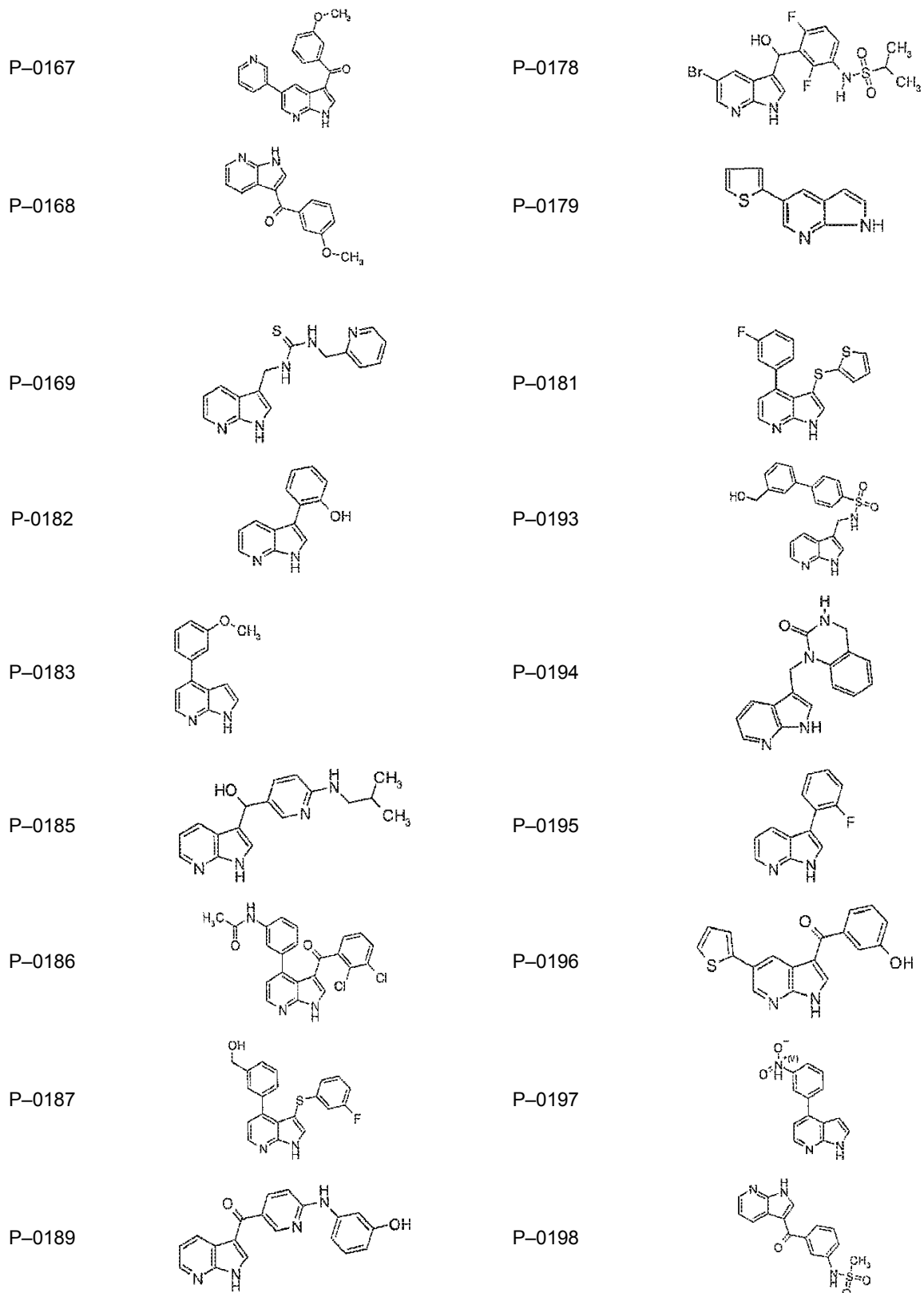
(continuación)



(continuación)

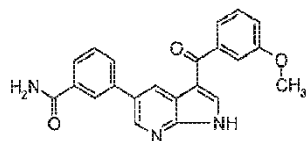


(continuación)

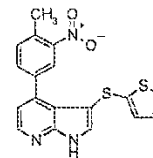


(continuación)

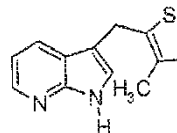
P-0190



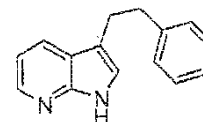
P-0199



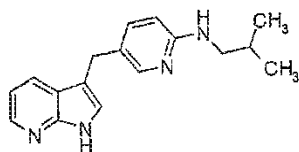
P-0191



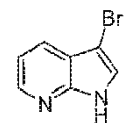
P-0200



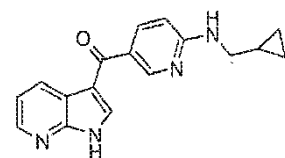
P-0192



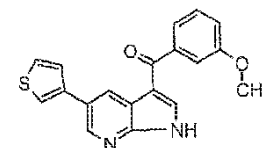
P-0201



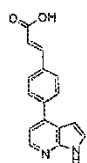
P-0202



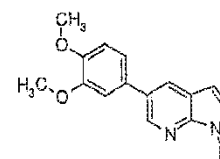
P-0211



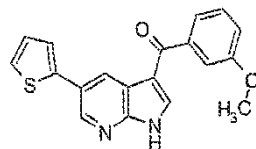
P-0203



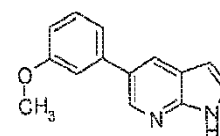
P-0212



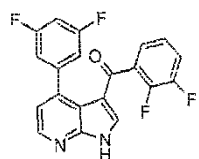
P-0204



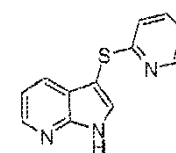
P-0213



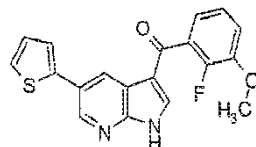
P-0205



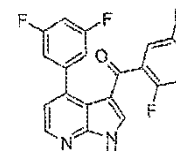
P-0214



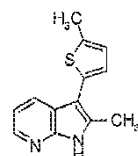
P-0206



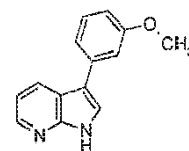
P-0215



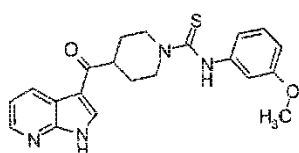
P-0207



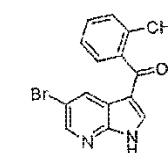
P-0216



P-0208

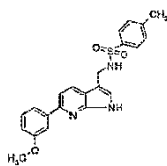


P-0217

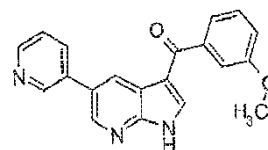


(continuación)

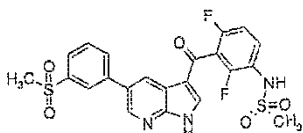
P-0209



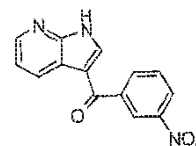
P-0218



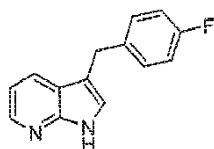
P-0210



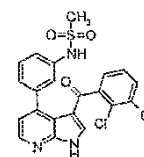
P-0219



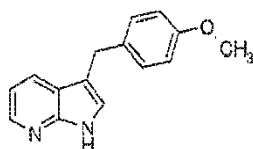
P-0220



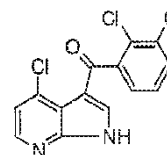
P-0231



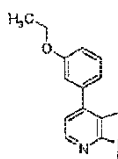
P-0222



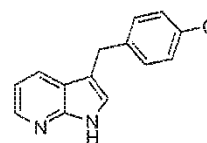
P-0232



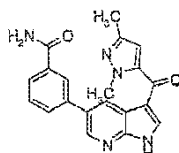
P-0223



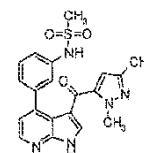
P-0233



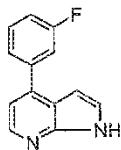
P-0224



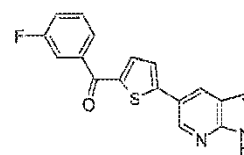
P-0234



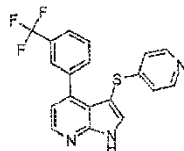
P-0225



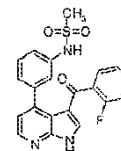
P-0235



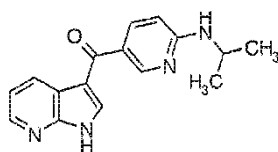
P-0226



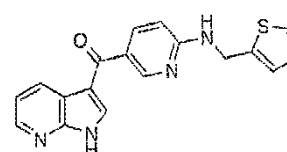
P-0236



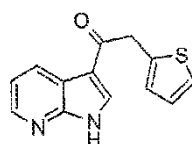
P-0227



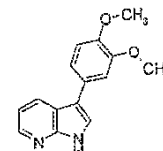
P-0237



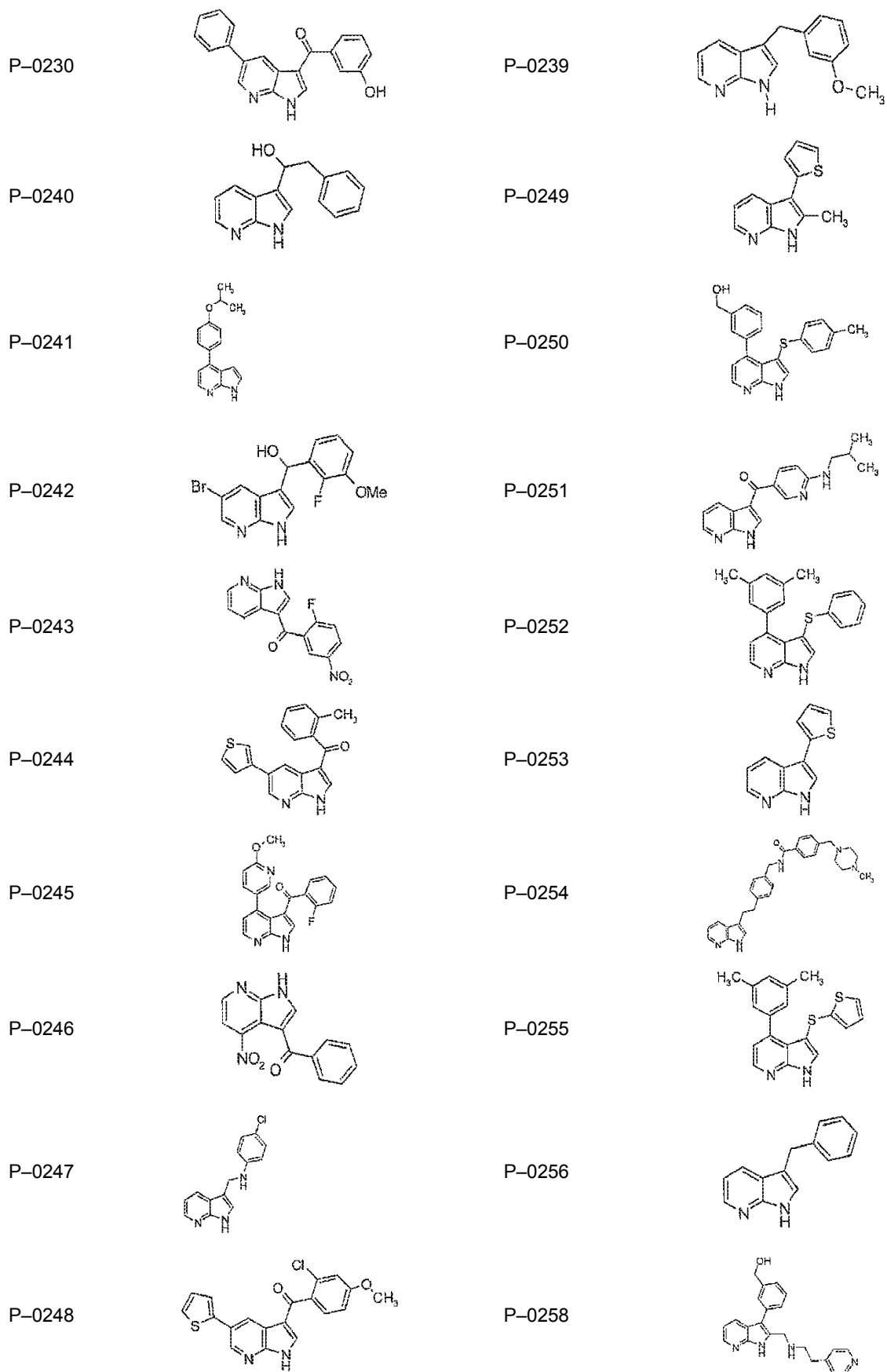
P-0229



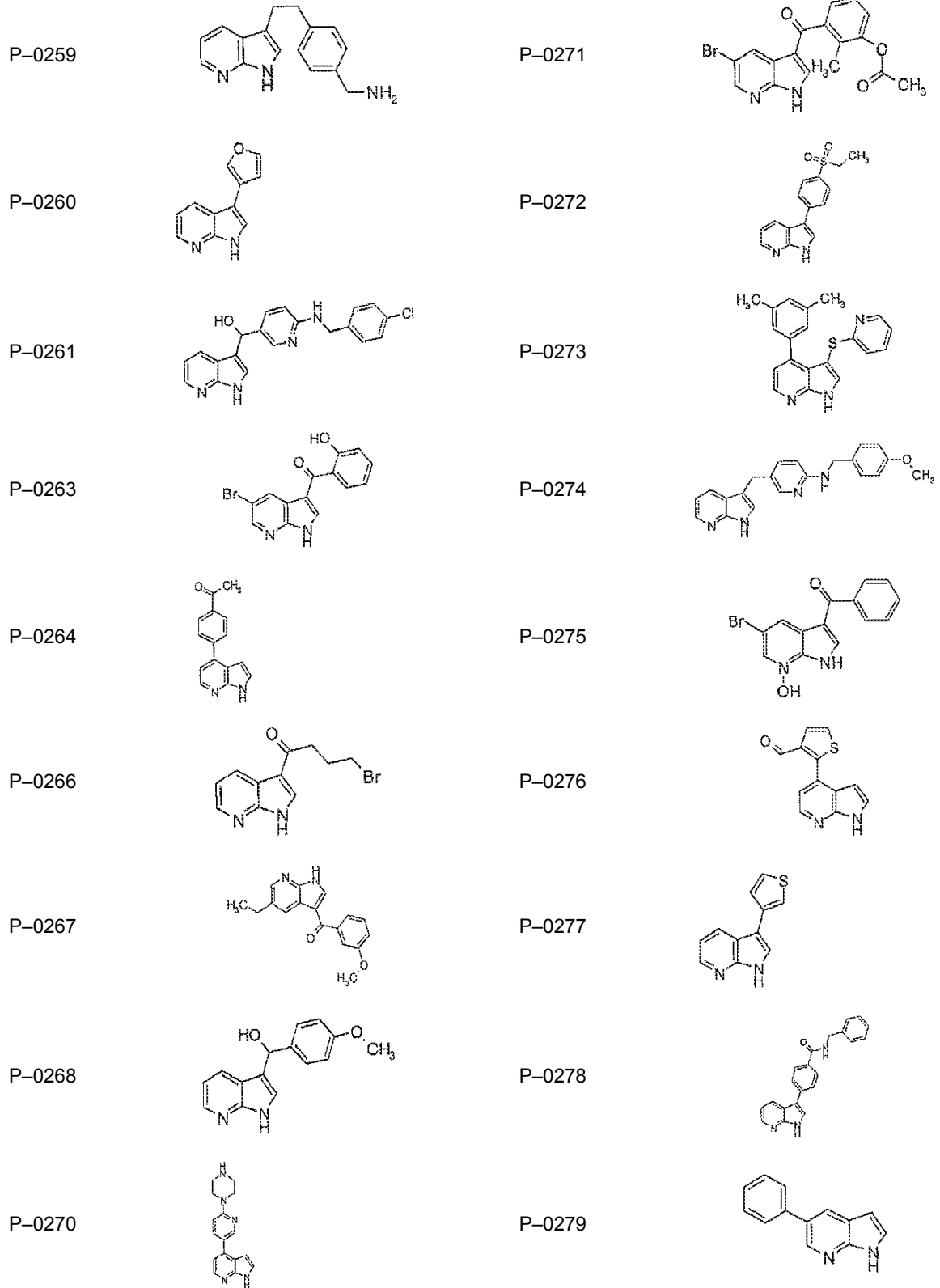
P-0238



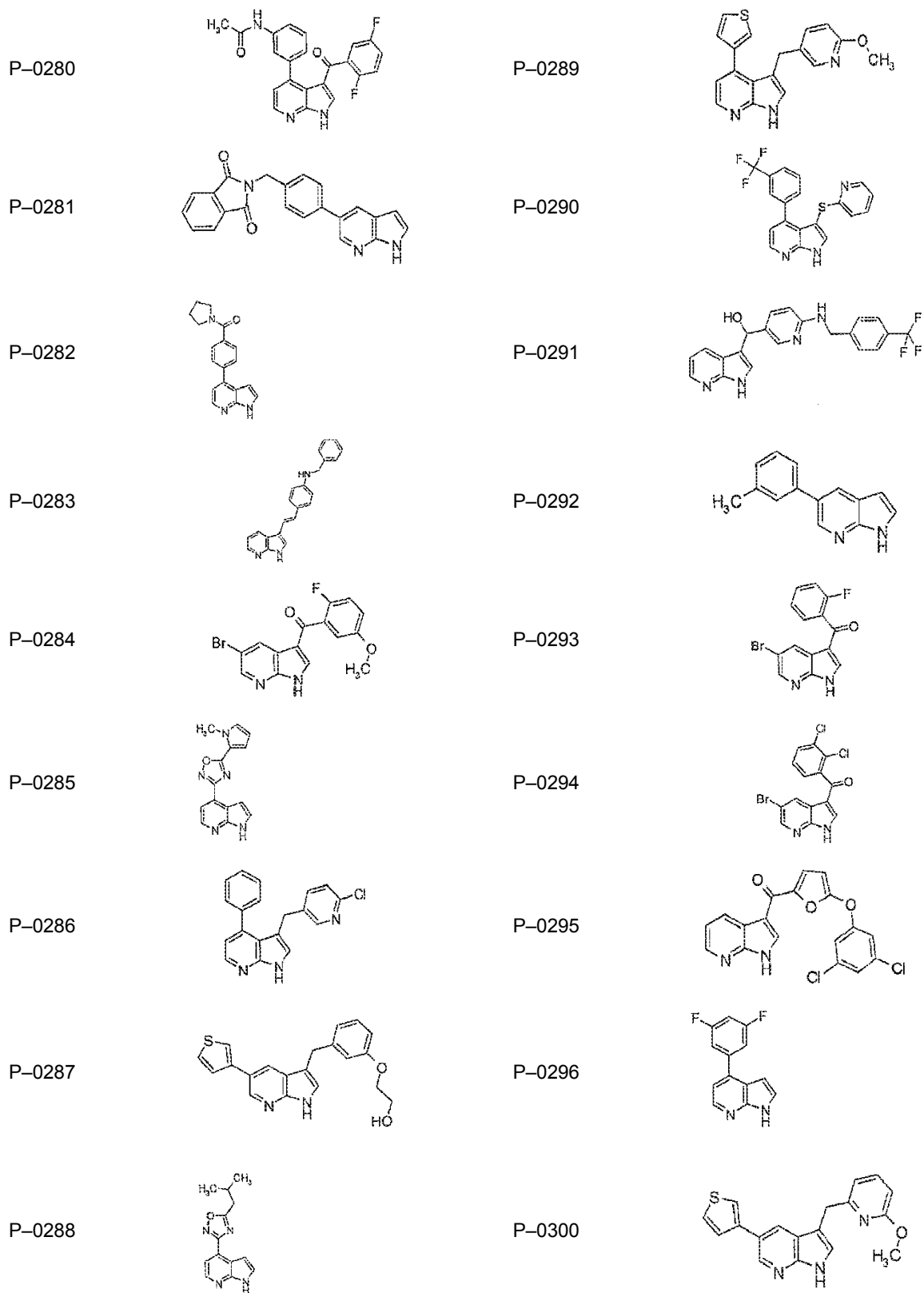
(continuación)



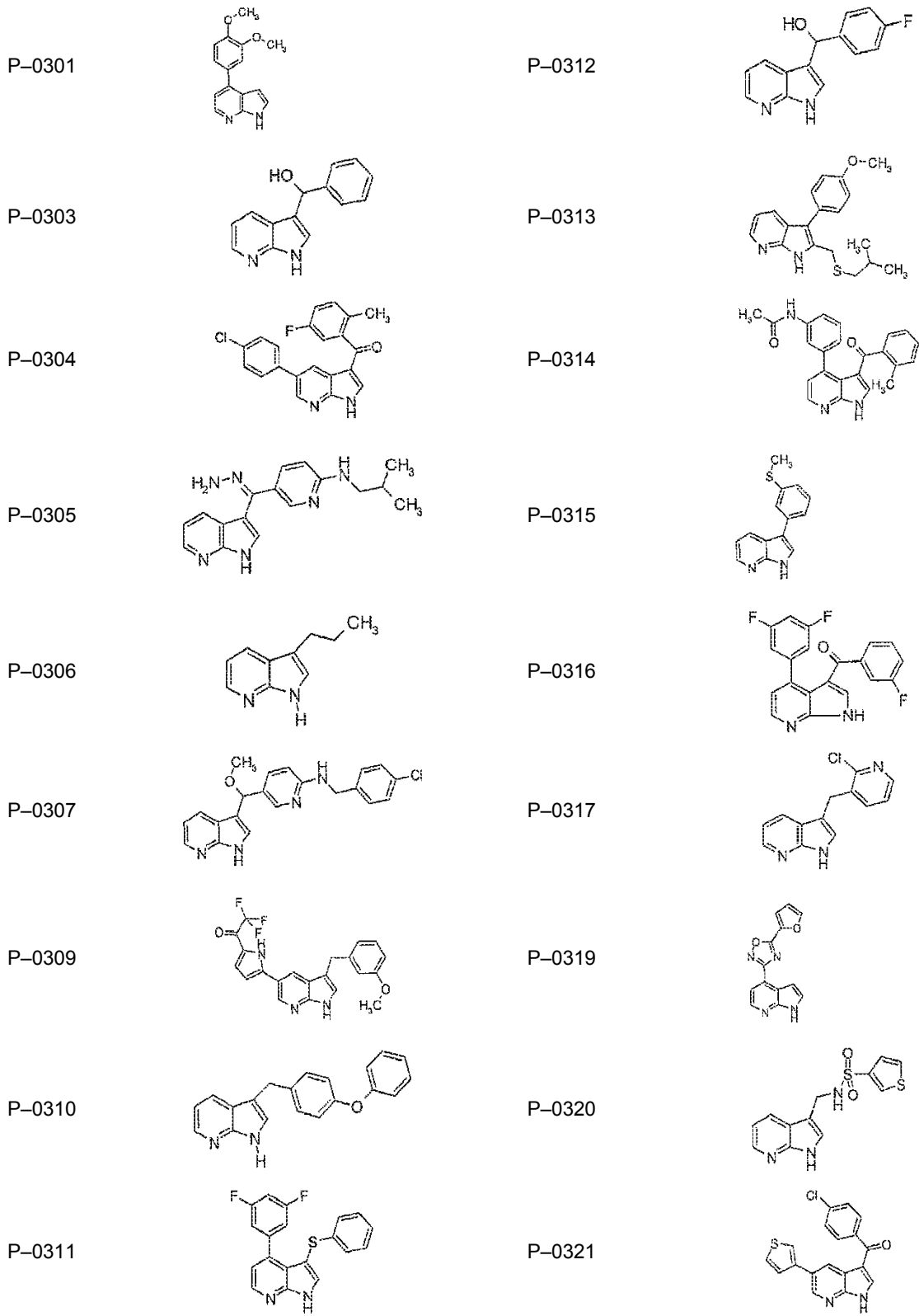
(continuación)



(continuación)

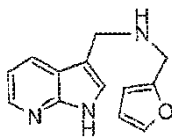


(continuación)

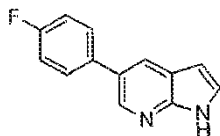


(continuación)

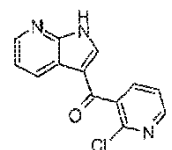
P-0322



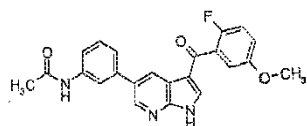
P-0323



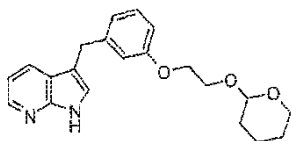
P-0324



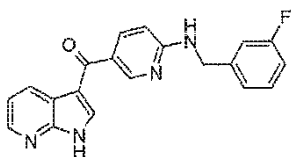
P-0325



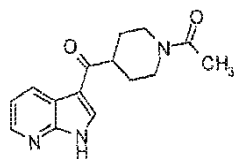
P-0326



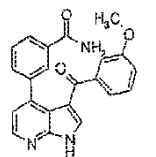
P-0327



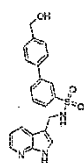
P-0328



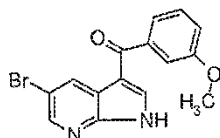
P-0329



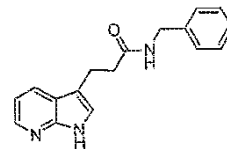
P-0330



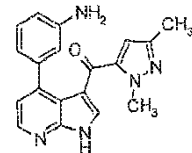
P-0341



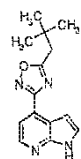
P-0331



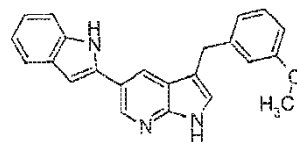
P-0332



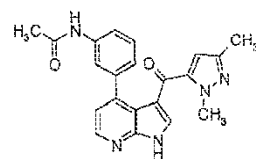
P-0334



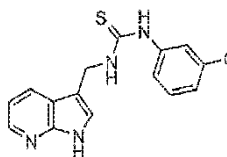
P-0335



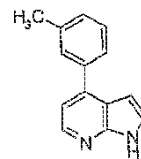
P-0336



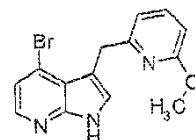
P-0337



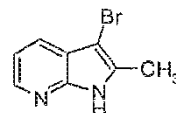
P-0338



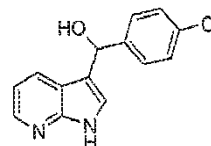
P-0339



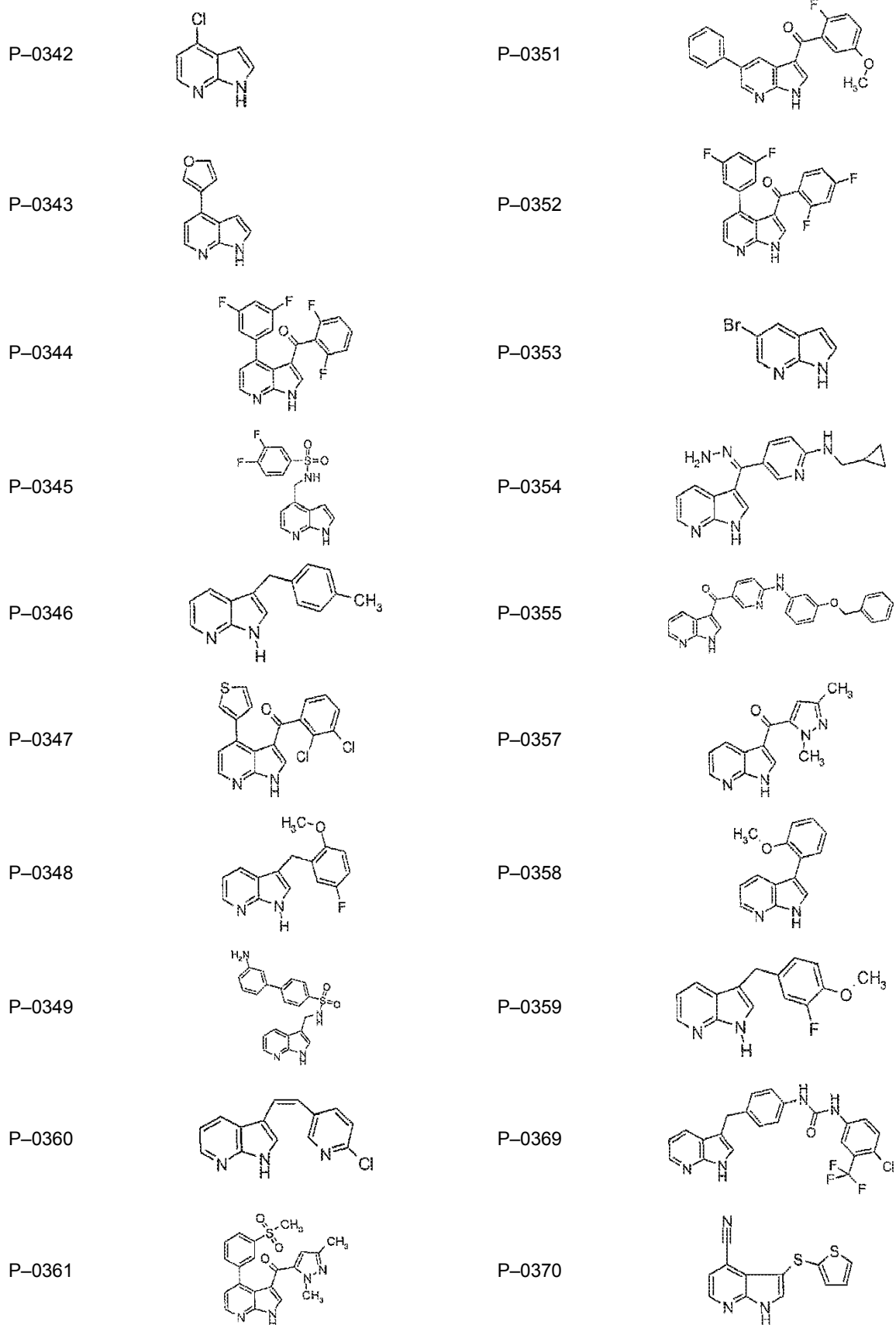
P-0340



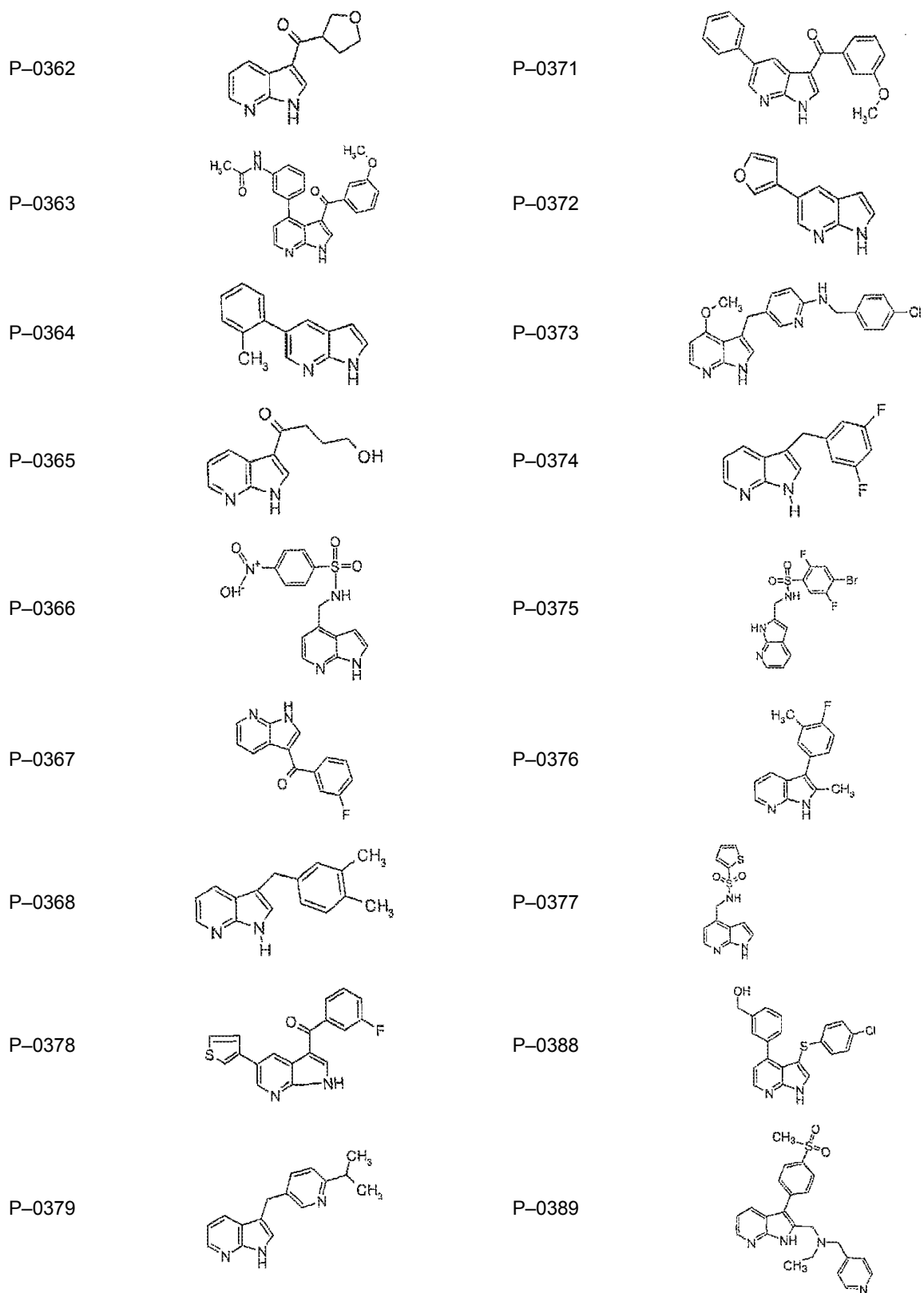
P-0350



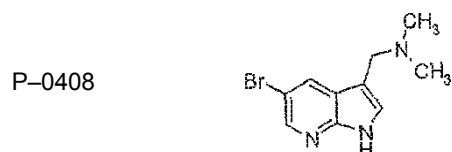
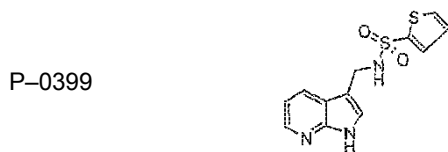
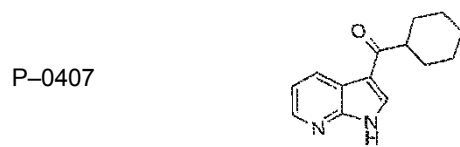
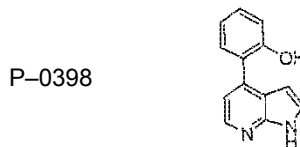
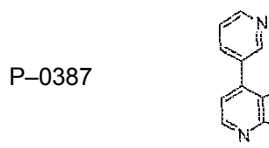
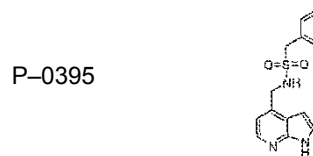
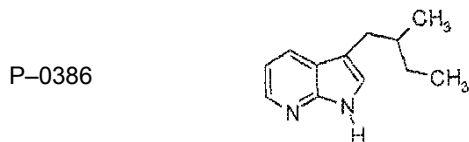
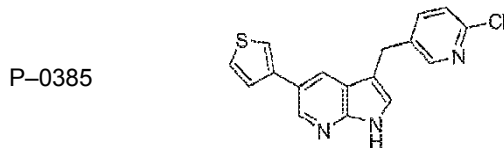
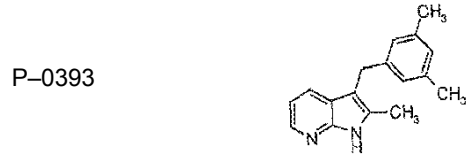
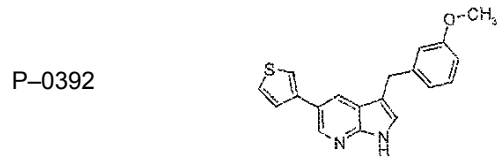
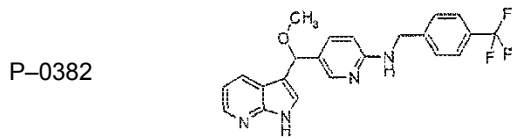
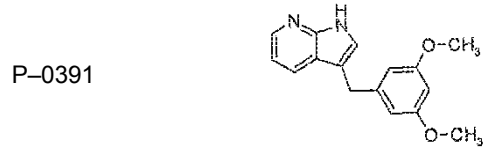
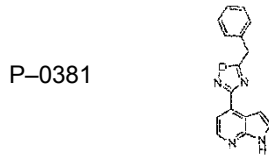
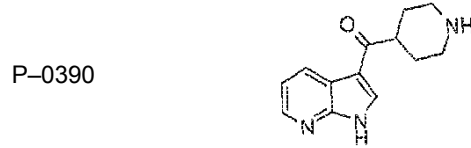
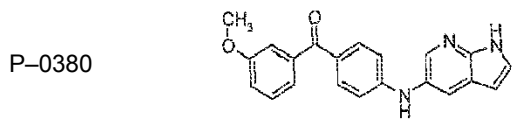
(continuación)



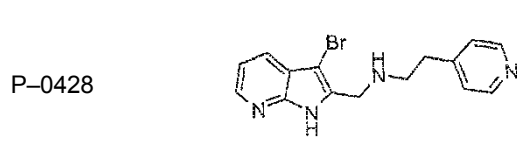
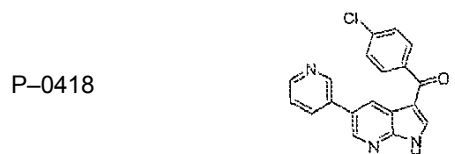
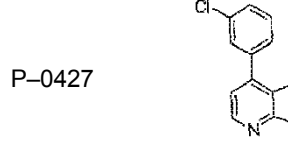
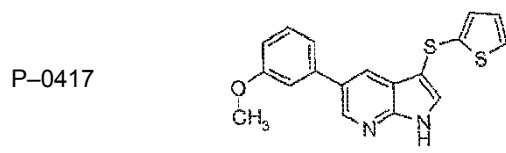
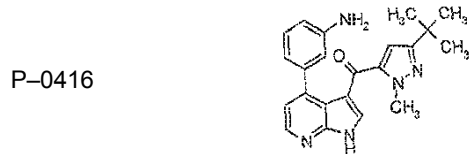
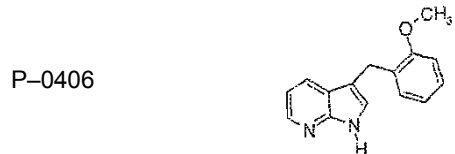
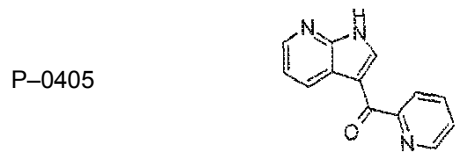
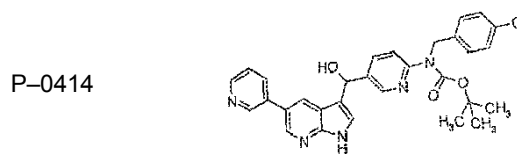
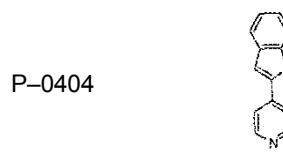
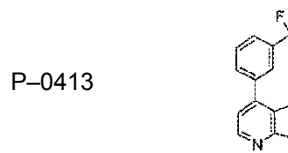
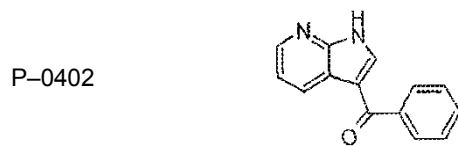
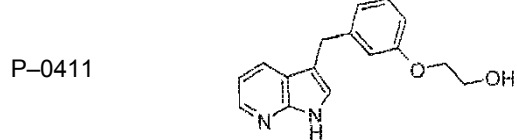
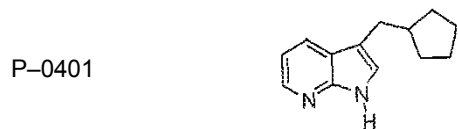
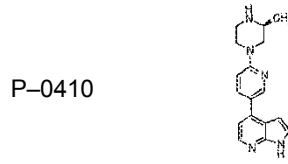
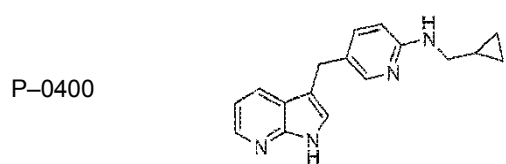
(continuación)



(continuación)

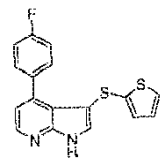


(continuación)

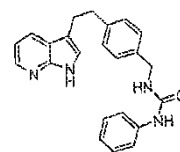


(continuación)

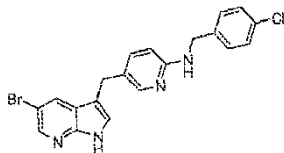
P-0419



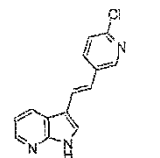
P-0429



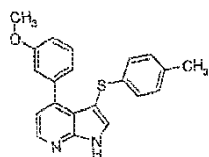
P-0420



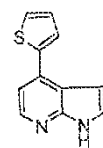
P-0430



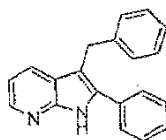
P-0422



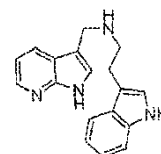
P-0431



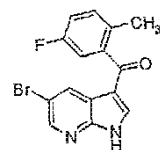
P-0423



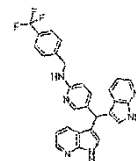
P-0432



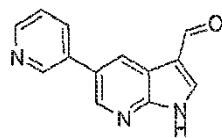
P-0424



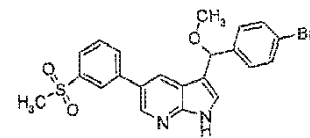
P-0433



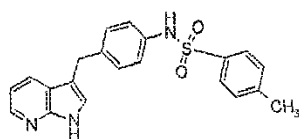
P-0425



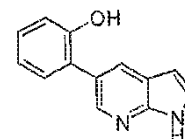
P-0434



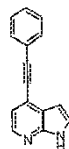
P-0426



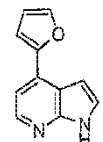
P-0435



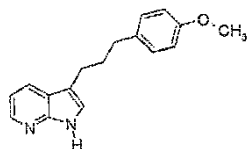
P-0436



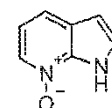
P-0445



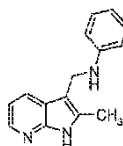
P-0437



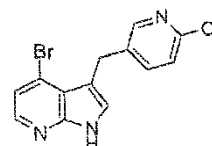
P-0446



P-0438

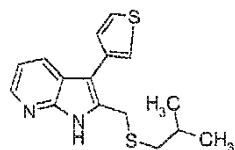


P-0447

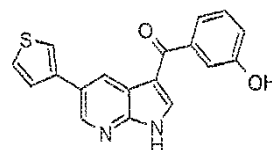


(continuación)

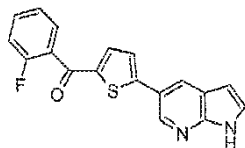
P-0439



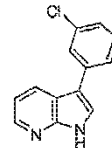
P-0448



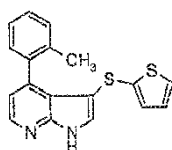
P-0440



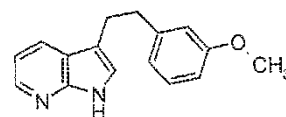
P-0449



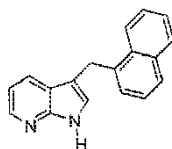
P-0441



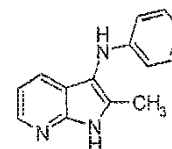
P-0450



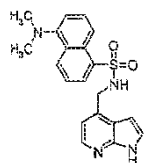
P-0442



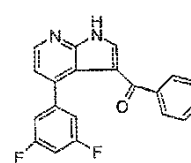
P-0451



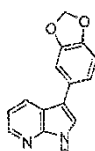
P-0443



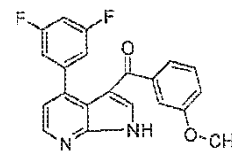
P-0452



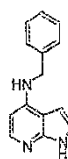
P-0444



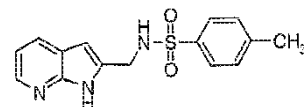
P-0453



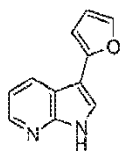
P-0454



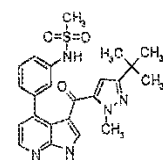
P-0463



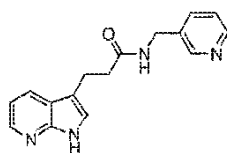
P-0455



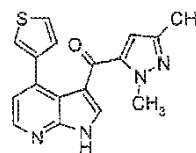
P-0464



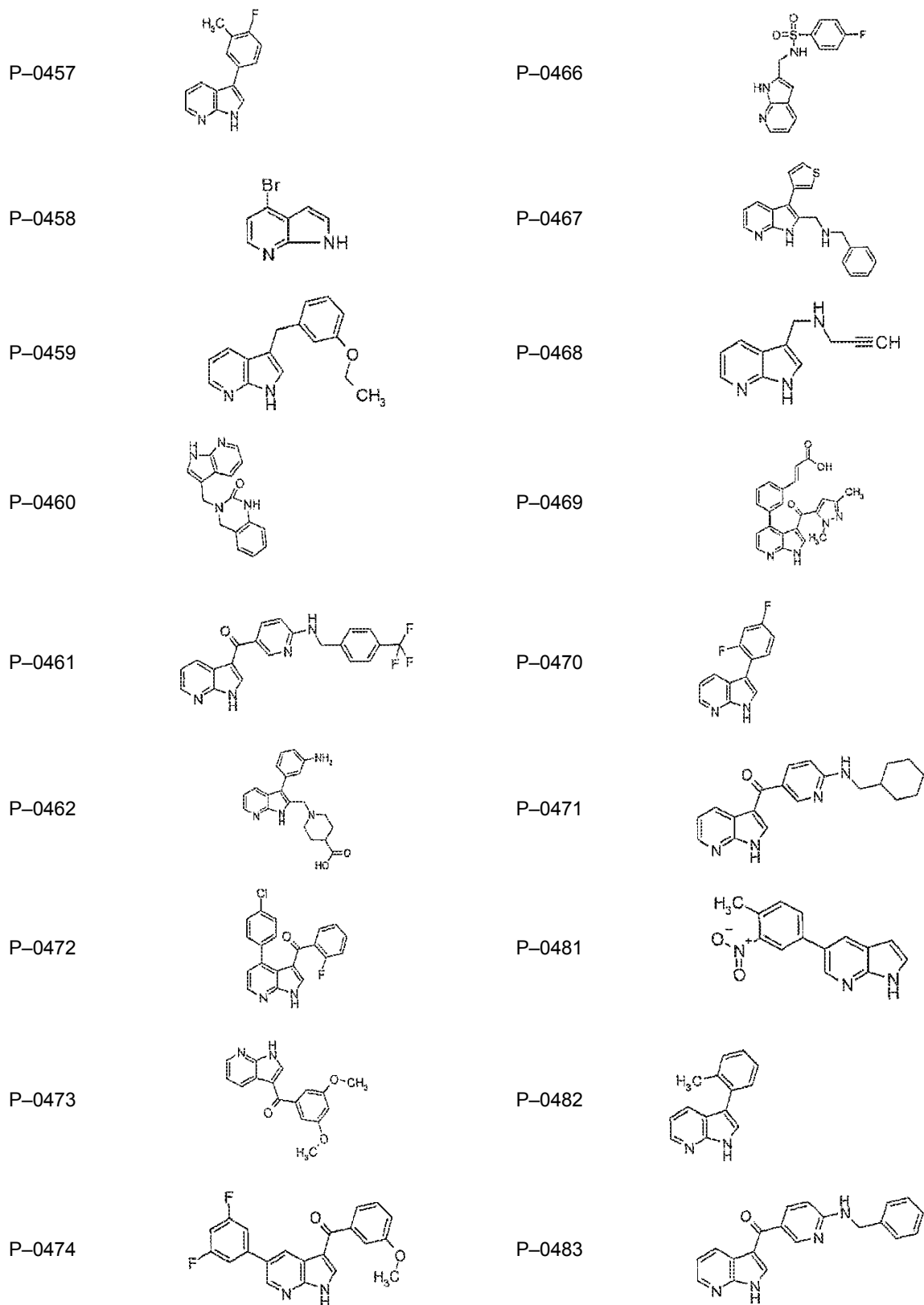
P-0456



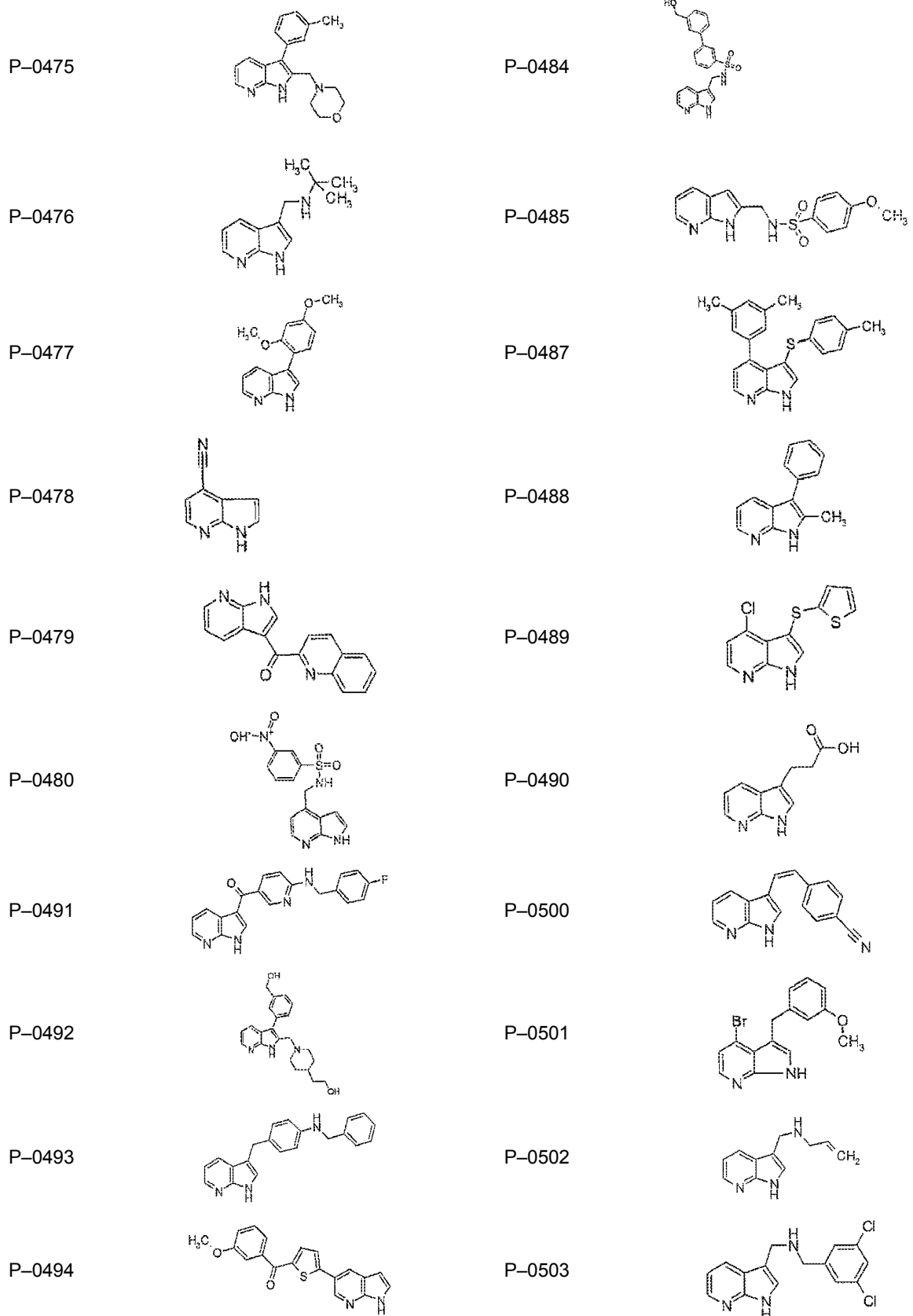
P-0465



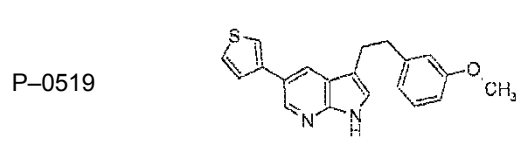
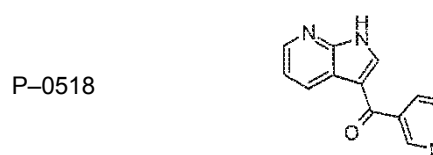
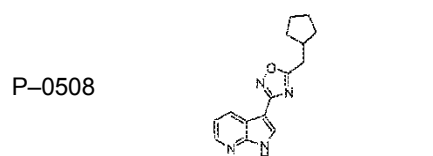
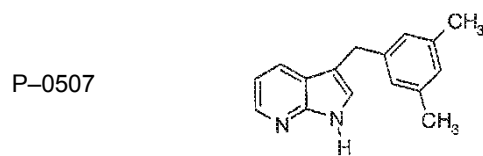
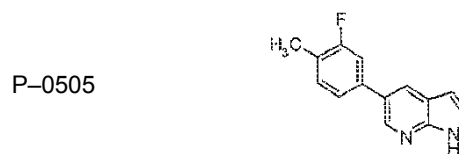
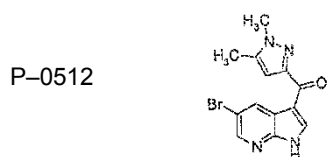
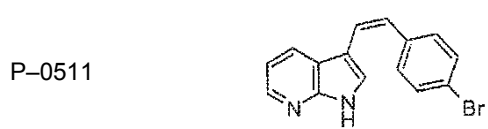
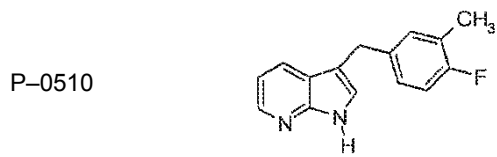
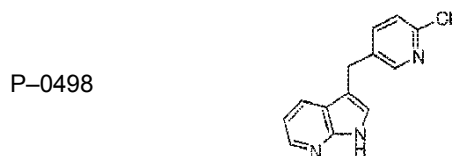
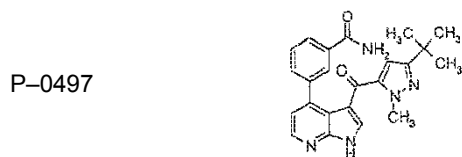
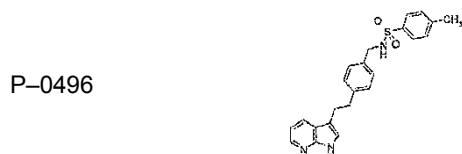
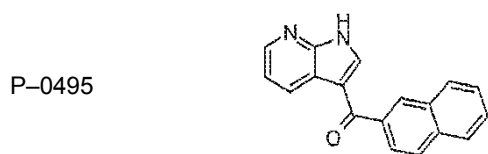
(continuación)



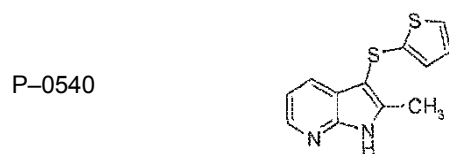
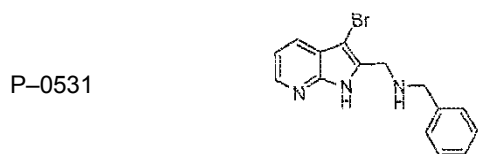
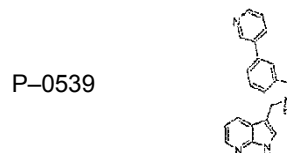
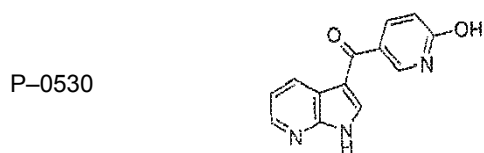
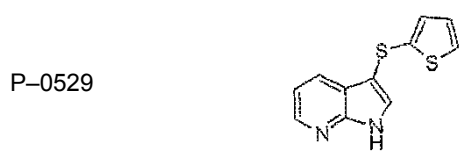
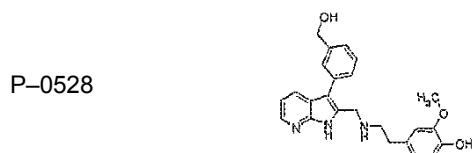
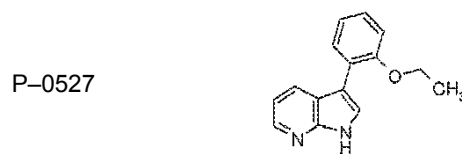
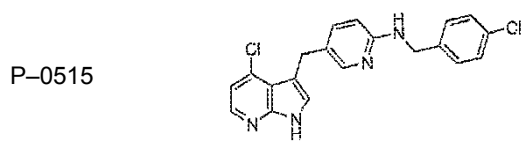
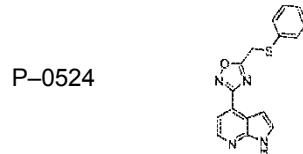
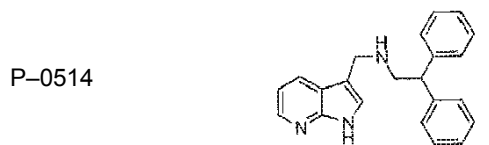
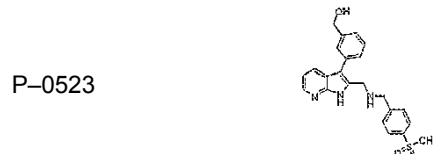
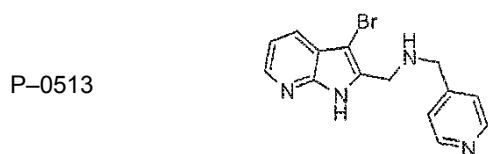
(continuación)



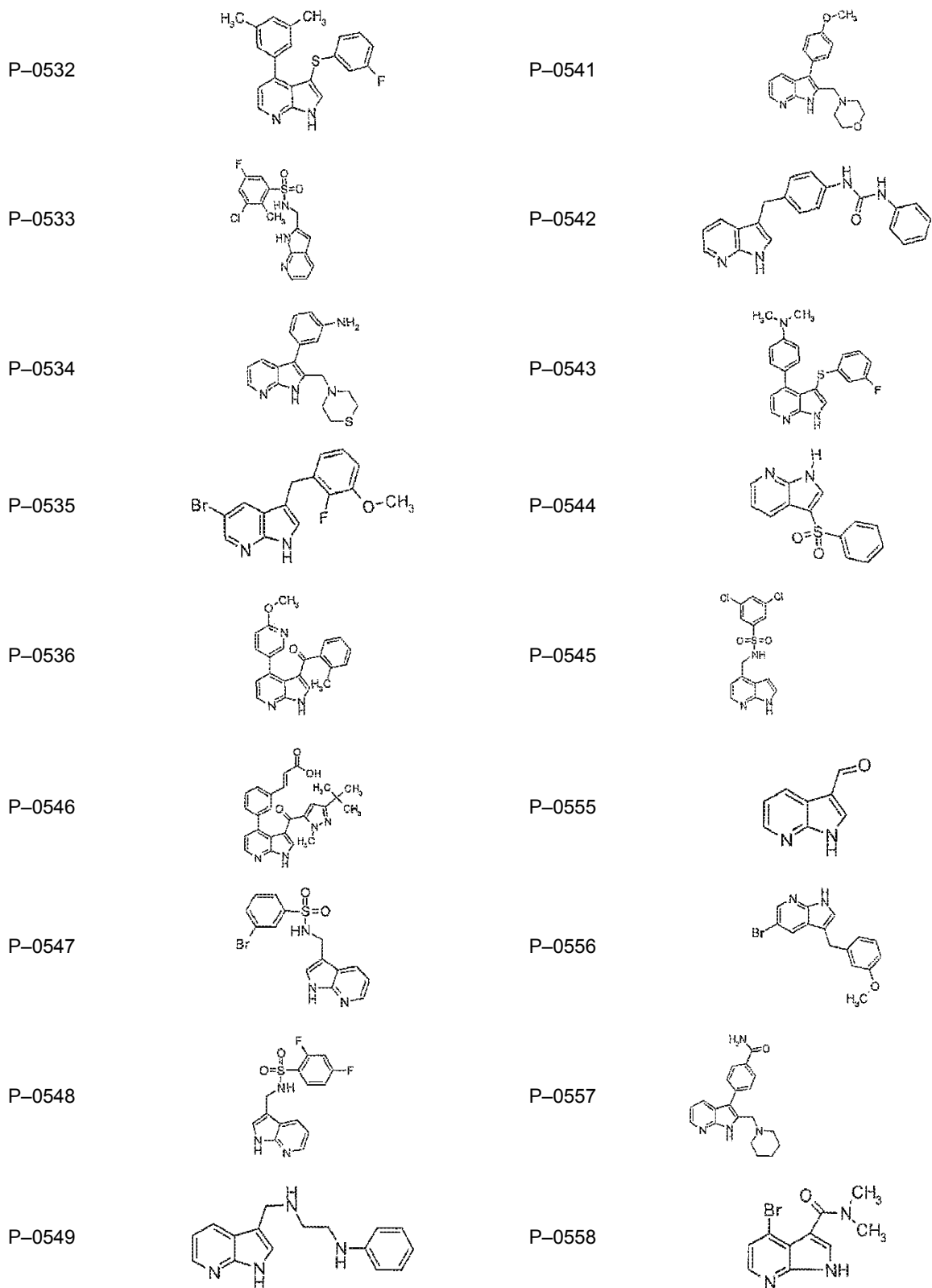
(continuación)



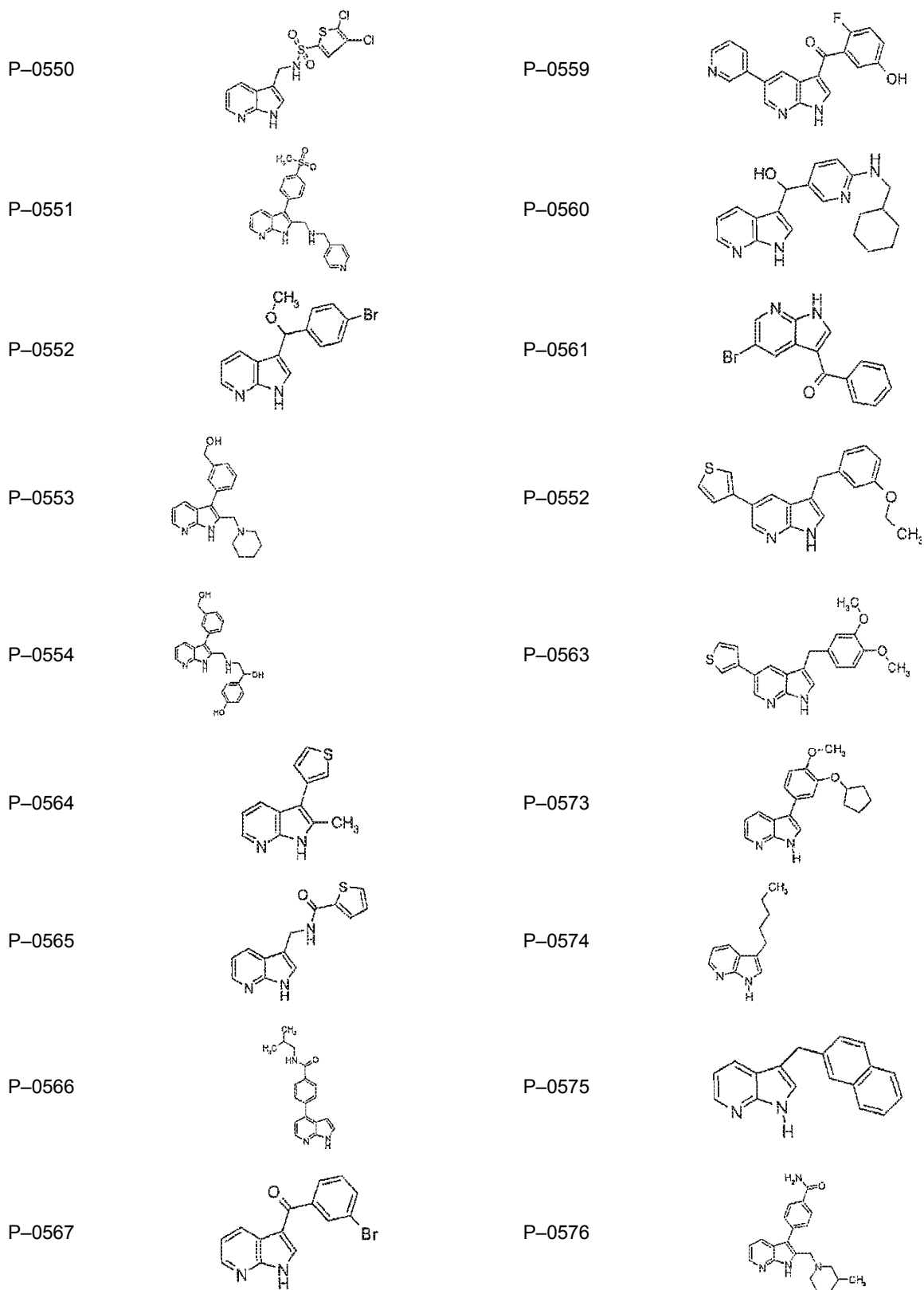
(continuación)



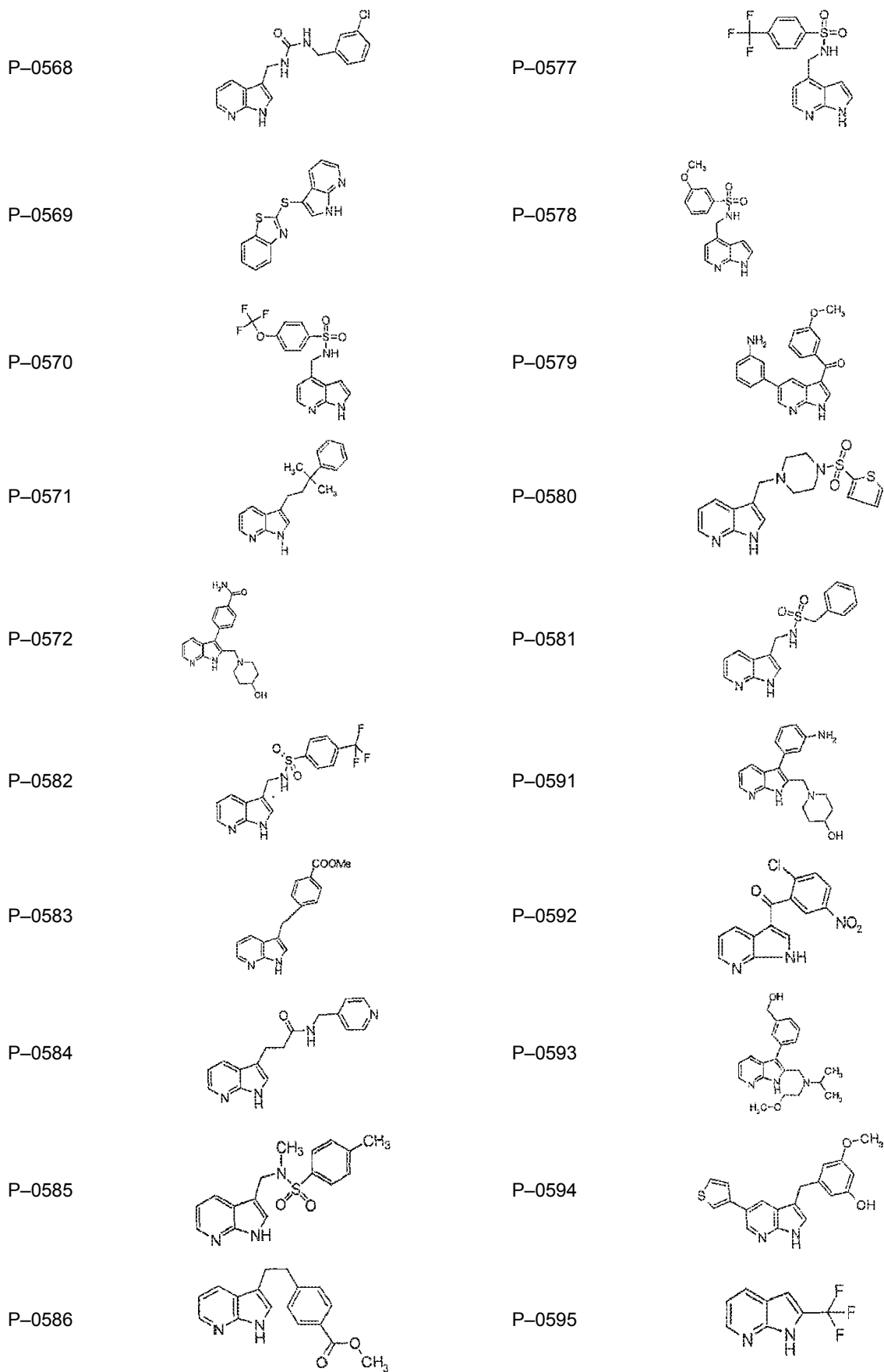
(continuación)



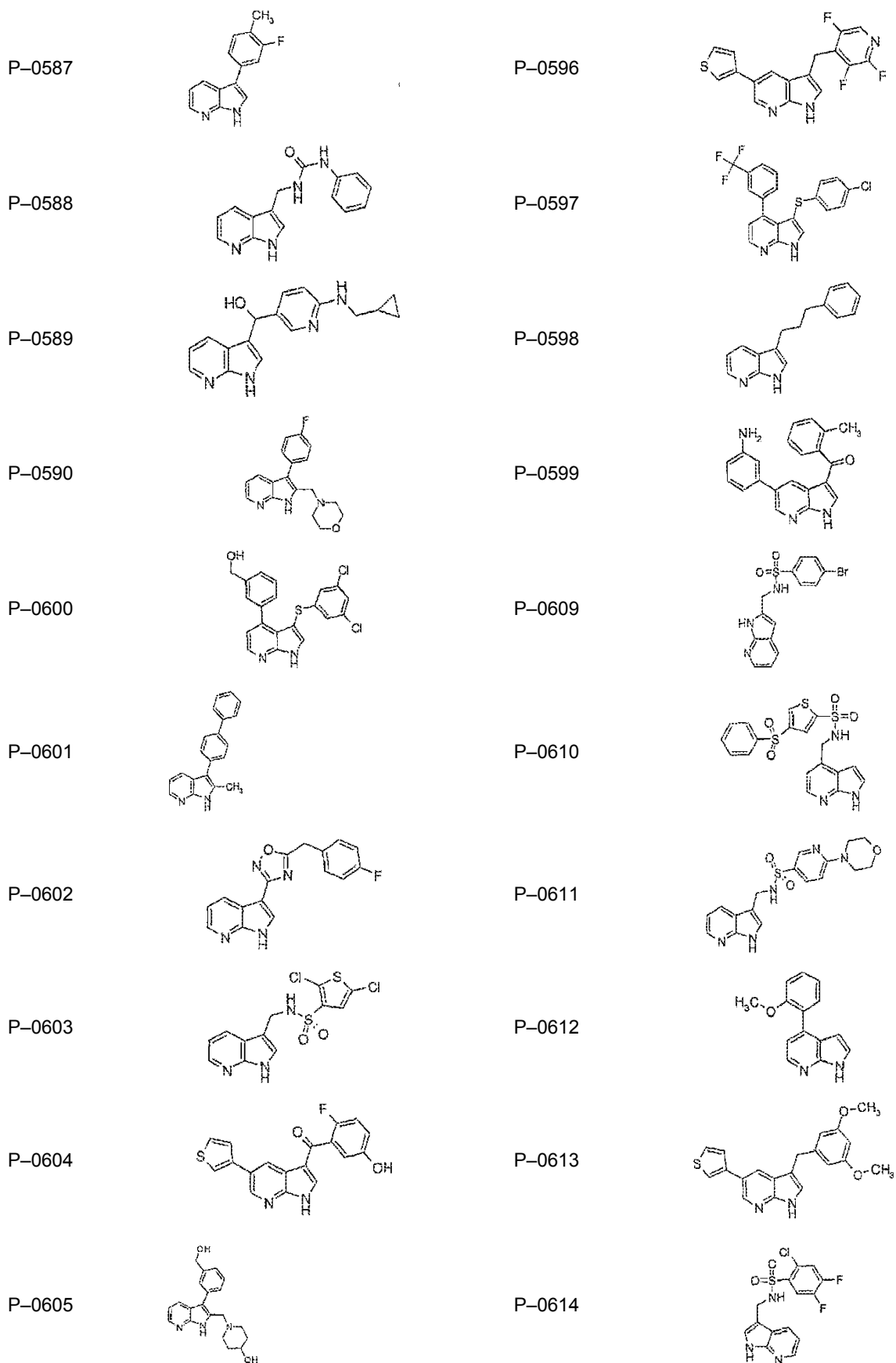
(continuación)



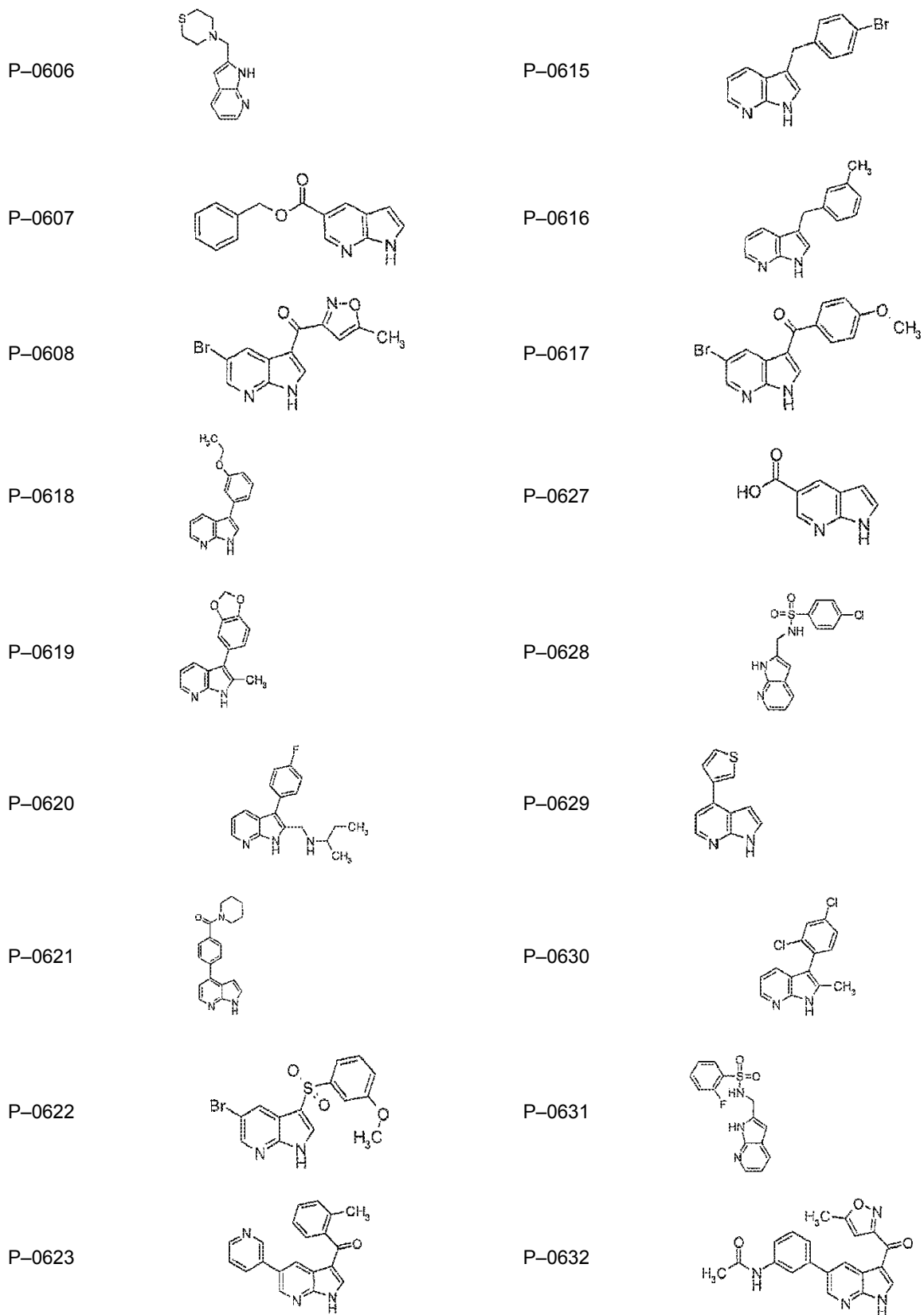
(continuación)



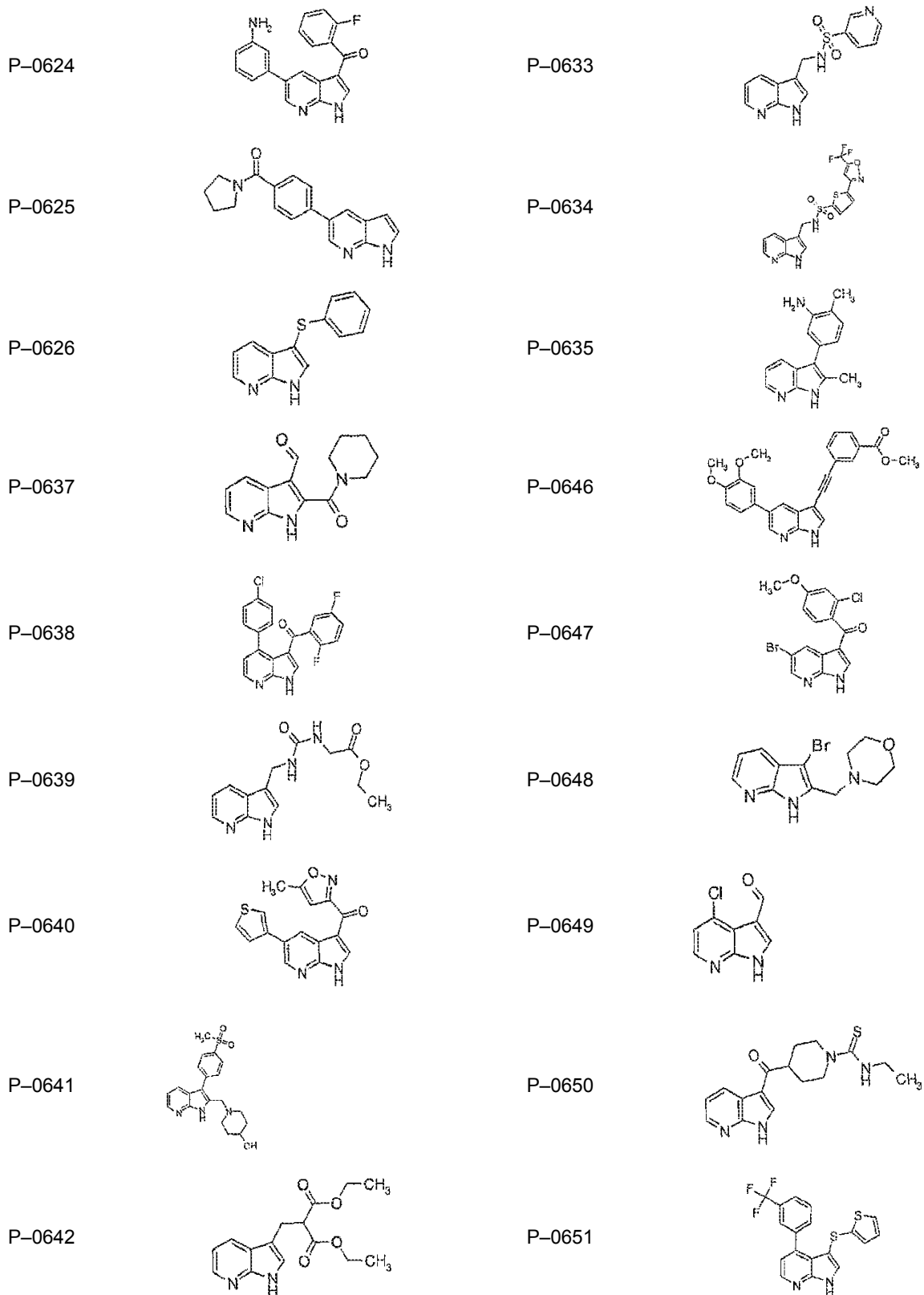
(continuación)



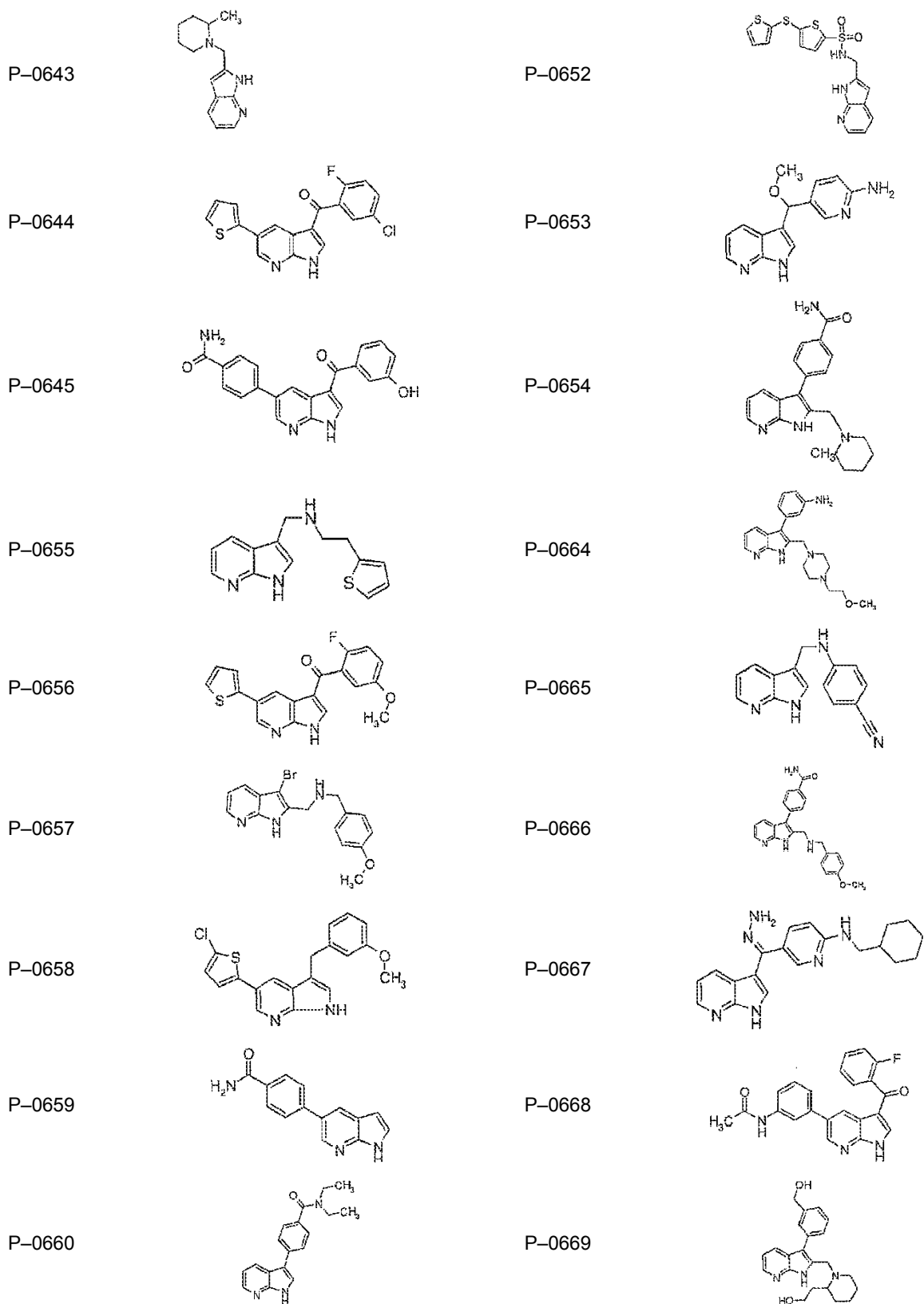
(continuación)



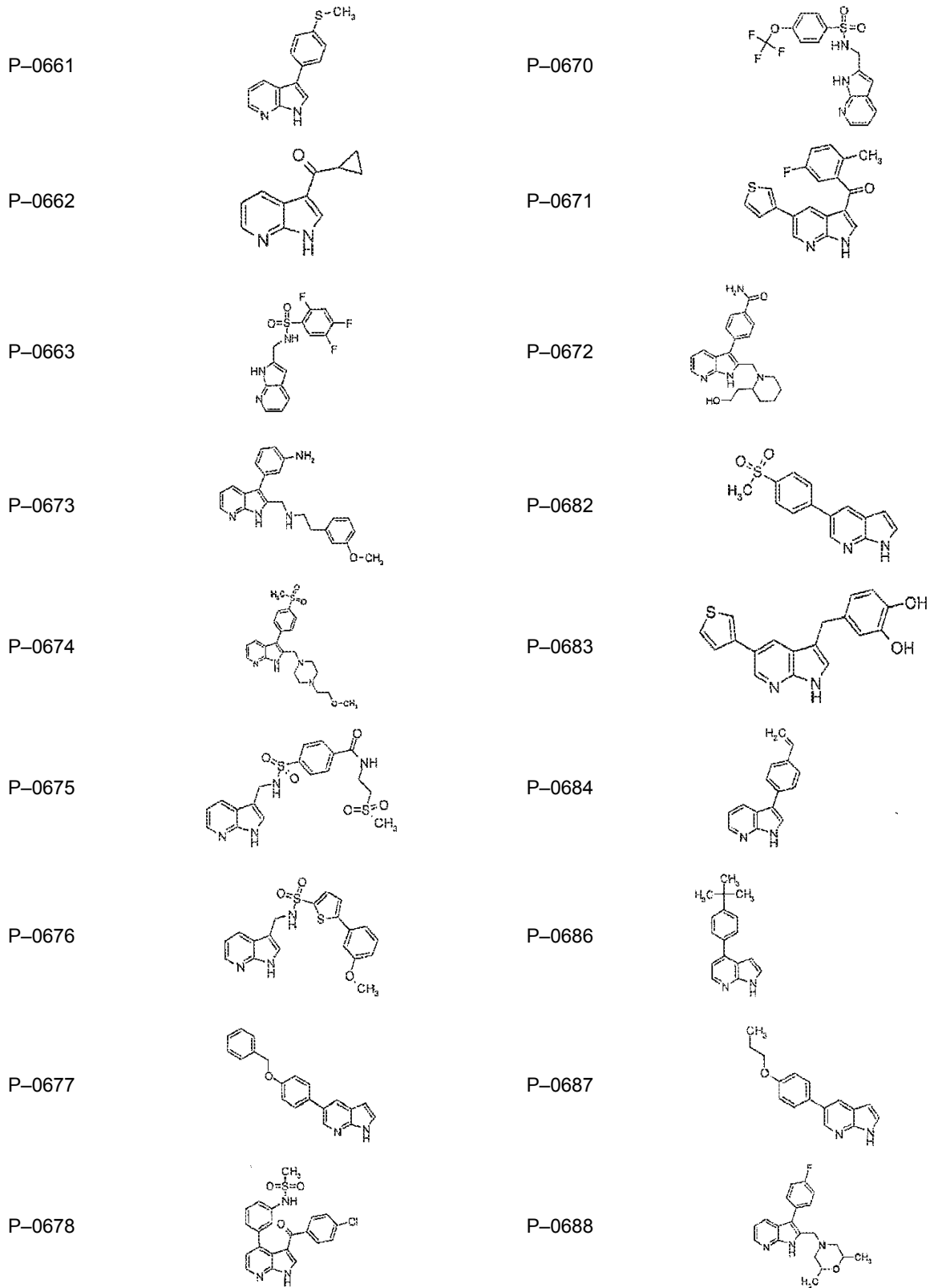
(continuación)



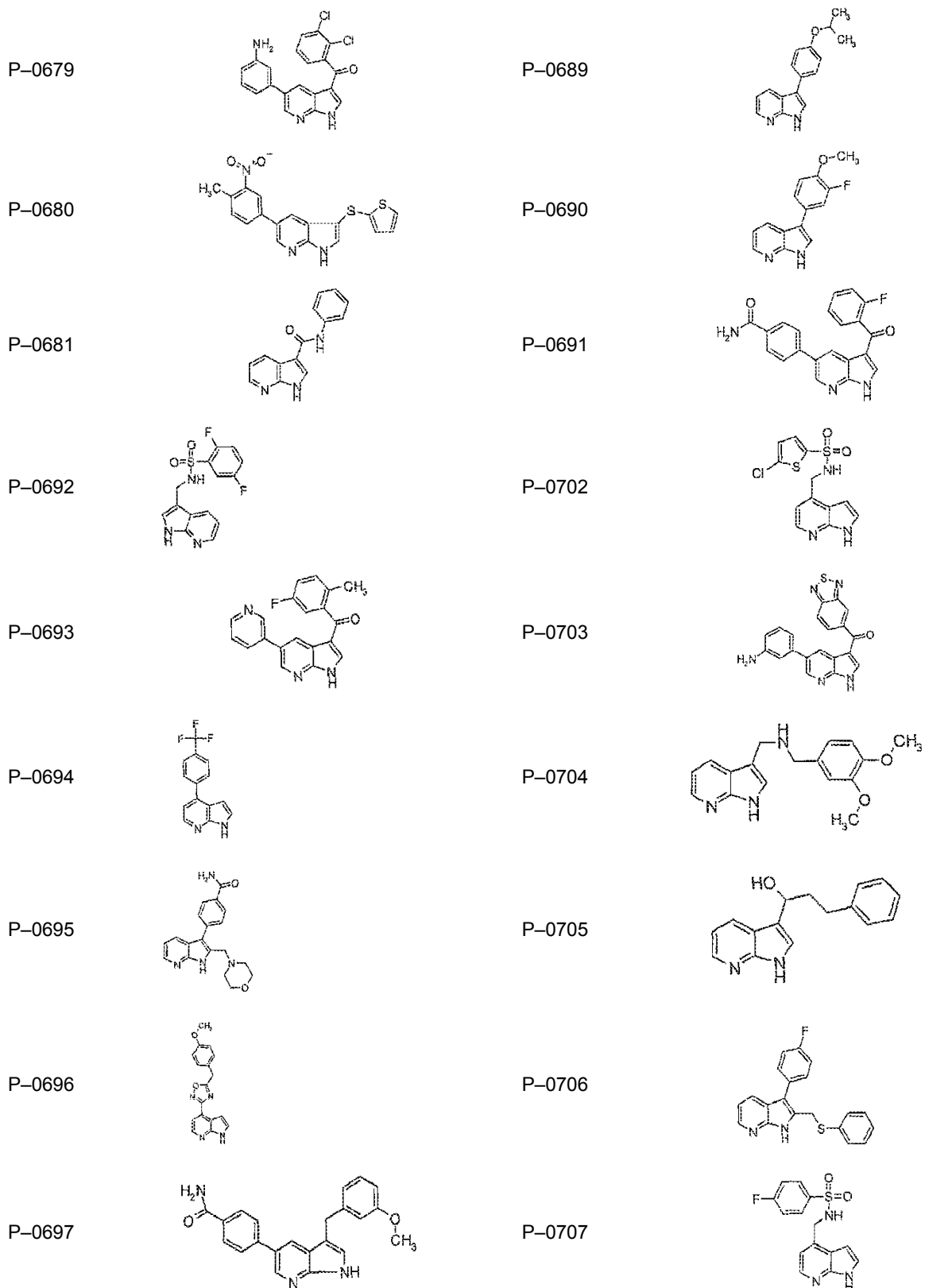
(continuación)



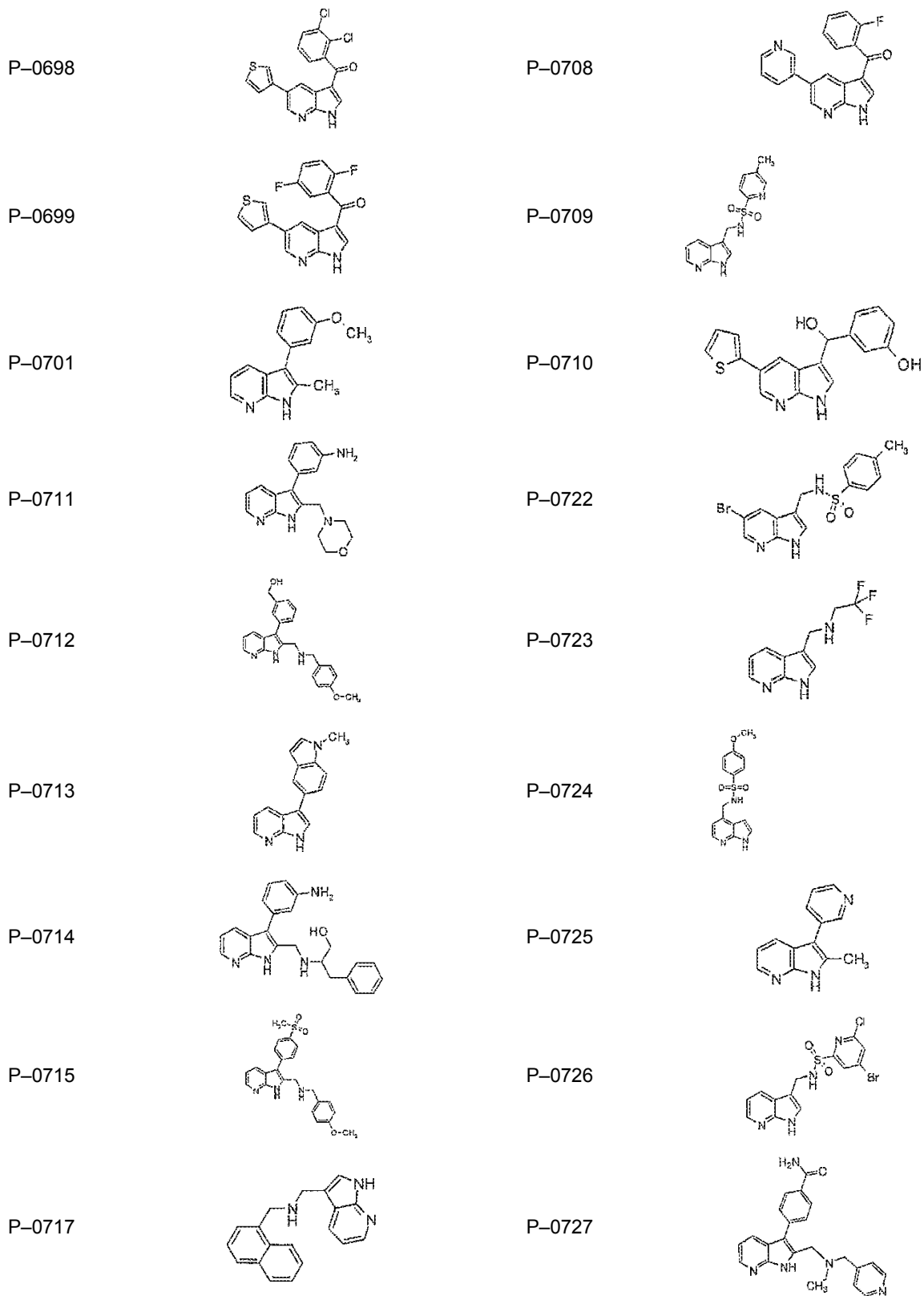
(continuación)



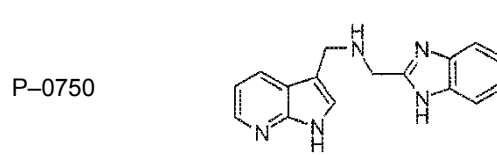
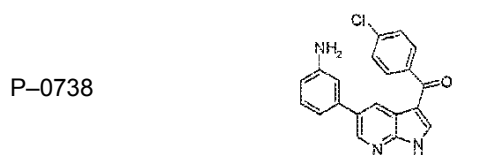
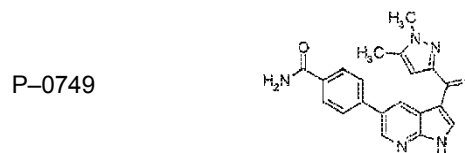
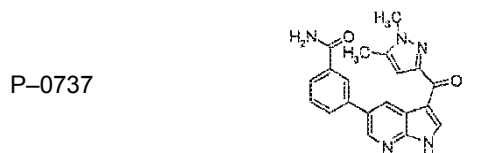
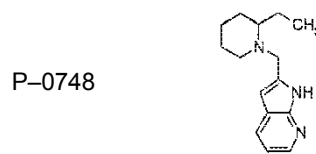
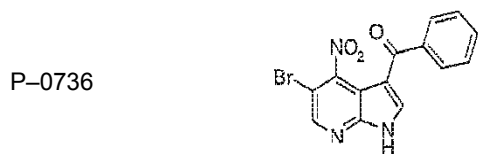
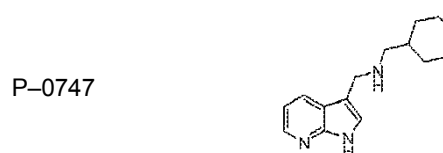
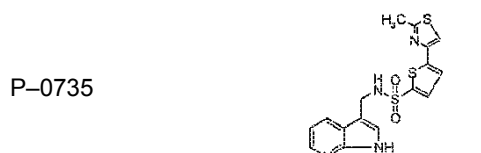
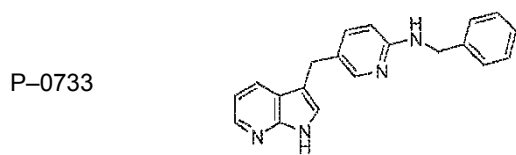
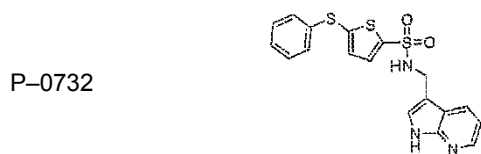
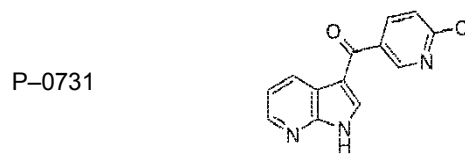
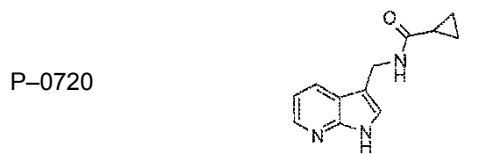
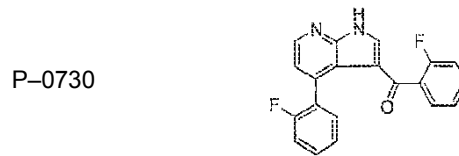
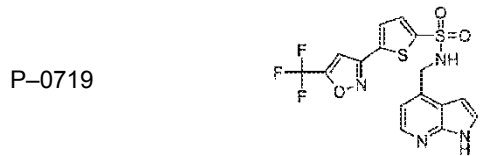
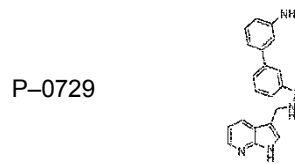
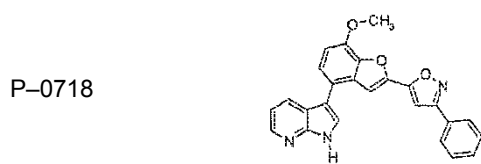
(continuación)



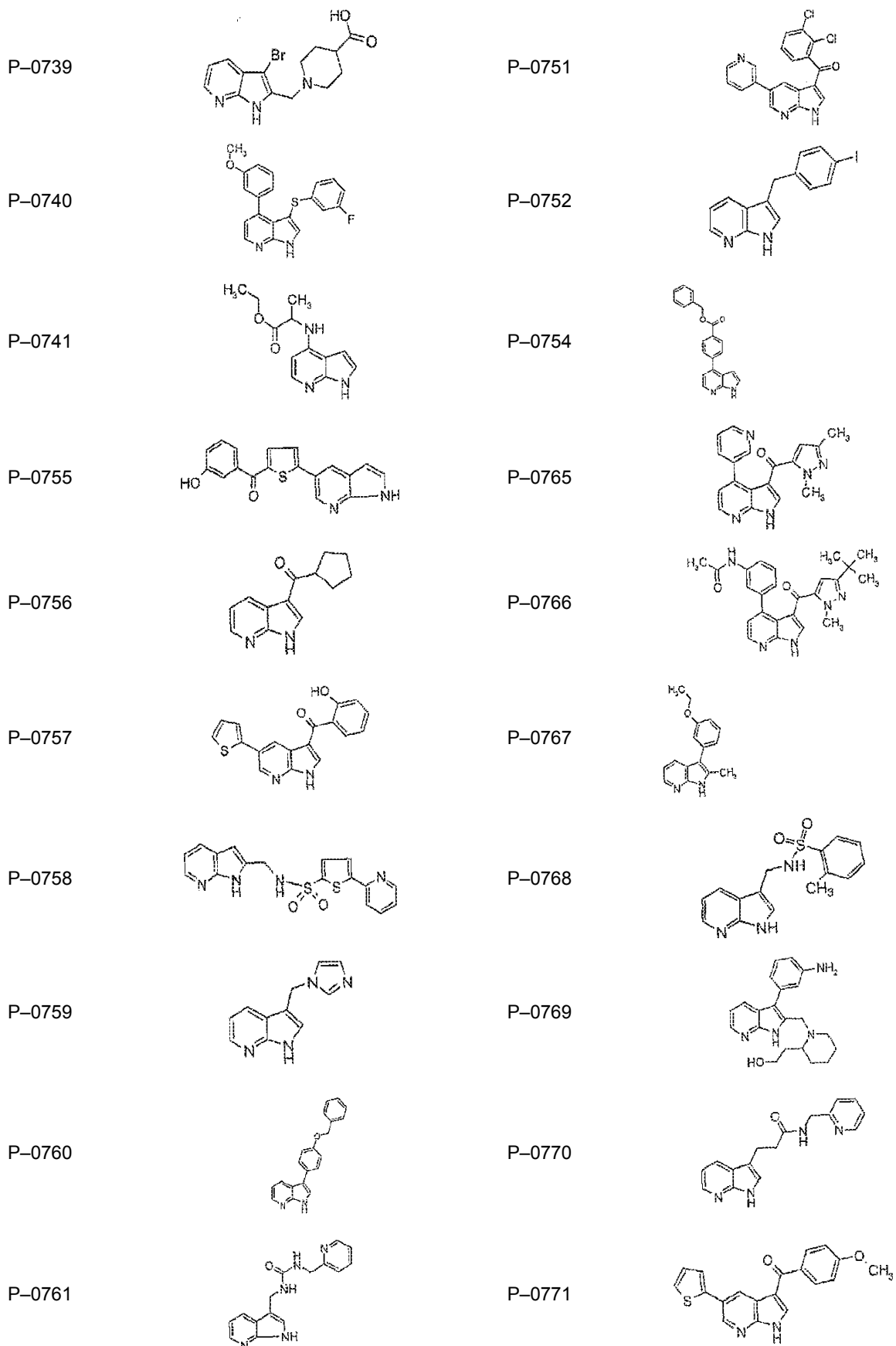
(continuación)



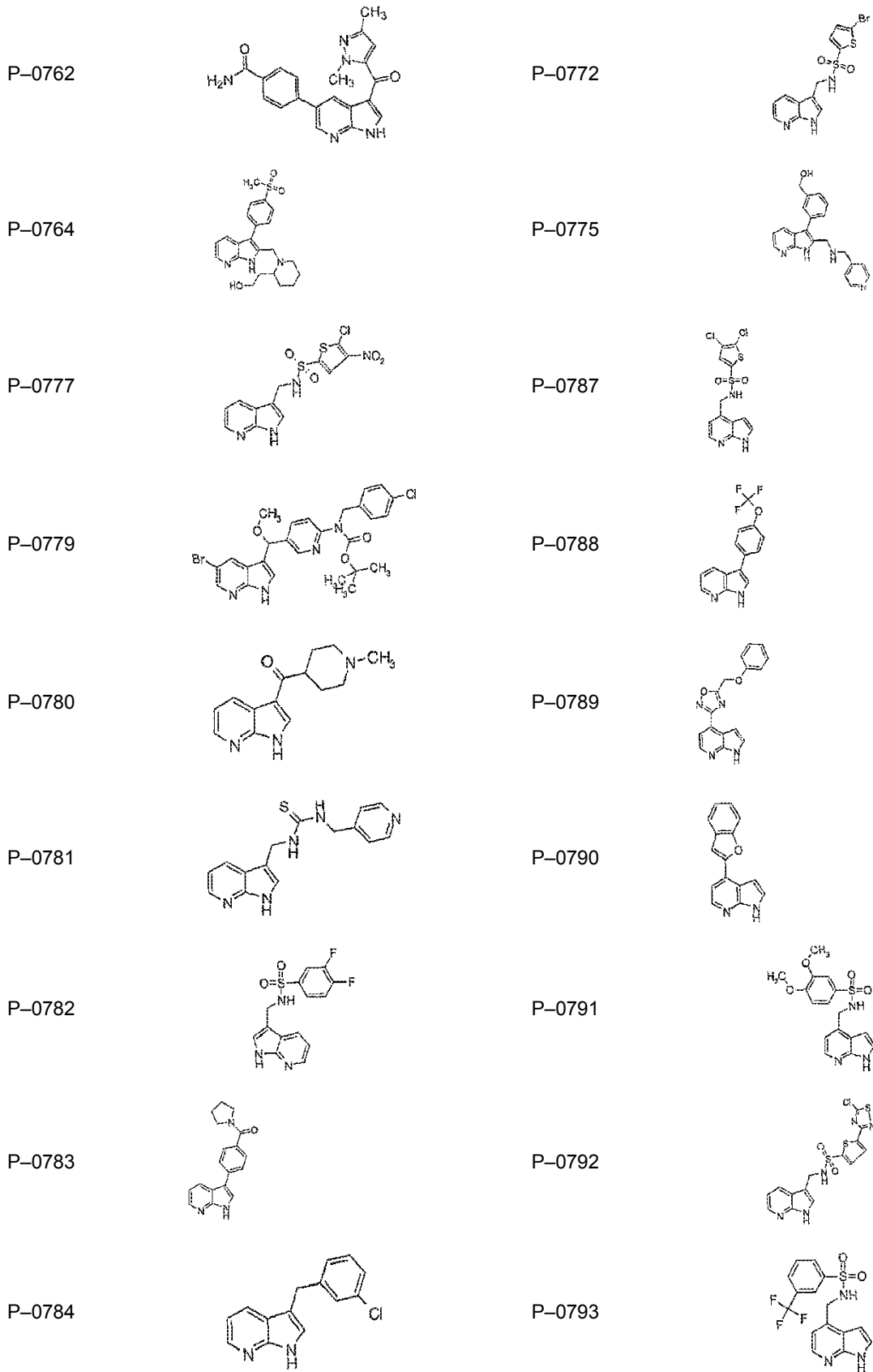
(continuación)



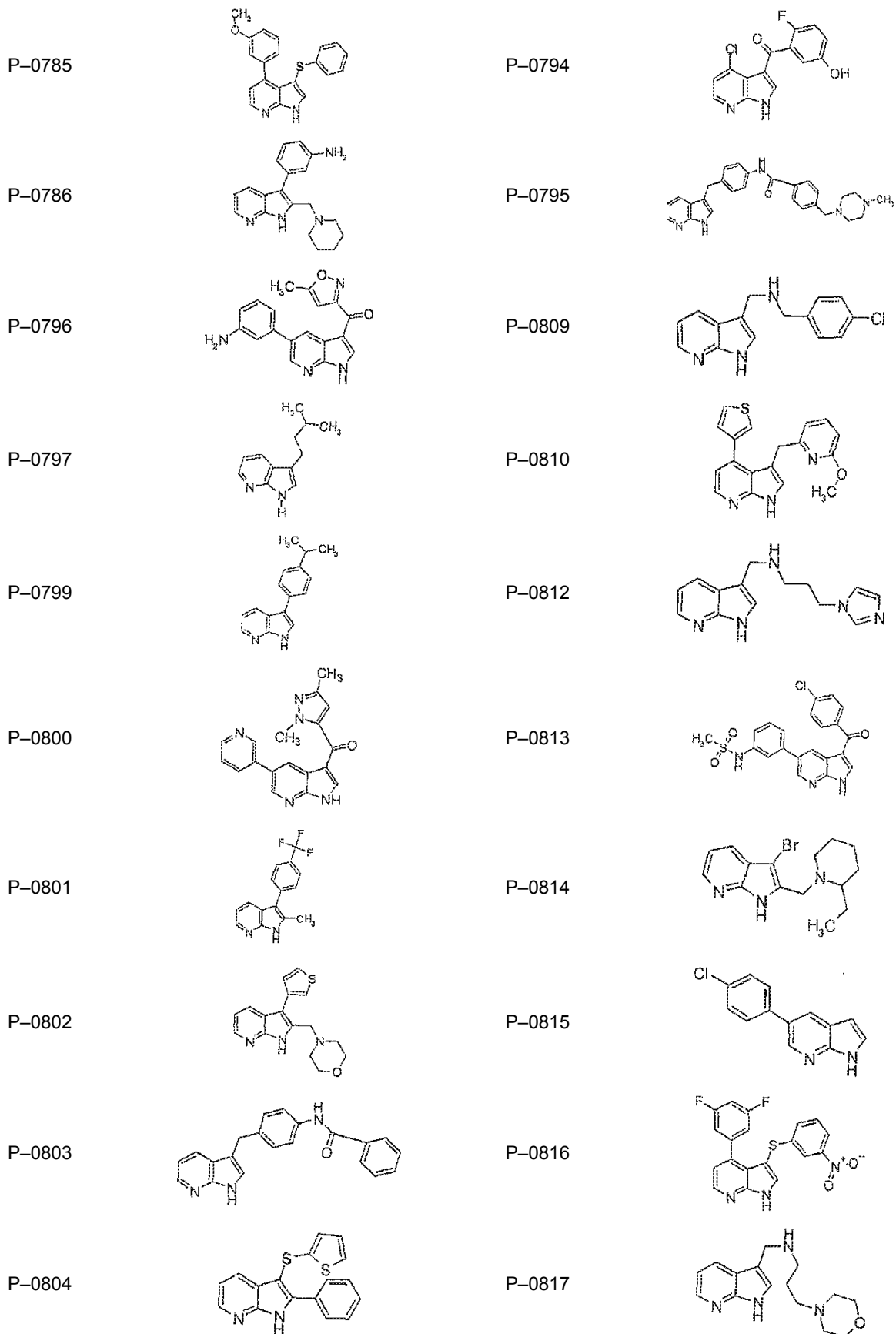
(continuación)



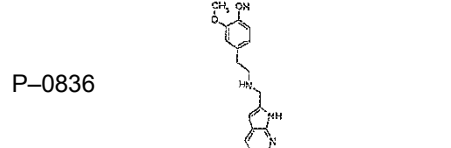
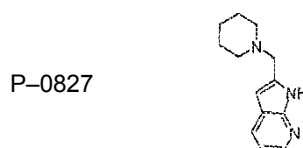
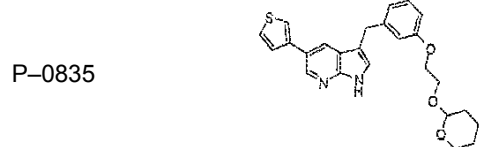
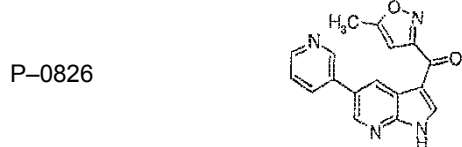
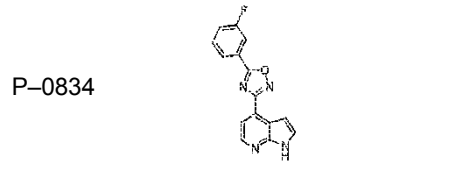
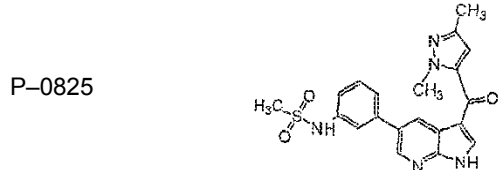
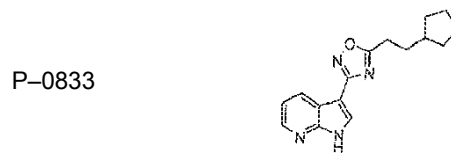
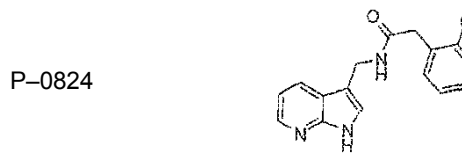
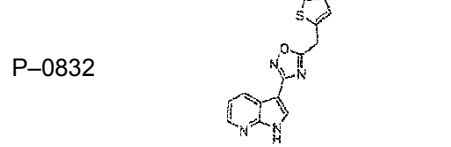
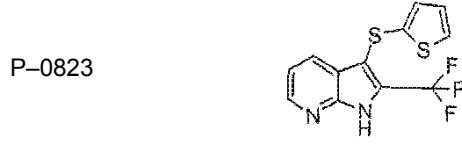
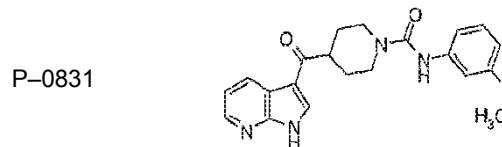
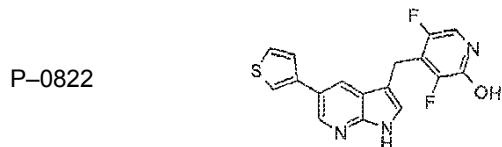
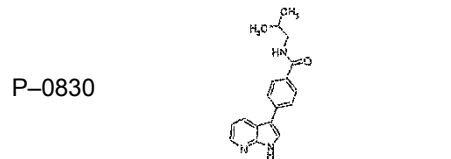
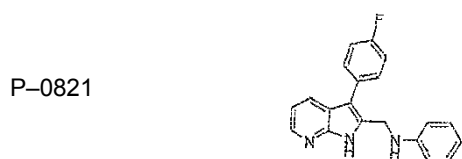
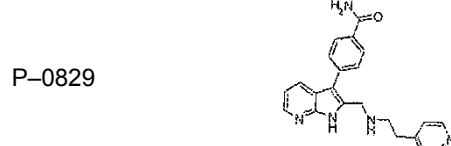
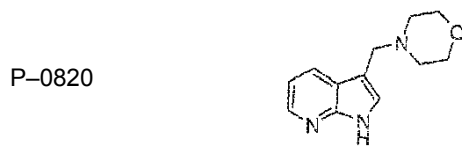
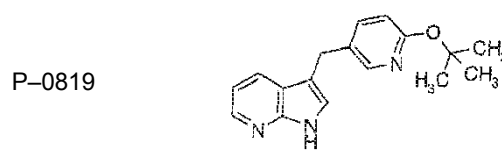
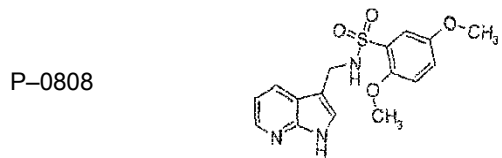
(continuación)



(continuación)

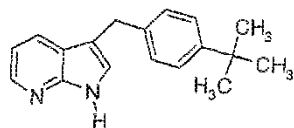


(continuación)

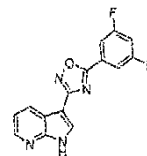


(continuación)

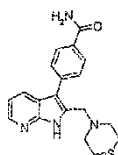
P-0828



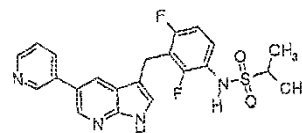
P-0838



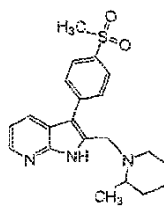
P-0839



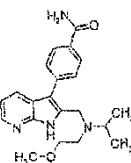
P-0851



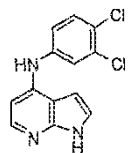
P-0840



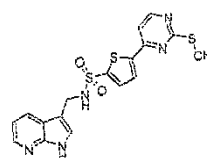
P-0852



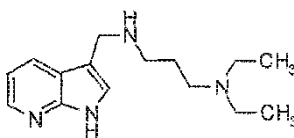
P-0842



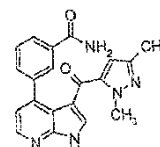
P-0854



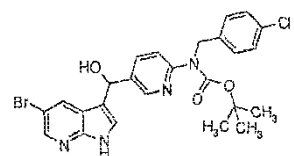
P-0843



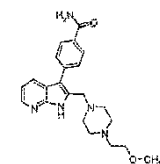
P-0855



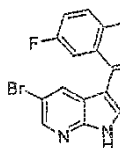
P-0844



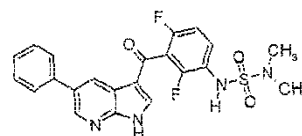
P-0856



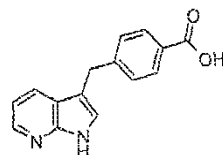
P-0845



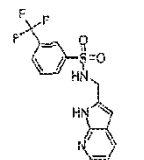
P-0857



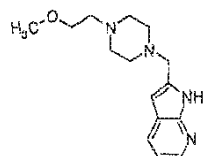
P-0846



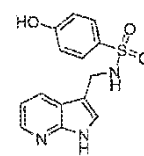
P-0858



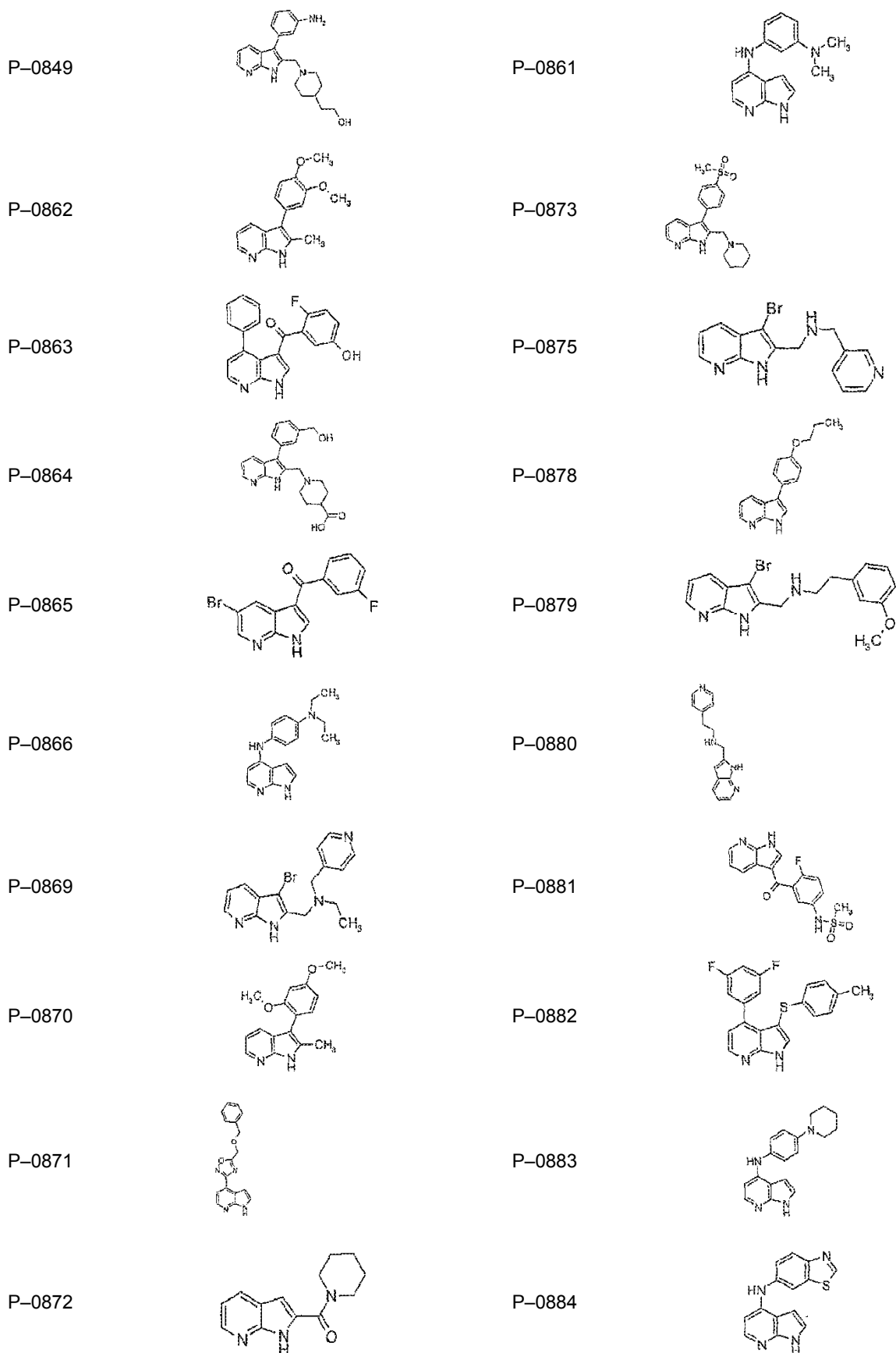
P-0847



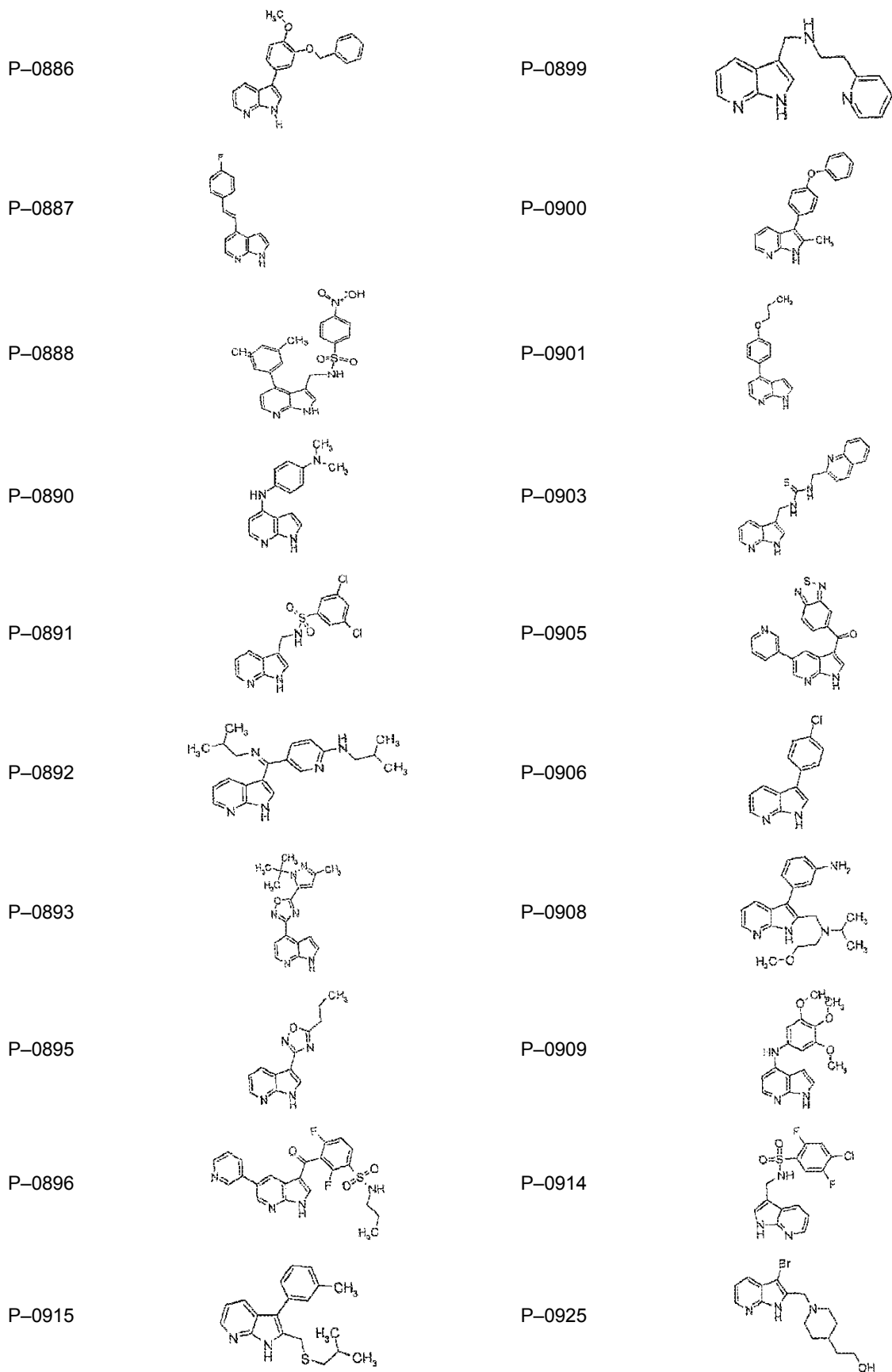
P-0859



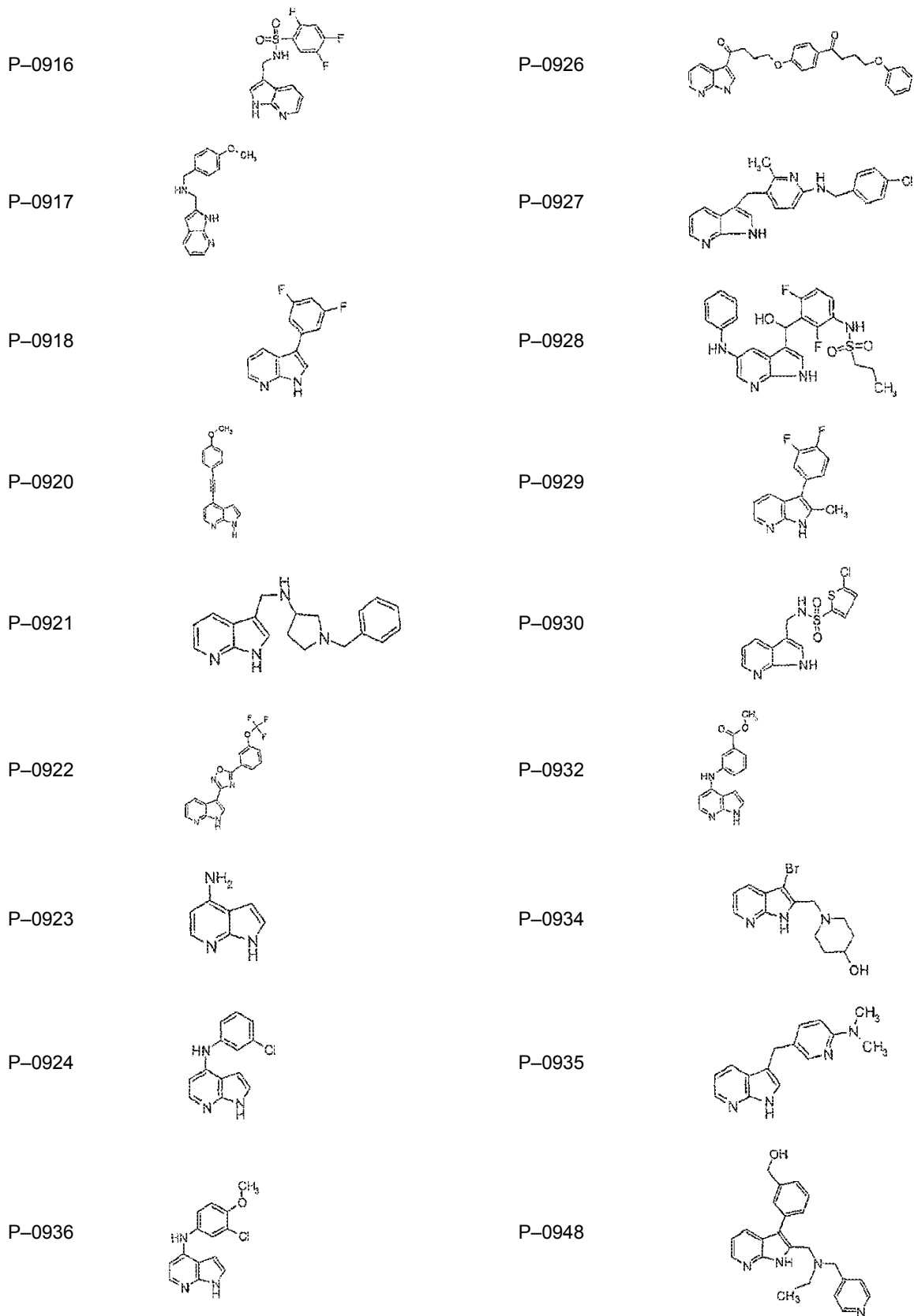
(continuación)



(continuación)

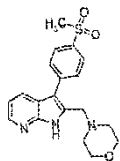


(continuación)

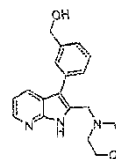


(continuación)

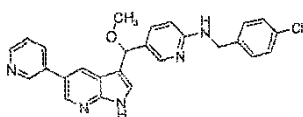
P-0938



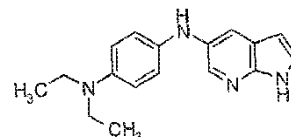
P-0949



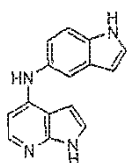
P-0939



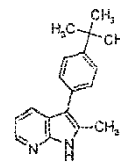
P-0951



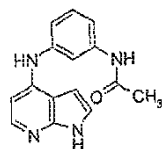
P-0940



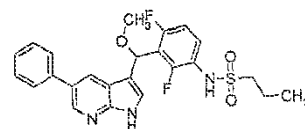
P-0953



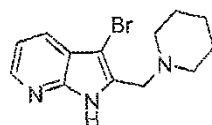
P-0941



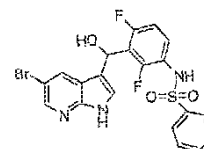
P-0957



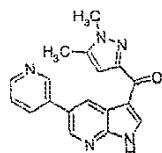
P-0942



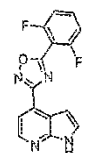
P-0959



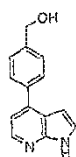
P-0943



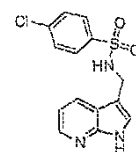
P-0960



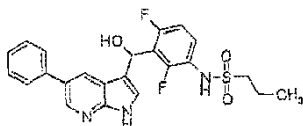
P-0945



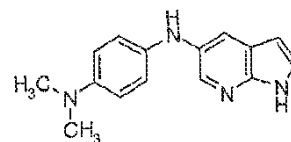
P-0961



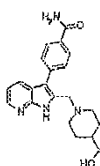
P-0946



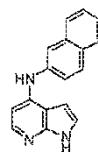
P-0962



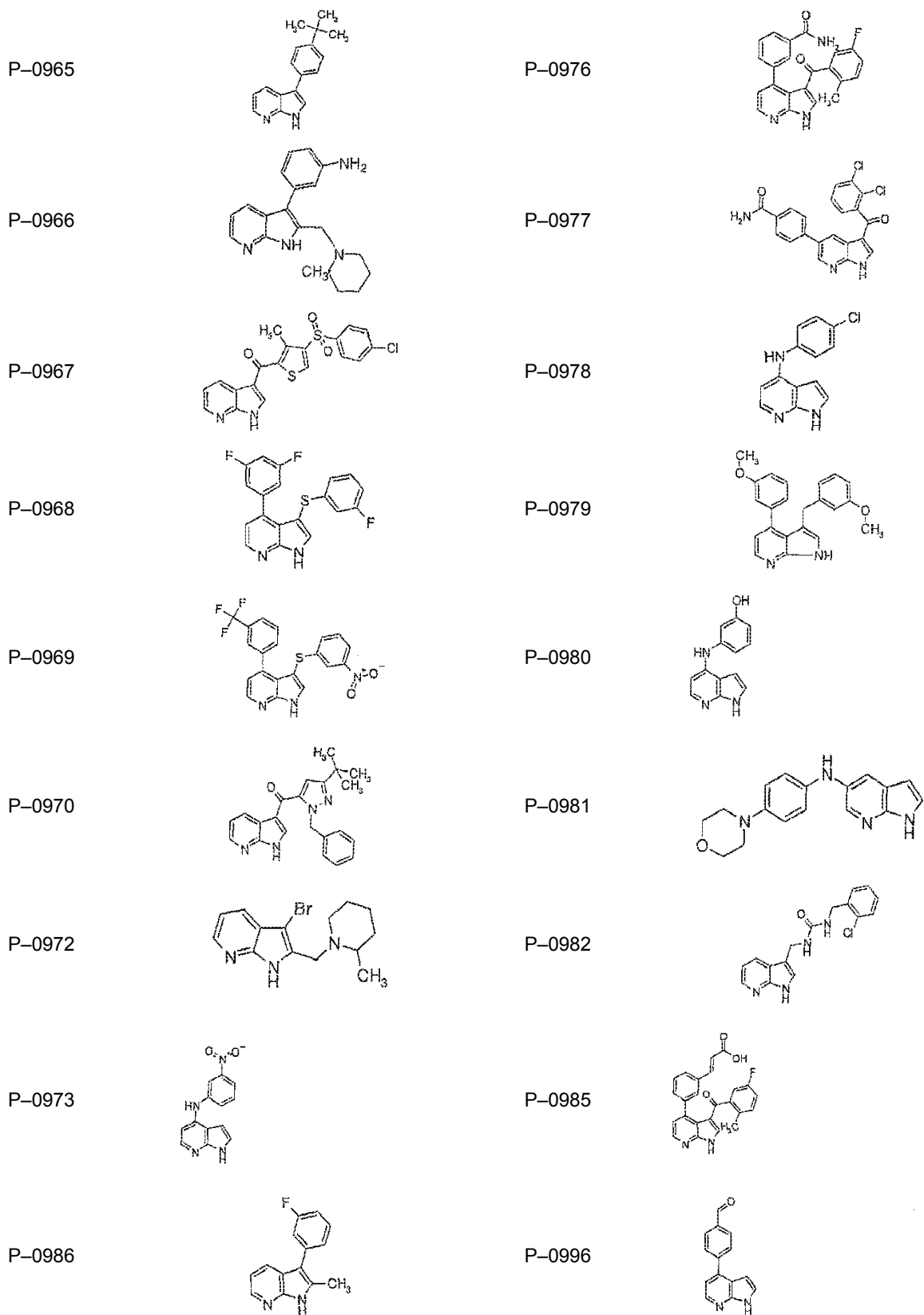
P-0963



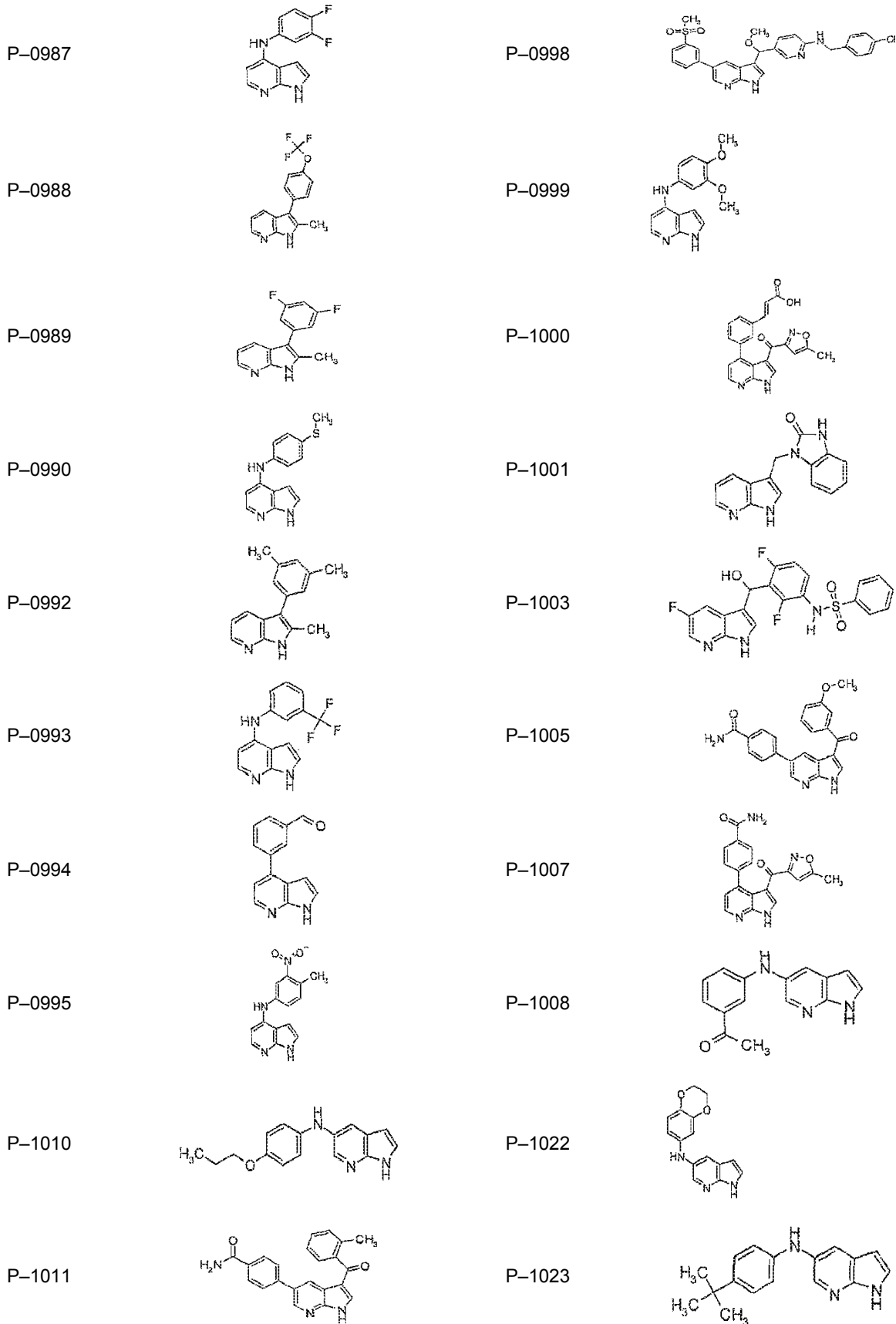
P-0975



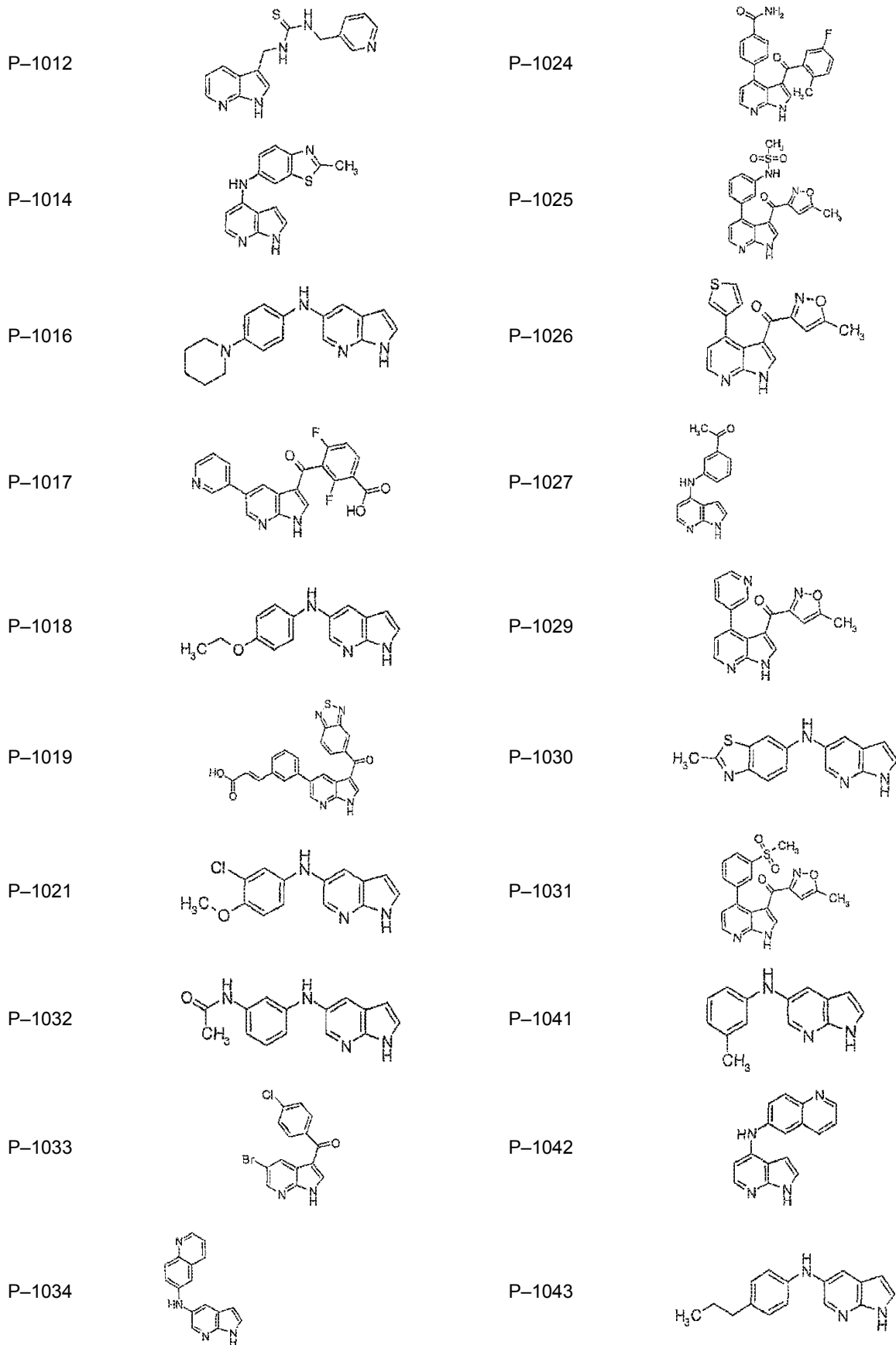
(continuación)



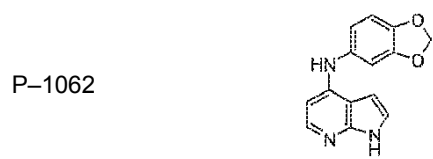
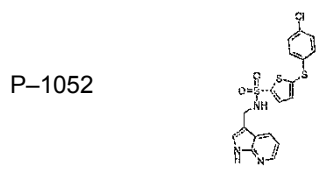
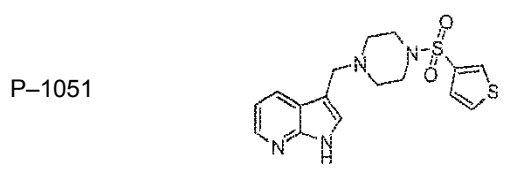
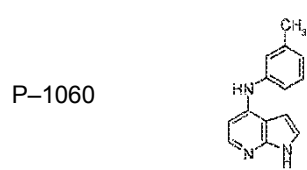
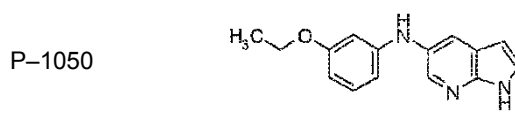
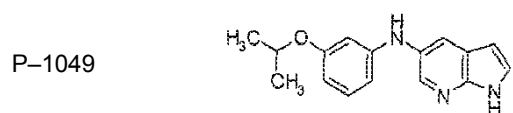
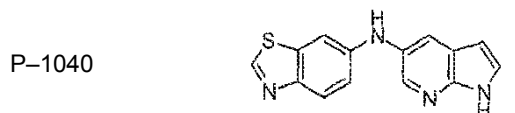
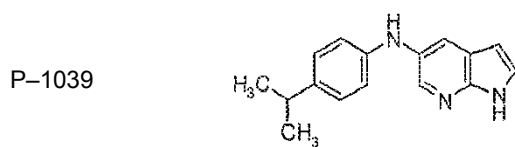
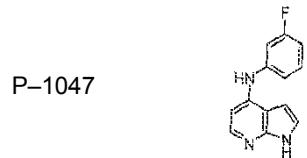
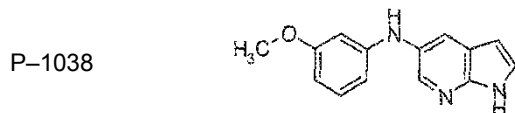
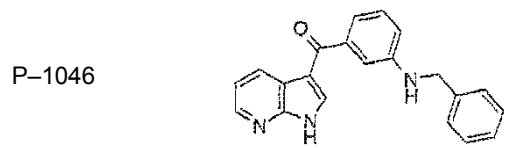
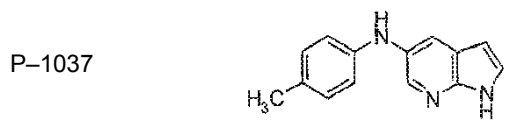
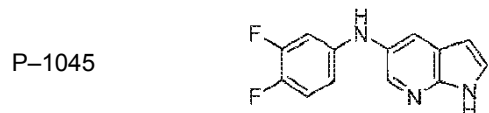
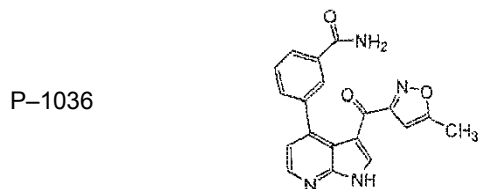
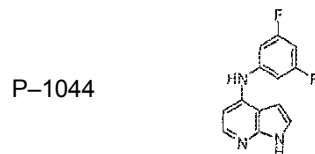
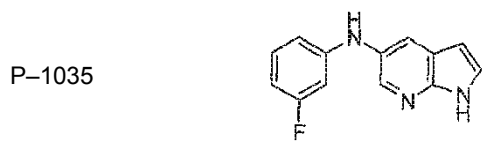
(continuación)



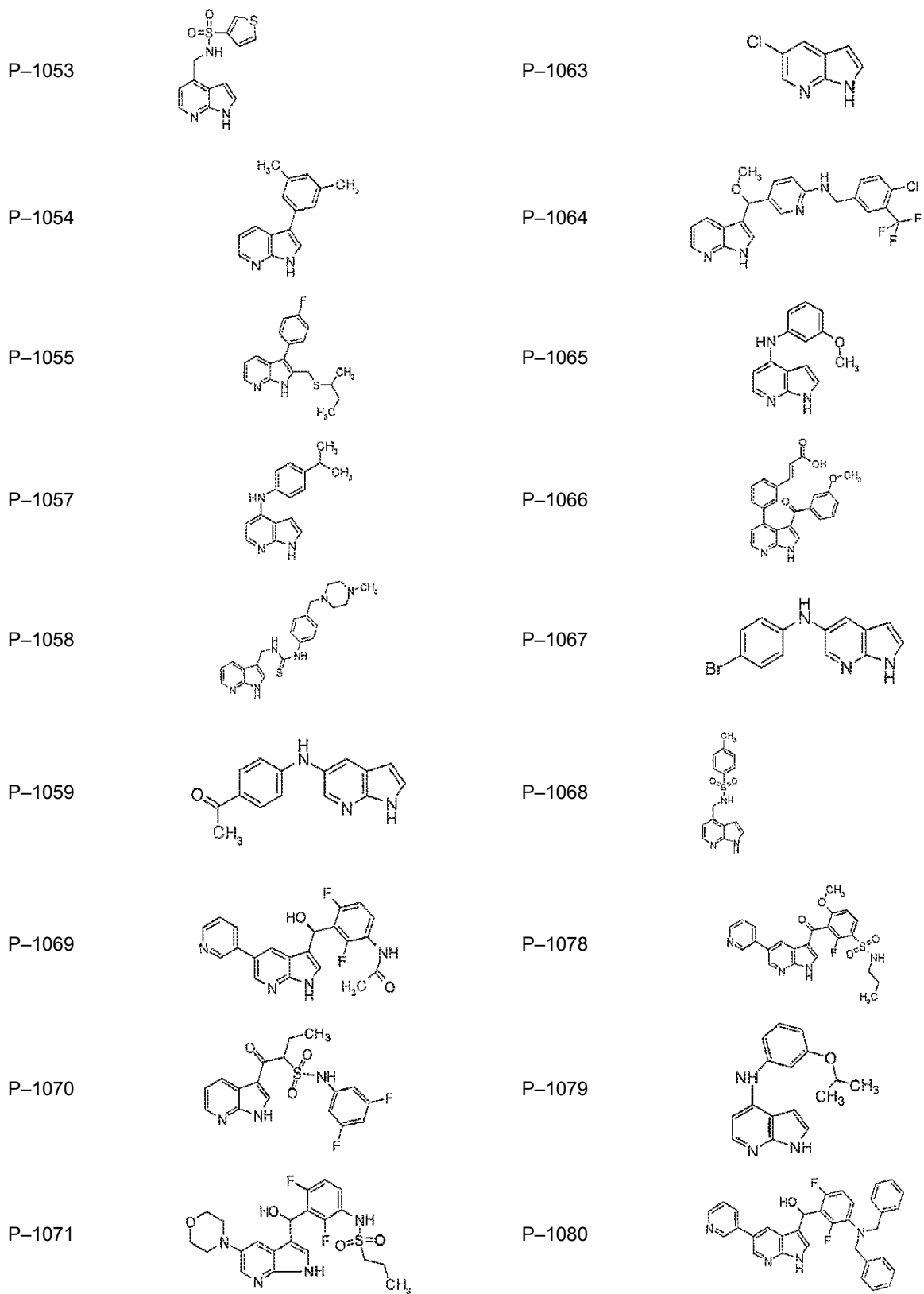
(continuación)



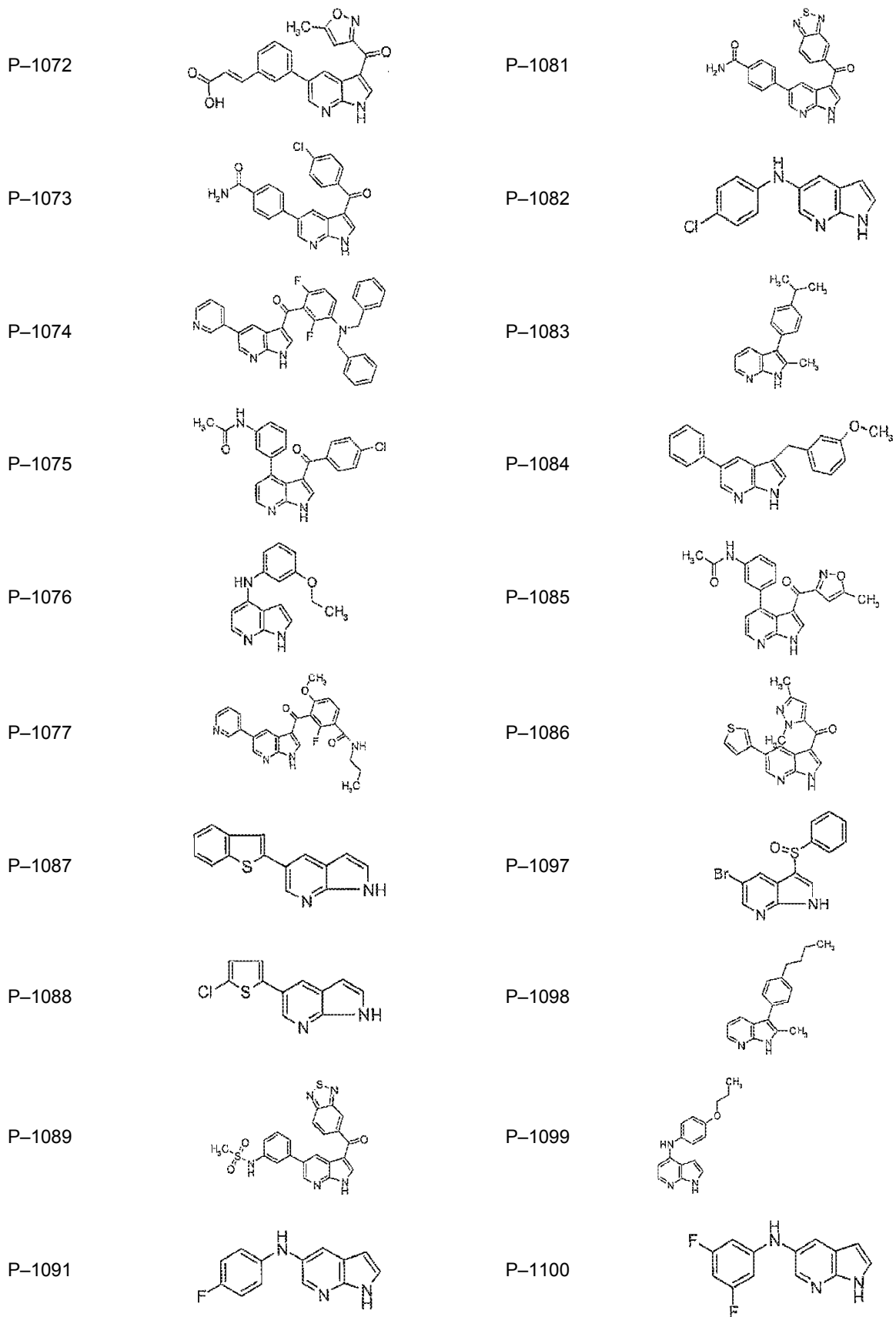
(continuación)



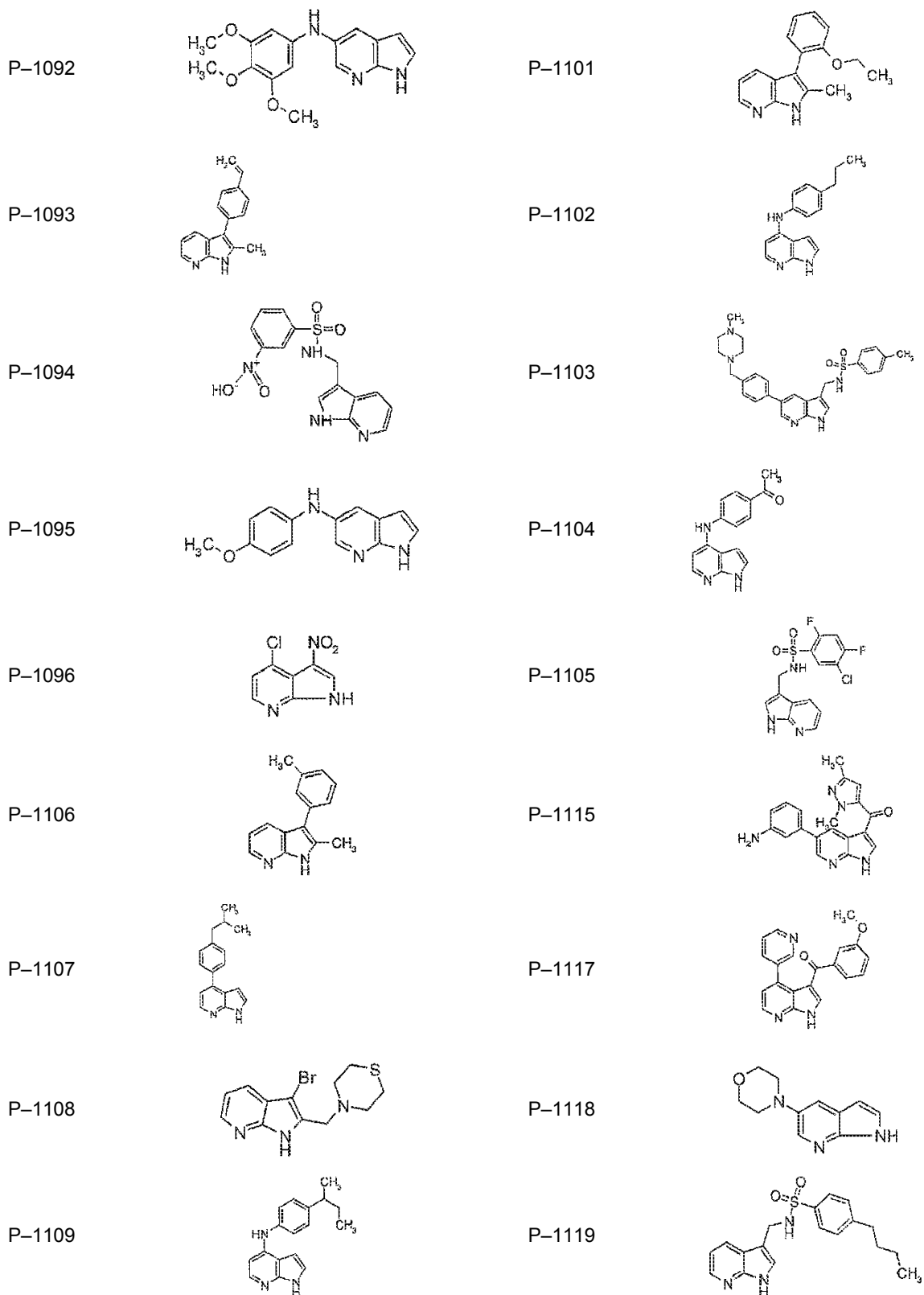
(continuación)



(continuación)

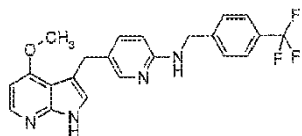


(continuación)

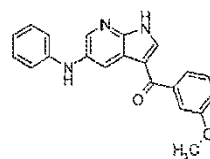


(continuación)

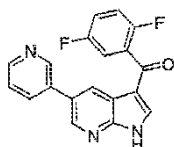
P-1110



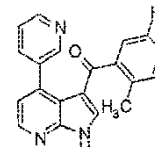
P-1120



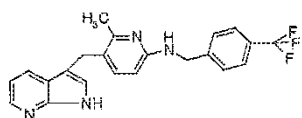
P-1111



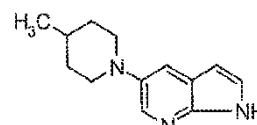
P-1121



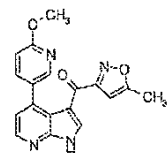
P-1112



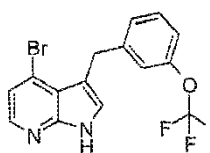
P-1122



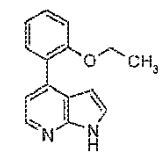
P-1113



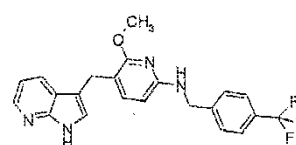
P-1123



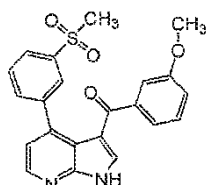
P-1114



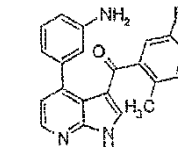
P-1124



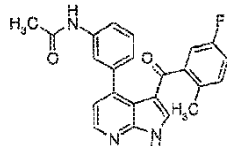
P-1125



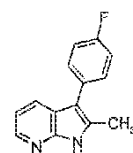
P-1135



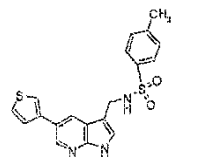
P-1126



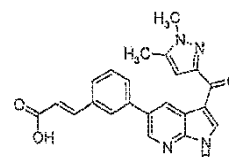
P-1136



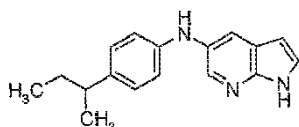
P-1127



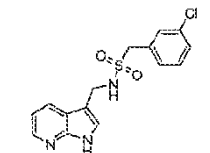
P-1137



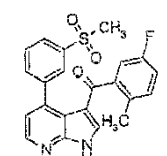
P-1128



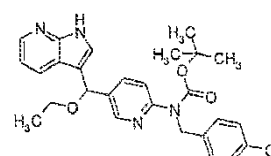
P-1138



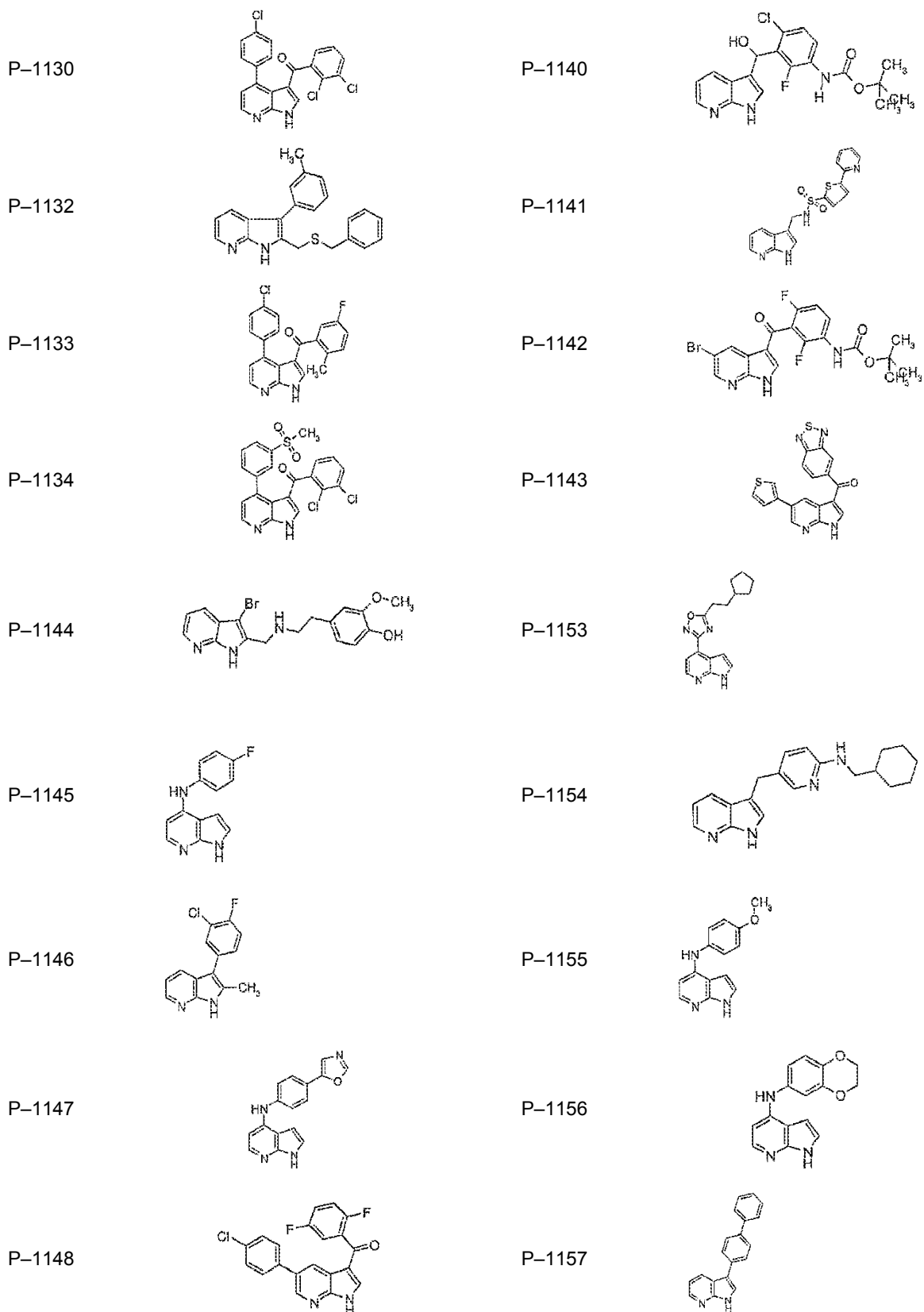
P-1129



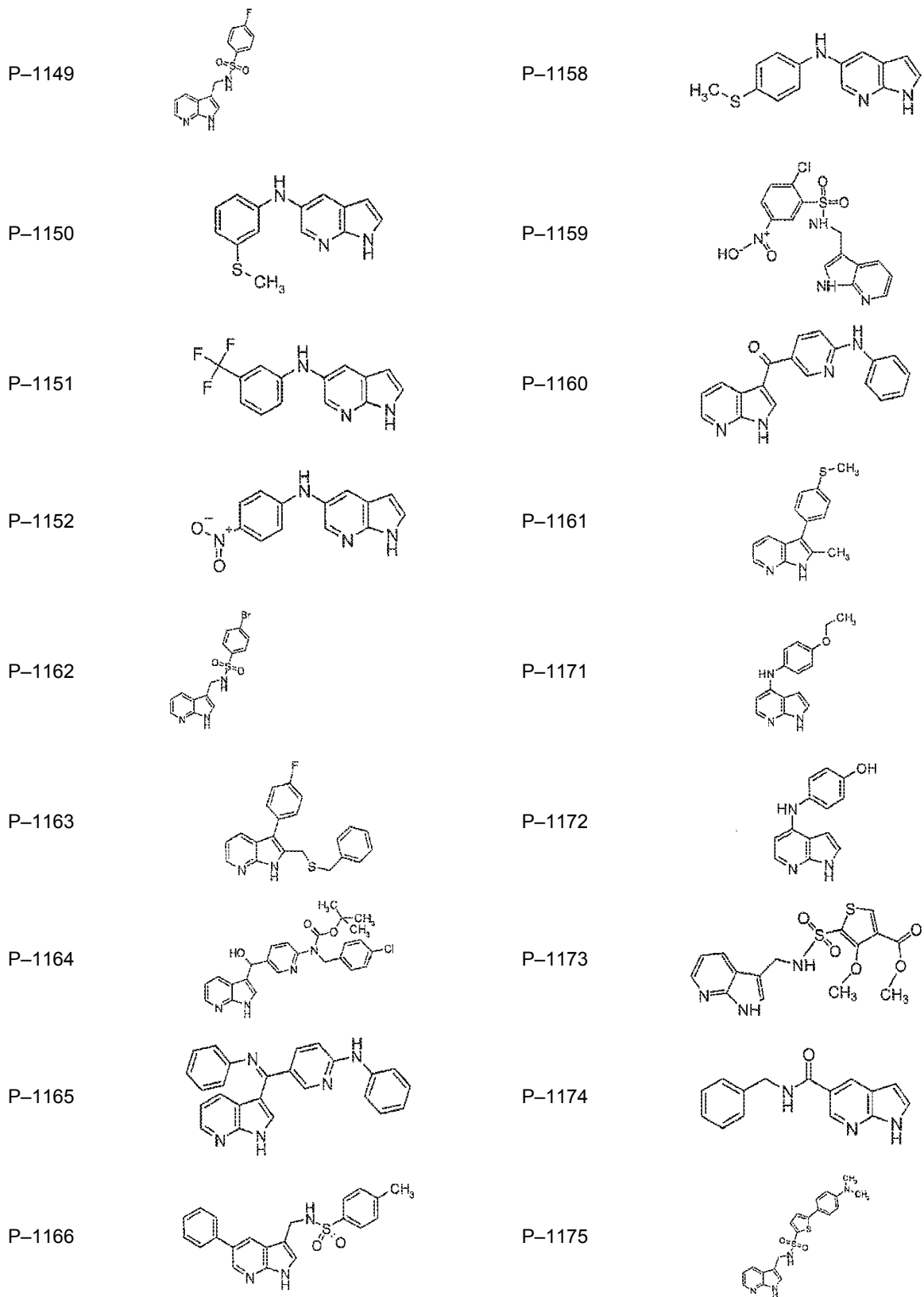
P-1139



(continuación)

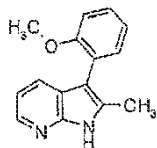


(continuación)

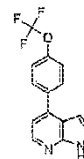


(continuación)

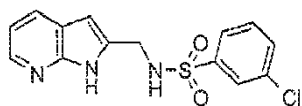
P-1167



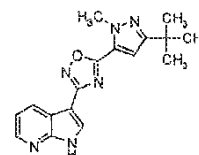
P-1176



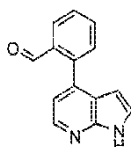
P-1168



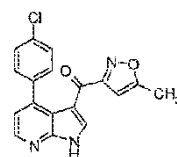
P-1177



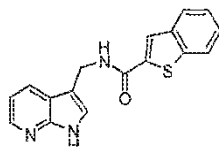
P-1169



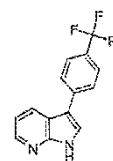
P-1178



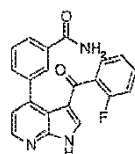
P-1170



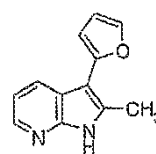
P-1179



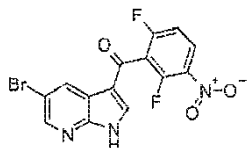
P-1181



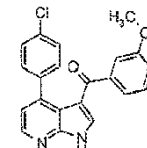
P-1190



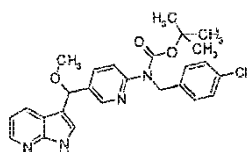
P-1182



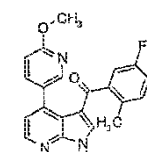
P-1191



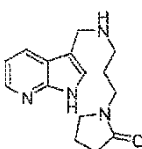
P-1183



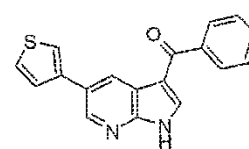
P-1192



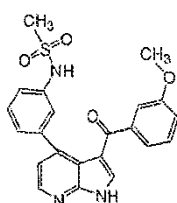
P-1184



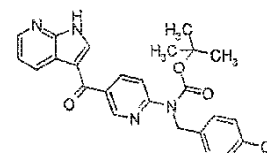
P-1193



P-1185

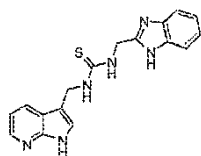


P-1194

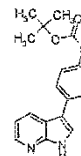


(continuación)

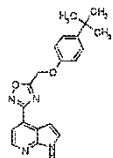
P-1186



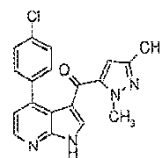
P-1195



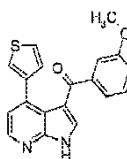
P-1187



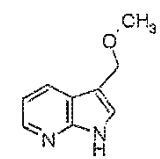
P-1196



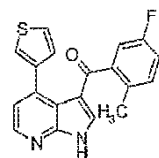
P-1188



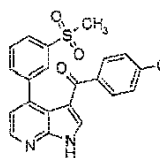
P-1197



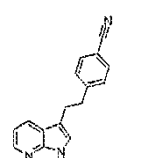
P-1189



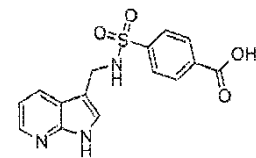
P-1198



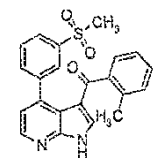
P-1199



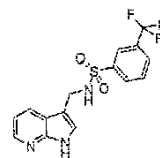
P-1208



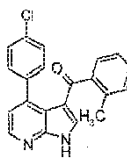
P-1200



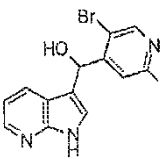
P-1209



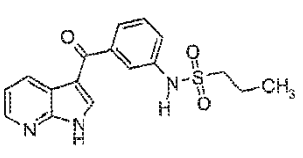
P-1201



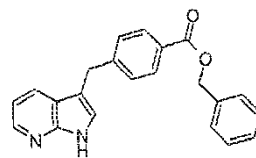
P-1210



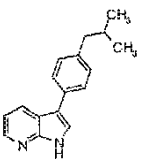
P-1202



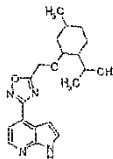
P-1211



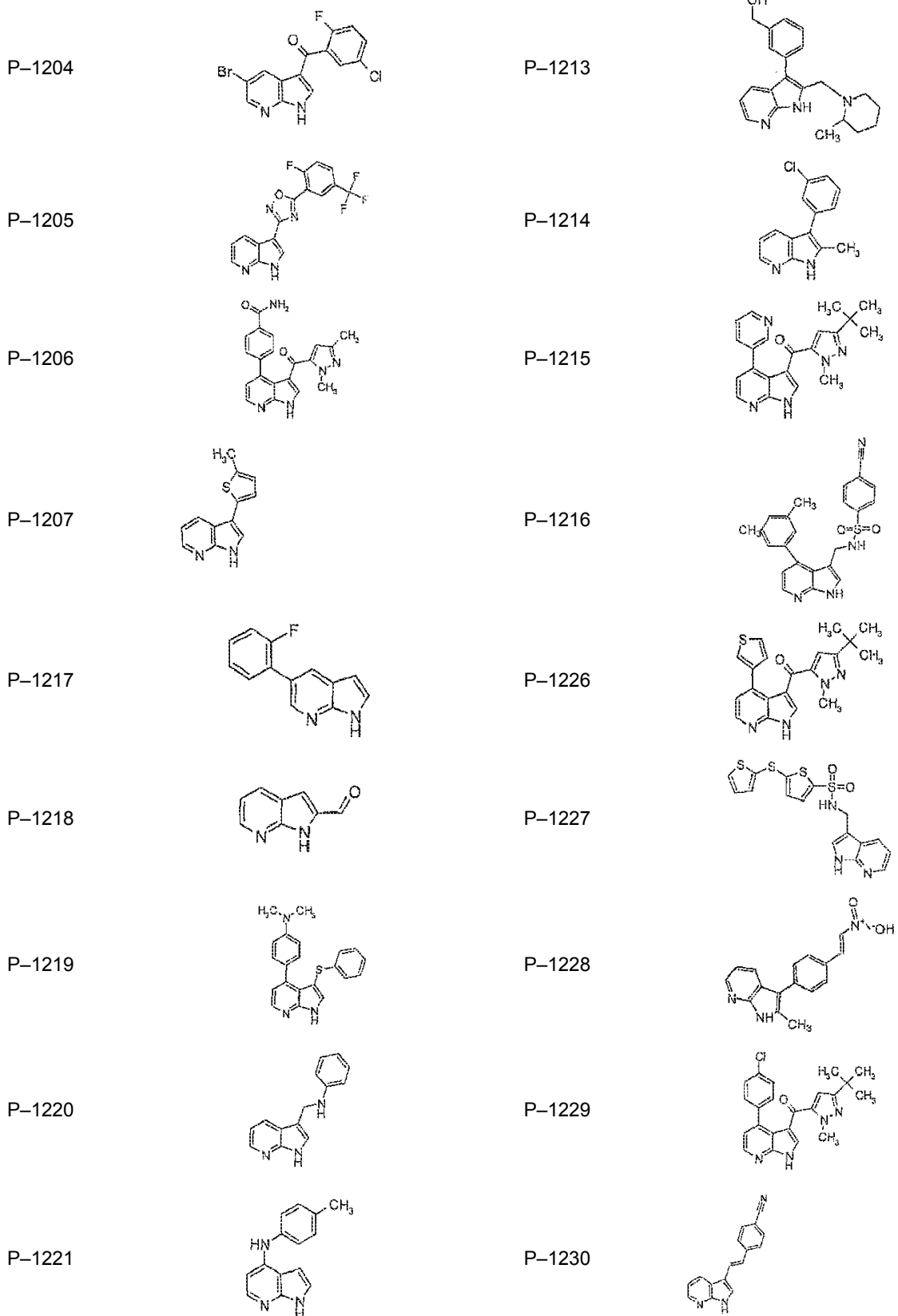
P-1203



P-1212

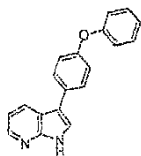


(continuación)

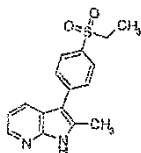


(continuación)

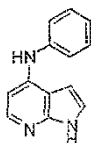
P-1222



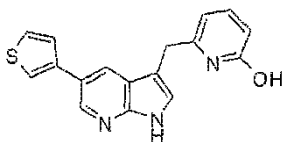
P-1223



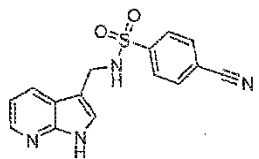
P-1224



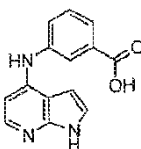
P-1225



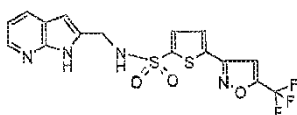
P-1235



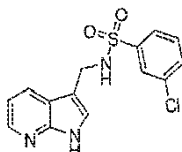
P-1236



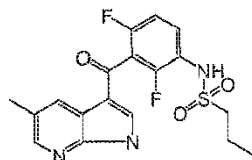
P-1237



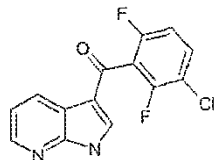
P-1238



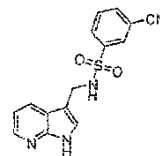
P-1249



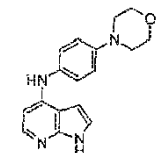
P-1272



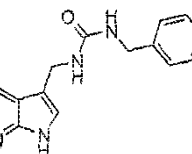
P-1231



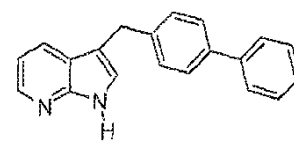
P-1232



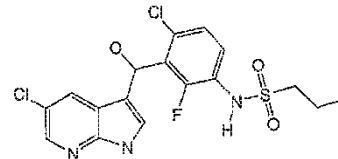
P-1233



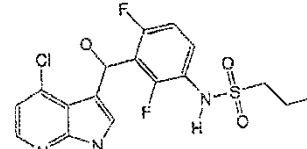
P-1234



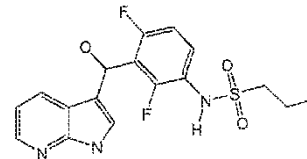
P-1276



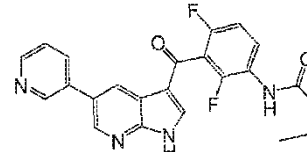
P-1277



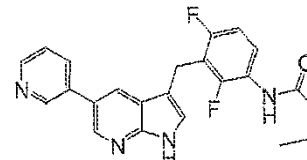
P-1278



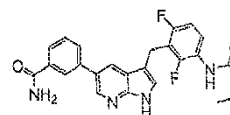
P-1279



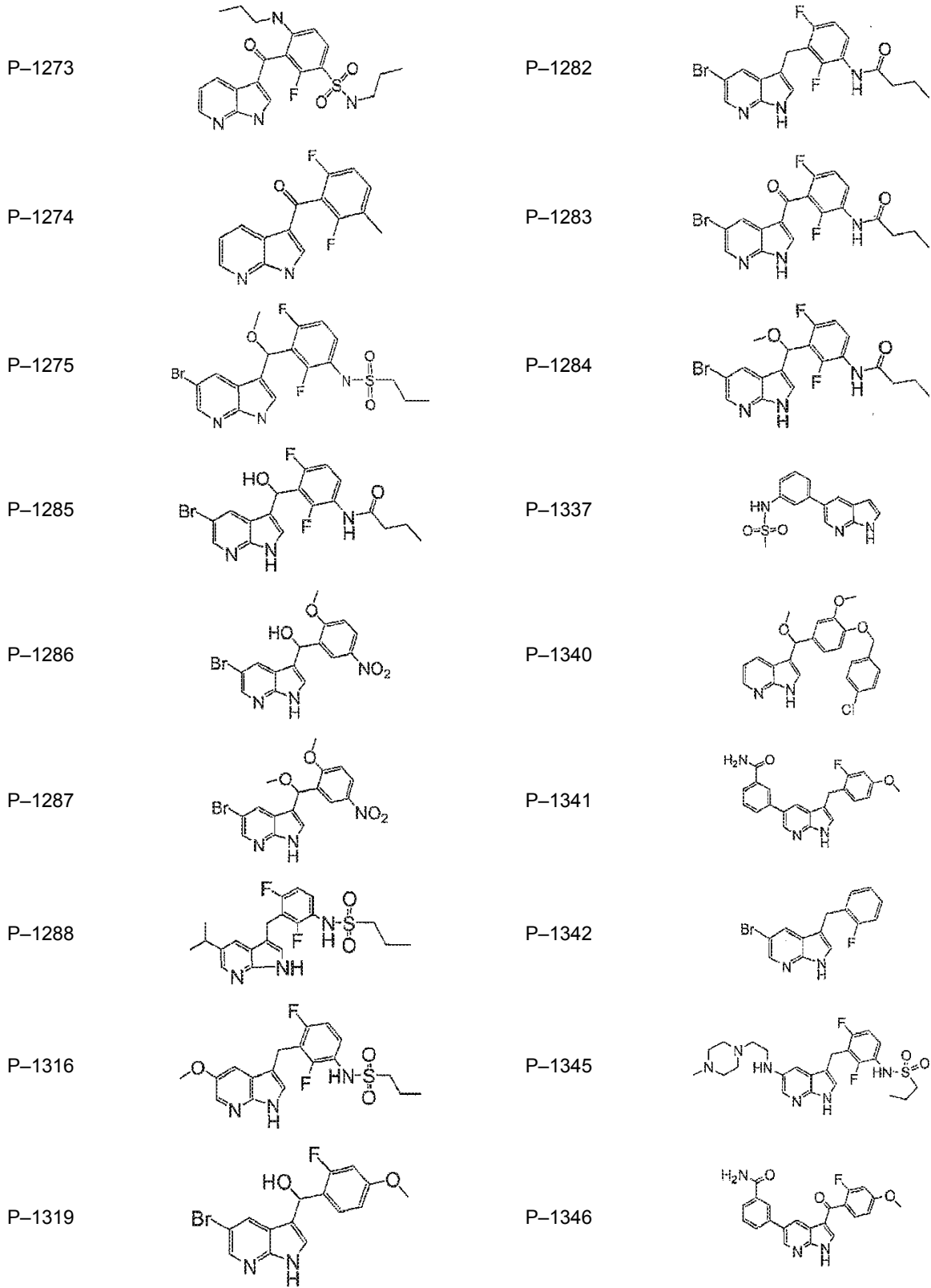
P-1280



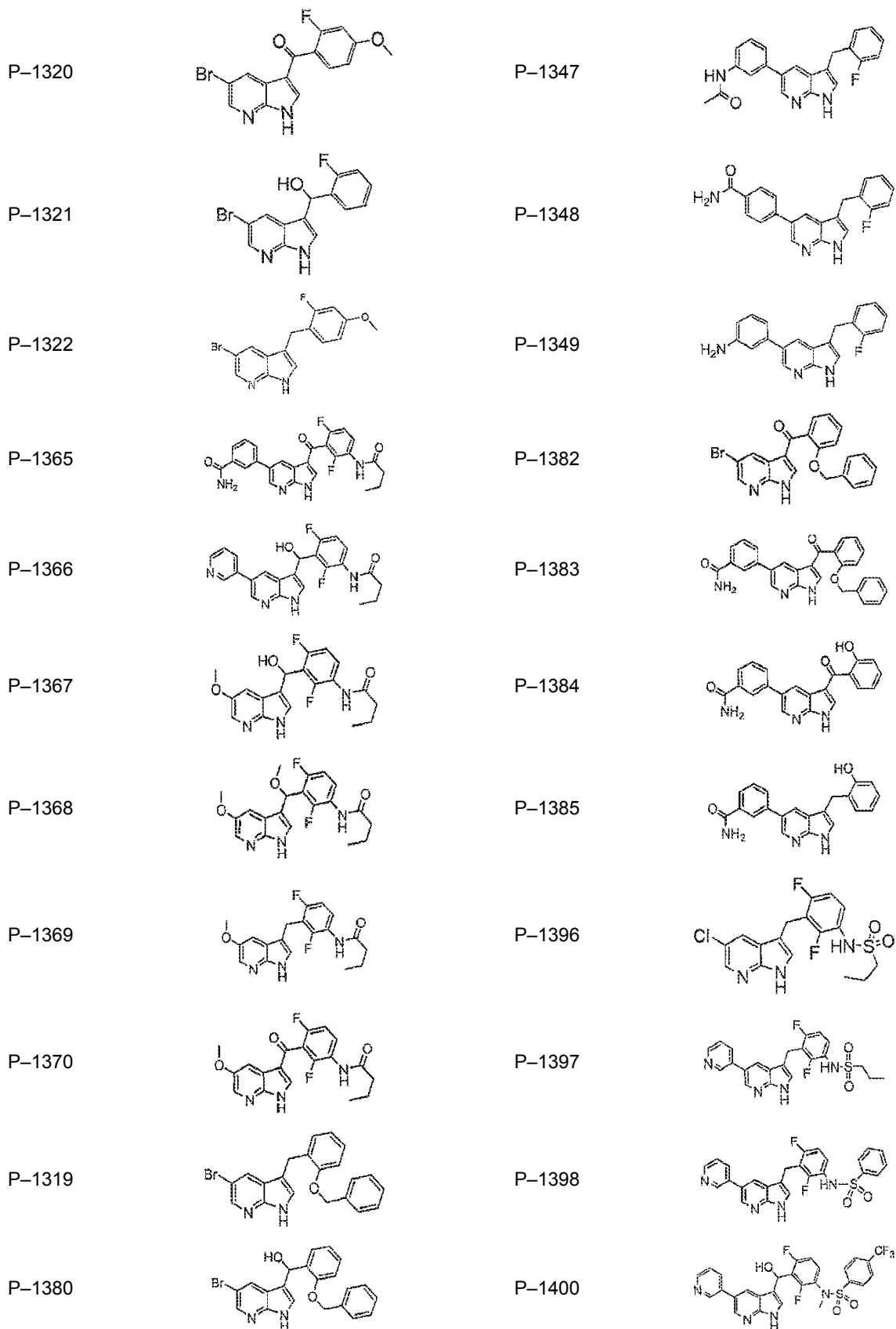
P-1281



(continuación)

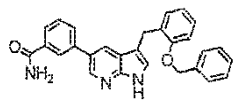


(continuación)

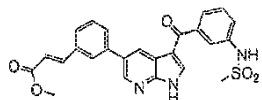


(continuación)

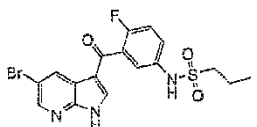
P-1381



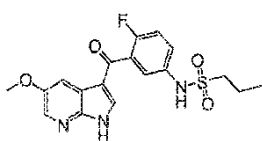
P-1404



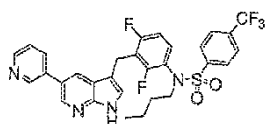
P-1431



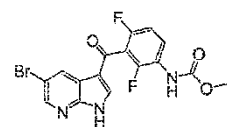
P-1433



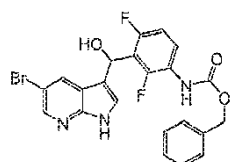
P-1444



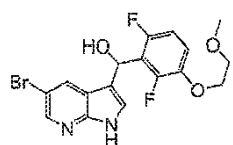
P-1448



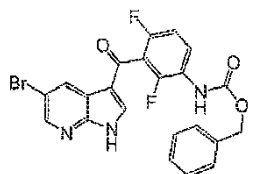
P-1451



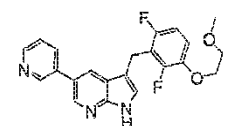
P-1452



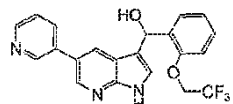
P-1457



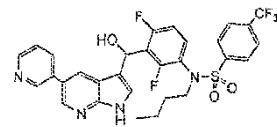
P-1458



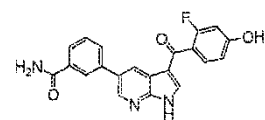
P-1507



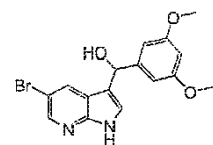
P-1401



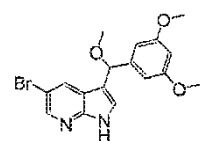
P-1459



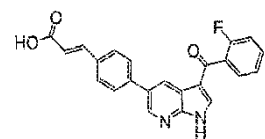
P-1460



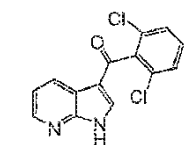
P-1461



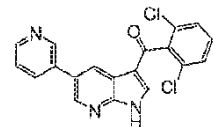
P-1473



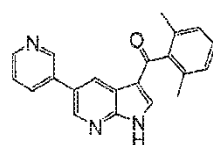
P-1476



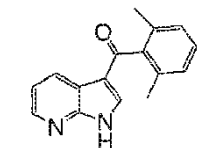
P-1479



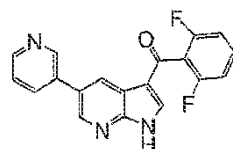
P-1480



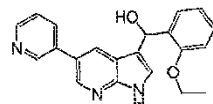
P-1484



P-1485

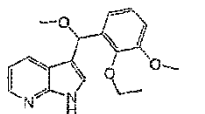


P-1533

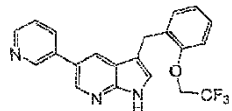


(continuación)

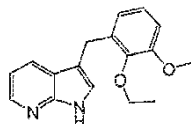
P-1508



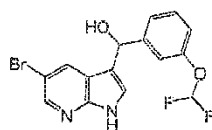
P-1509



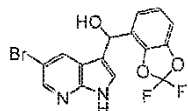
P-1510



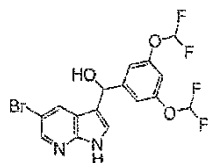
P-1511



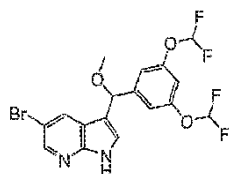
P-1512



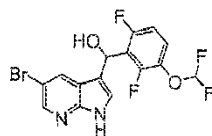
P-1517



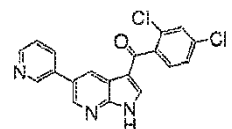
P-1518



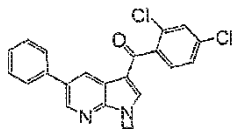
P-1525



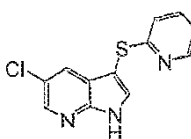
P-1556



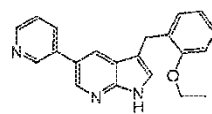
P-1557



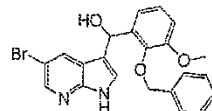
P-1560



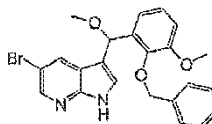
P-1535



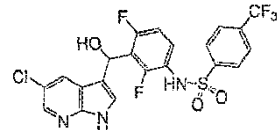
P-1536



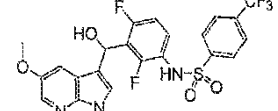
P-1537



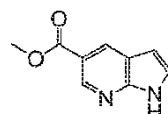
P-1539



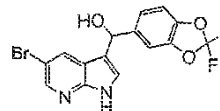
P-1540



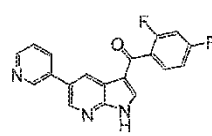
P-1543



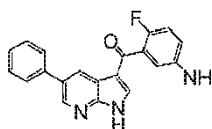
P-1550



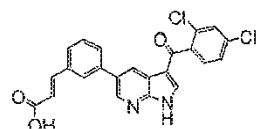
P-1555



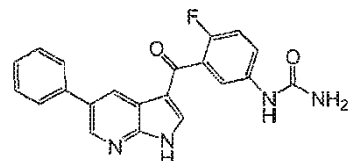
P-1577



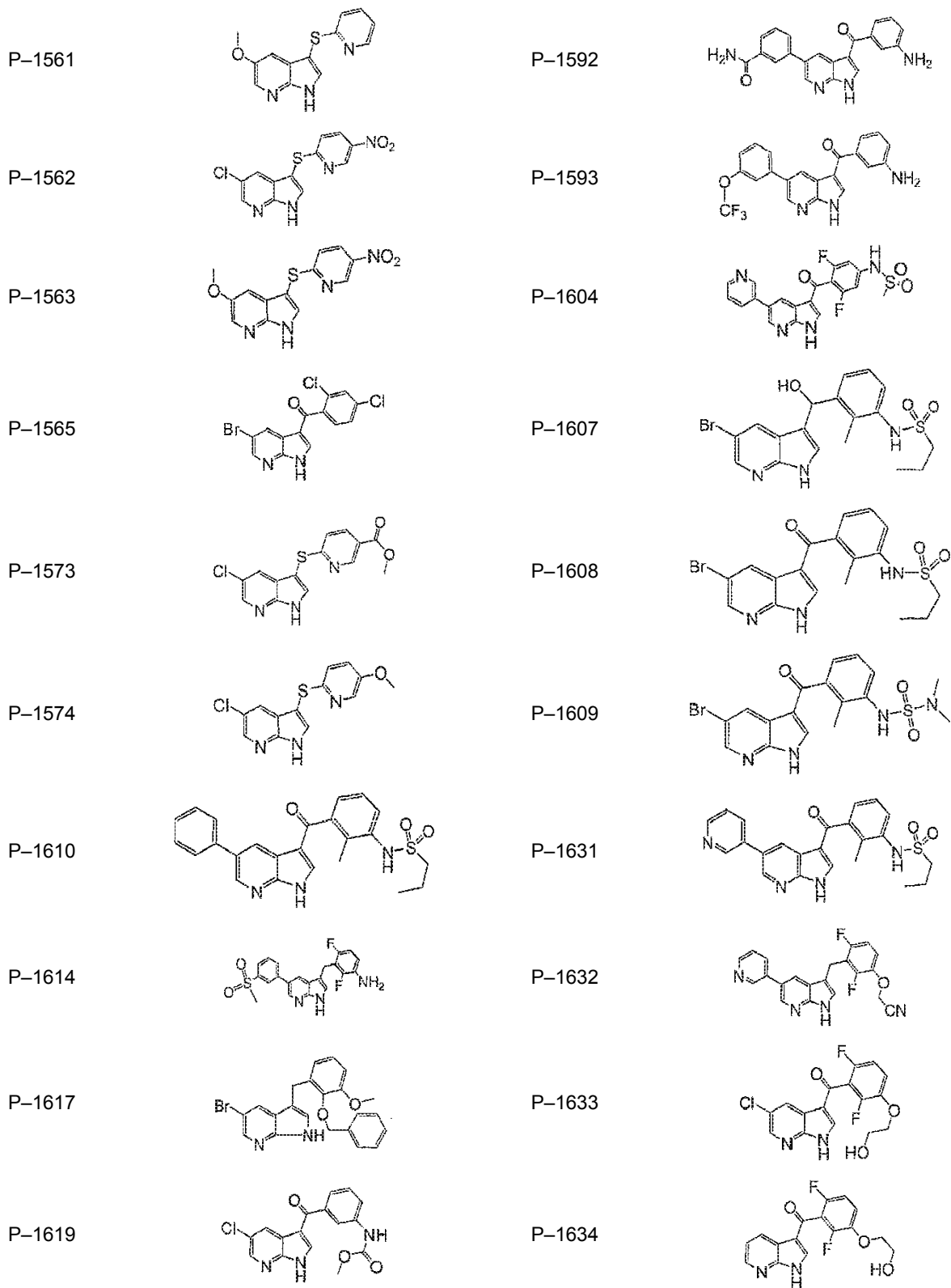
P-1585



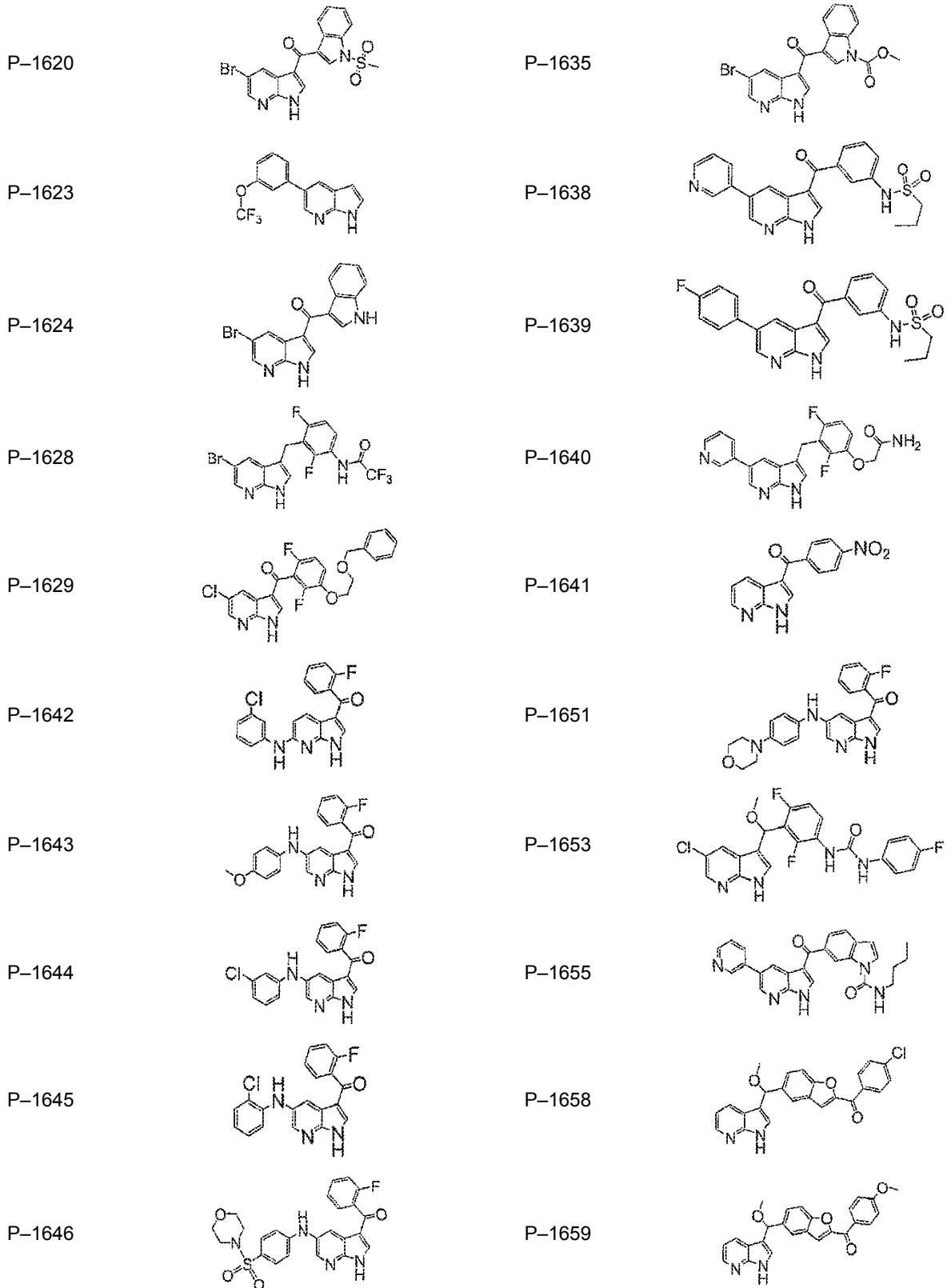
P-1588



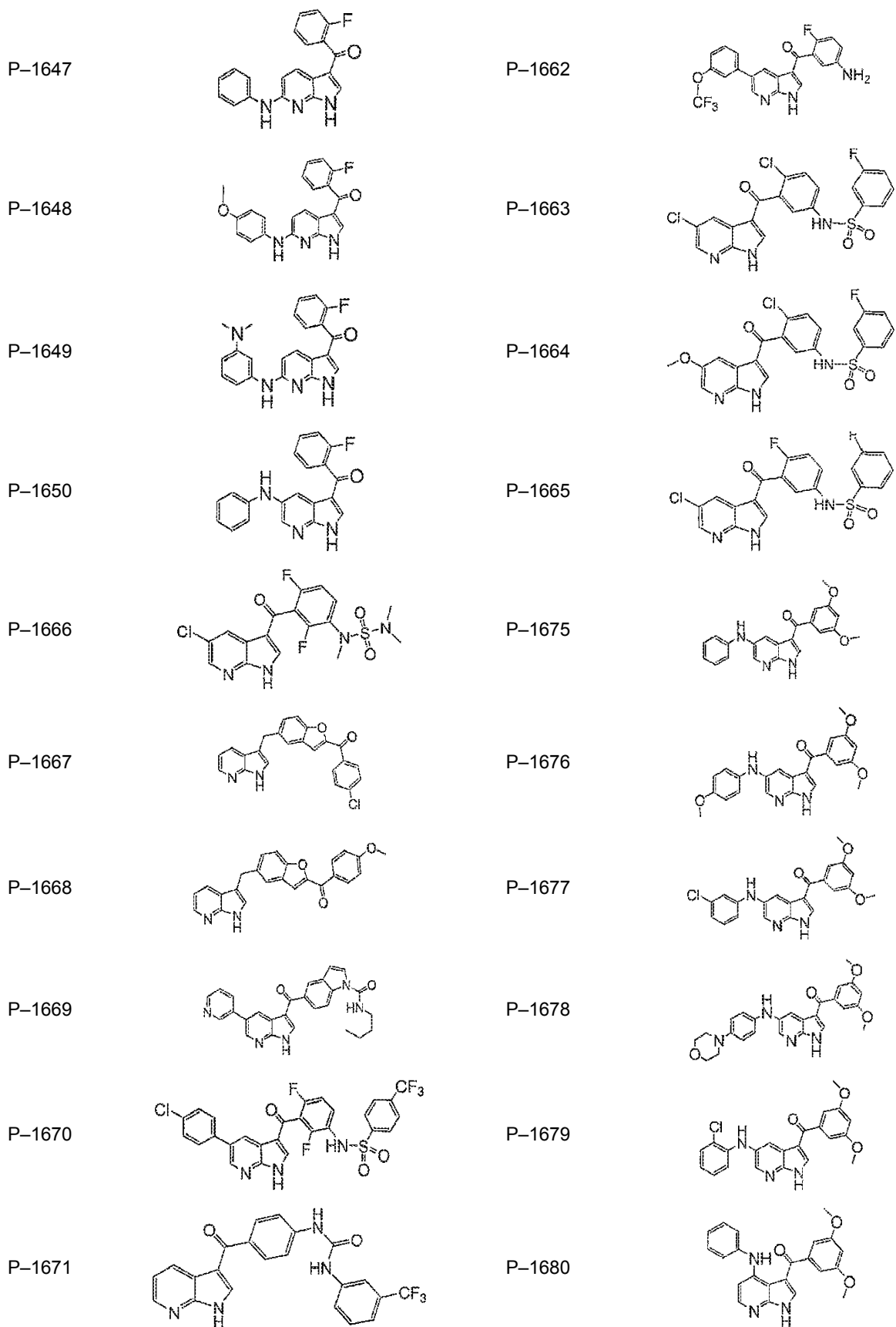
(continuación)



(continuación)

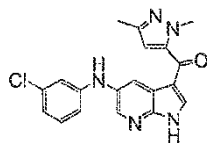


(continuación)

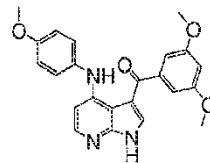


(continuación)

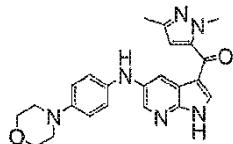
P-1672



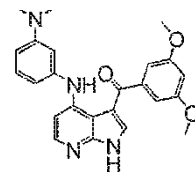
P-1681



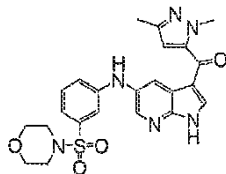
P-1673



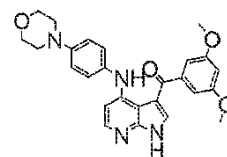
P-1682



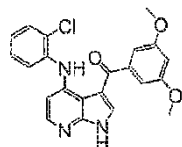
P-1674



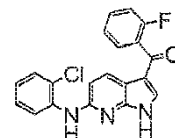
P-1683



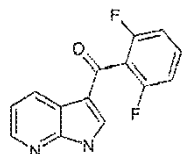
P-1684



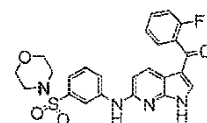
P-1694



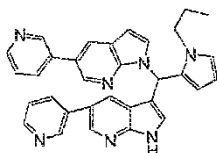
P-1685



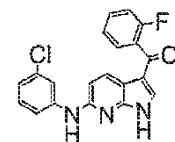
P-1695



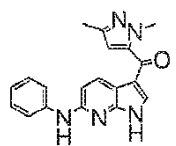
P-1686



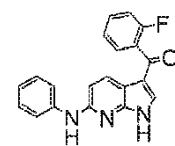
P-1696



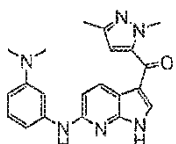
P-1688



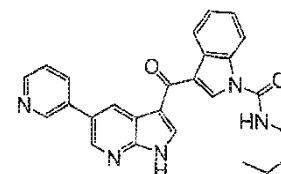
P-1697



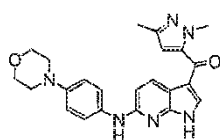
P-1689



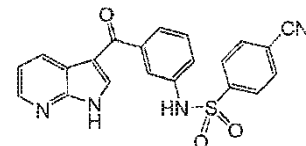
P-1699



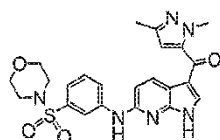
P-1690



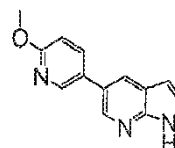
P-1701



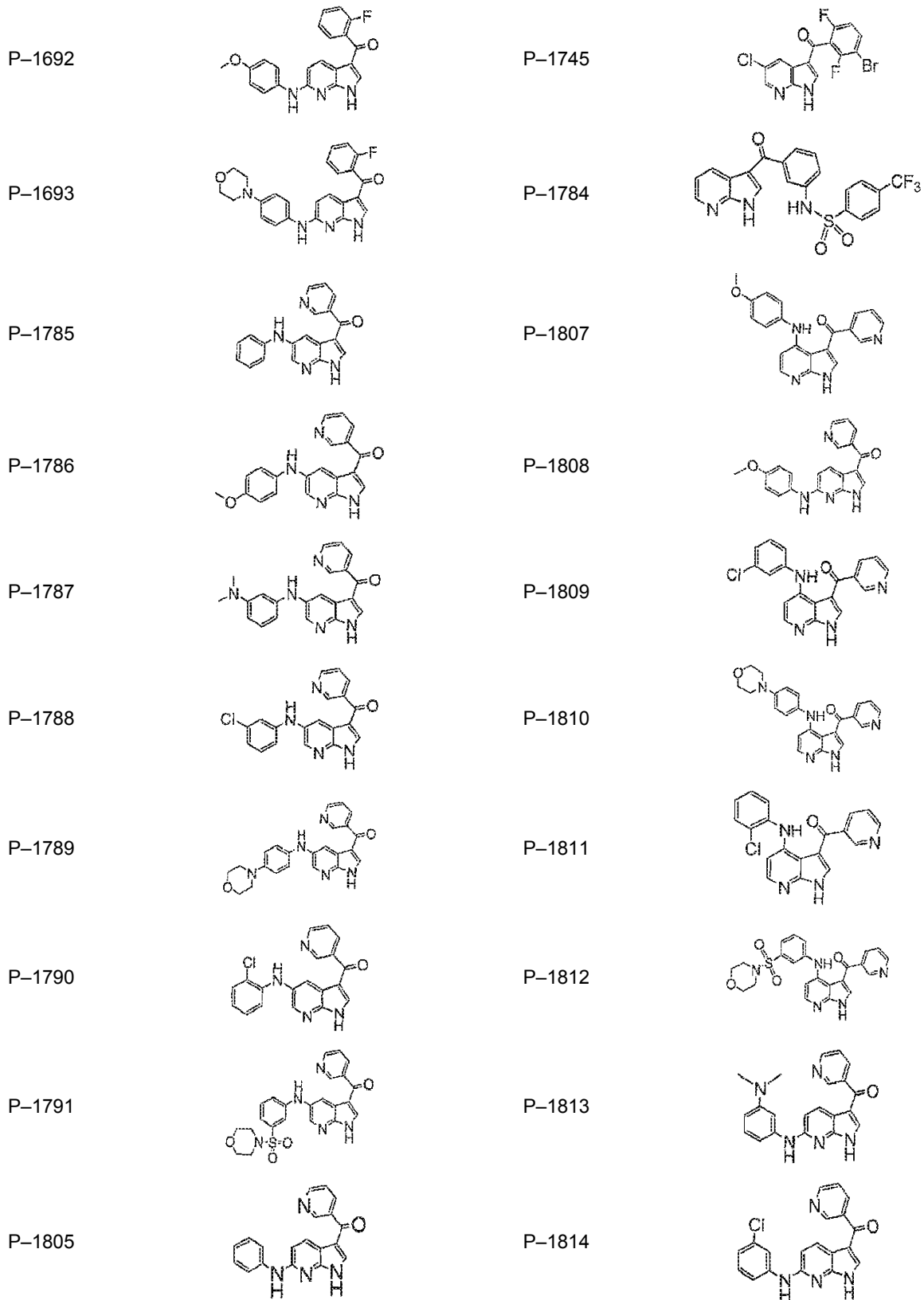
P-1691



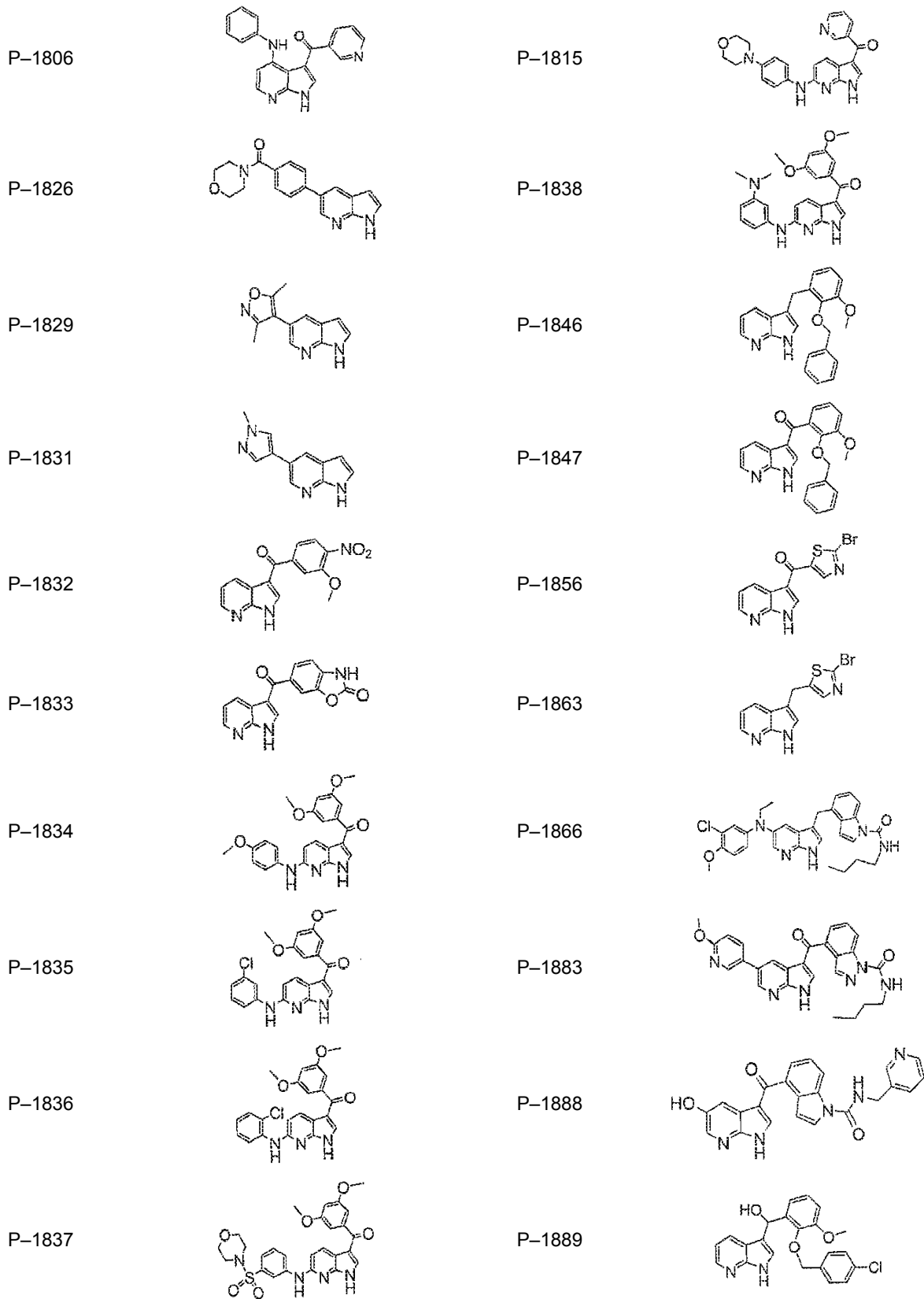
P-1743



(continuación)

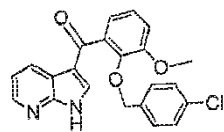


(continuación)

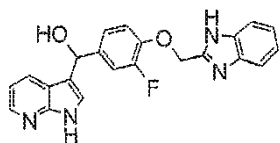


(continuación)

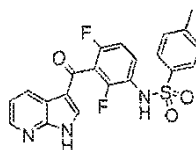
P-1890



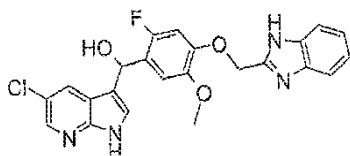
P-1898



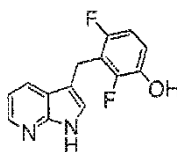
P-1936



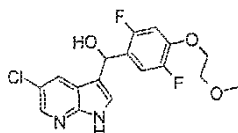
P-1971



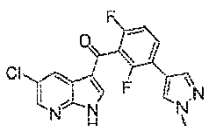
P-1981



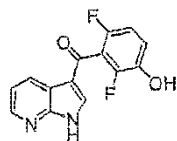
P-1985



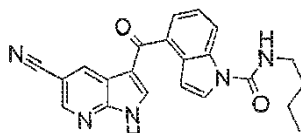
P-1995



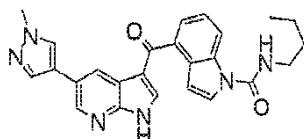
P-1999



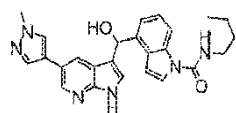
P-2001



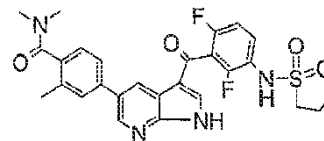
P-2027



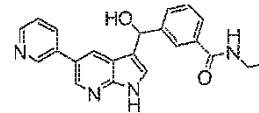
P-2028



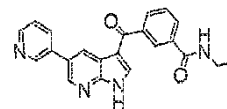
P-2007



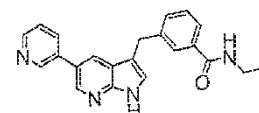
P-2008



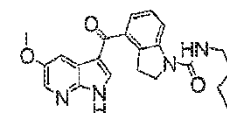
P-2009



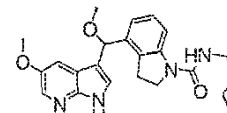
P-2010



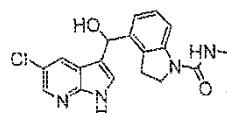
P-2017



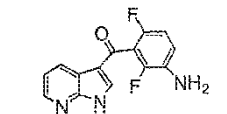
P-2018



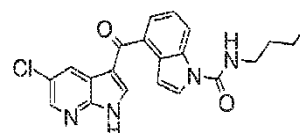
P-2019



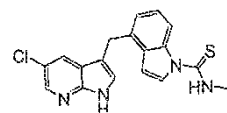
P-2021



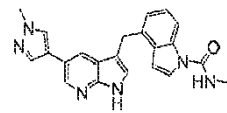
P-2023



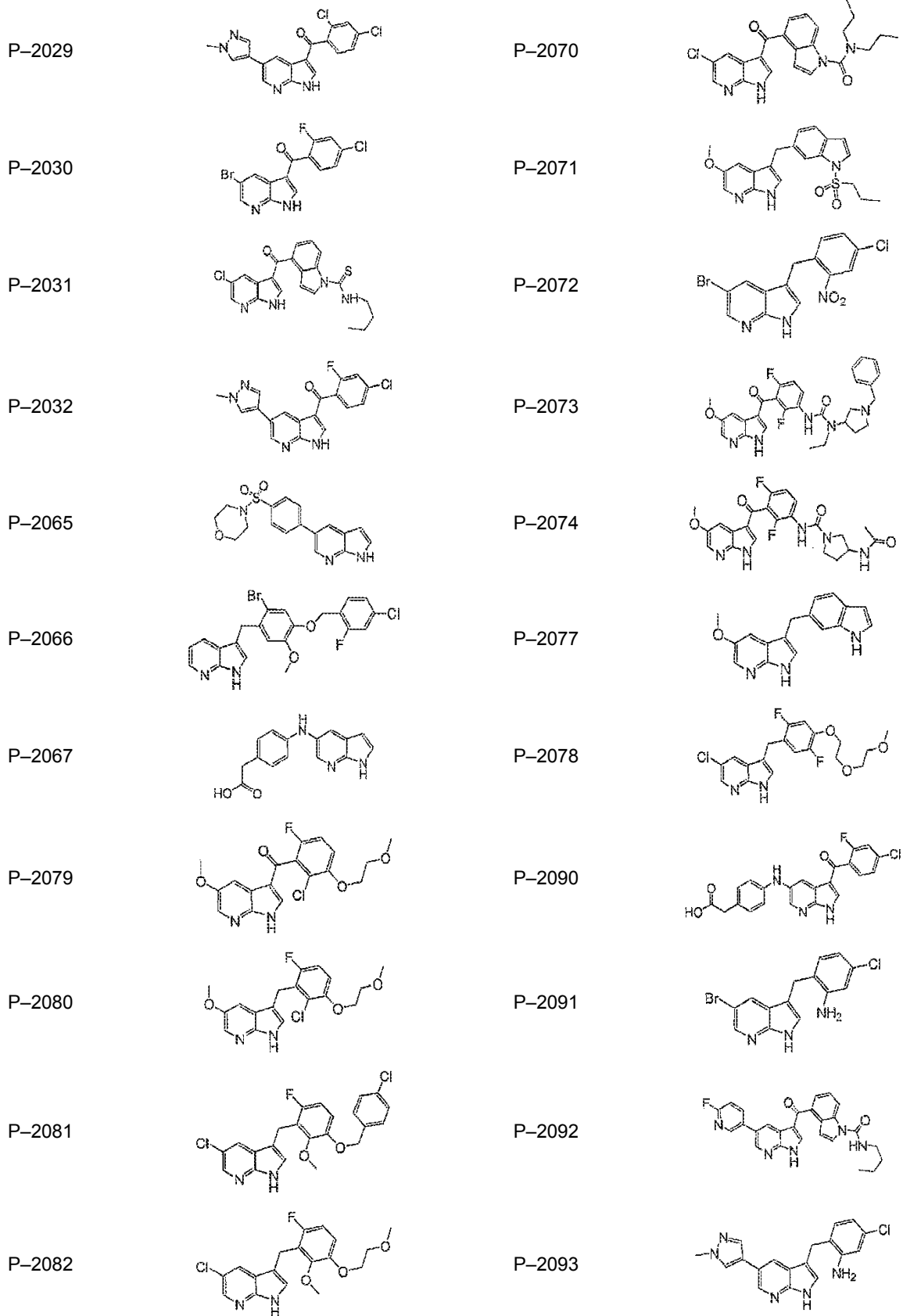
P-2068



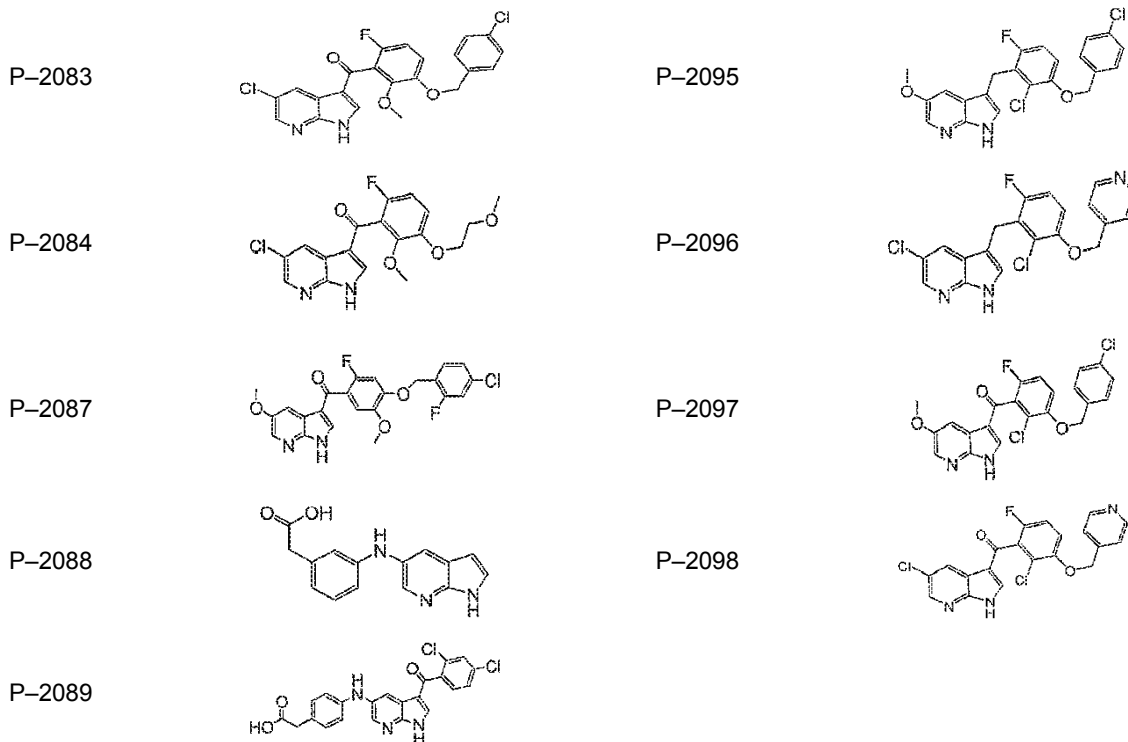
P-2069



(continuación)



(continuación)

**Ejemplo 75: Ensayos de actividad cinasa**

El efecto de potenciales moduladores de la actividad cinasa puede medirse en una variedad de ensayos distintos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden usarse los ensayos radiométrico directo, FRET indirecto o AlphaScreen para evaluar el nivel de fosforilación de un sustrato en presencia de compuestos de ensayo con el fin de determinar el efecto inhibitor del compuesto sobre la cinasa. Invitrogen (Carlsbad, CA) usa un ensayo a base de FRET para Btk, EGFR, EphB2, Flt3, Irak4, Kdr, MAP2K1, MAPKAPK2, PDGFRB, PKCtheta, Stk6 y Yes. Para estos ensayos, se examinaron compuestos de la invención por Invitrogen usando el ensayo de cinasa Z'-Lyte™.

Brevemente, el ensayo de cinasa de Invitrogen implica el uso de un sustrato peptídico específico optimizado para cada cinasa, que contiene un fluoróforo en cada extremo que constituye el par FRET. La sensibilidad del péptido a la escisión proteolítica depende de la fosforilación del péptido. El péptido no fosforilado es escindido por una proteasa, mientras que el péptido fosforilado por la cinasa no es escindido. La escisión del péptido altera la FRET entre los fluoróforos donador (cumarina) y aceptor (fluoresceína), dando como resultado un incremento en la relación de emisión del donador con la emisión del aceptor. La relación de emisión de la cumarina y la fluoresceína se usa para evaluar el progreso de la reacción. El grado de fosforilación se determina a partir de la relación de emisión, que es baja cuando la cinasa está activa (el péptido fosforilado no se escinde, el par FRET está conectado) o mayor para la cinasa inhibida (el péptido no fosforilado se escinde, el par FRET está separado). Por tanto, el ensayo implica una reacción de la cinasa en presencia de concentraciones variables de un compuesto dado, una reacción de desarrollo con proteasas específicas de sitio y la detección de la relación de emisión fluorescente de cumarina y fluoresceína. La relación de emisión como una función de la concentración de compuesto se usó para determinar el valor de CI_{50} . Se determinan las condiciones de reacción para cada cinasa para proporcionar tiempos de reacción, temperatura de incubación y concentraciones de cinasa y ATP óptimos. Las muestras de ensayo se preparan en tampón cinasa 1x (HEPES 50 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 50 mM, EGTA 5 mM, BRIJ-35 al 0,05 %) y el compuesto a la concentración deseada se prepara en DMSO de forma que el DMSO final está al 1 %. Los controles del ensayo incluyen 0 % de fosforilación, que no contiene nada de ATP, el control de 100 % de fosforilación, que consiste en un péptido fosforilado sintéticamente y el control de 0 % de inhibición, que contiene condiciones de cinasa activa sin compuesto. Normalmente, las placas de ensayo están preparadas para un volumen final de 10 μ l por muestra, añadiendo 2,5 μ l de compuesto a 4x la concentración deseada en DMSO al 4 % (la dilución seriada del compuesto proporciona una curva de concentración), 5 μ l de la cinasa deseada mezclada con sustrato peptídico Z'-LYTE™ (2x en tampón cinasa 2x, péptido final a 2 μ M), y 2,5 μ l de solución de ATP 4x. Todas las cinasas excepto MAP2K1 estaban a 10 μ M de ATP en la reacción de cinasa, mientras que MAP2K1 estaba a 100 μ M. Se mezclan las muestras y la reacción de cinasa se incuba 1 hora a temperatura ambiente, después de lo cual se añaden 5 μ l de solución de desarrollo y se mezcla. Tras incubar durante otra hora a temperatura ambiente, se añaden 5 μ l de reactivo de detención a cada muestra y se mezcla. Se miden las señales de fluorescencia para determinar la relación de emisión.

Se usó un ensayo AlphaScreen para examinar cinasa adicionales. El ensayo depende de forma similar de la

fosforilación de un sustrato peptídico. En este ensayo, un anticuerpo que reconoce sustrato fosforilado se une a una perla de aceptor. El sustrato peptídico está unido a biotina, que se une a una perla de donador que contiene estreptavidina. Por tanto, el sustrato fosforilado está unido a anticuerpo y estreptavidina, poniendo las perlas de donador y aceptor muy próximas cuando la cinasa no está inhibida. El donador produce oxígeno singlete que da como resultado la emisión desde el aceptor cuando están muy próximos. En cambio, cuando la cinasa está inhibida, las perlas de donador y aceptor no están asociadas y la emisión desde el aceptor se reduce. La señal de fluorescencia frente a la concentración de compuesto se usó para determinar los valores de Cl_{50} .

Ingeniería genética

Para algunos de los exámenes de cinasa, se requirió la preparación de la cinasa. Se modificaron genéticamente plásmidos que codifican una selección de enzimas cinasa usando procedimientos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) comunes. Se muestran para cada una las secuencias de ADN y secuencias de proteínas codificadas relevantes usadas en el ensayo (véase más adelante). Se compraron ADN complementarios clonados a partir de diversos tejidos humanos en Invitrogen y se usaron como sustratos en las reacciones de PCR. Se diseñaron cebadores de polinucleótidos sintéticos a medida específicos (Invitrogen, véase más adelante) para iniciar el producto de PCR y también para proporcionar los sitios de escisión por enzimas de restricción apropiados para la ligación con los plásmidos. En casos seleccionados, se usaron parejas de oligonucleótidos adicionales (véase más adelante) para introducir mutaciones en la secuencia codificante para alterar estas secuencias para activación por enzimas (BRAF), para retirar residuos Cys de superficie (FGFR1) problemáticos o para inactivar la capacidad de unir ATP (sustrato de MK1).

En el caso de KIT, toda la secuencia que codifica la enzima se fabricó a través de un procedimiento de síntesis de genes, usando oligonucleótidos sintéticos a medida que cubren toda la secuencia codificante (Invitrogen).

Los plásmidos usados para la ligación con los insertos codificantes de cinasa eran derivados de pET (Novagen) para expresión usando *E. coli* o pFastBac (Invitrogen) para expresión usando infección por baculovirus de cultivos de células de insectos. En cada uno de estos casos, la cinasa se modificó genéticamente para incluir un marcador de Histidina para la purificación usando cromatografía de afinidad de metal.

En algunos casos los plásmidos codificantes de cinasa se modificaron genéticamente como ARNm bicistrónico para coexpresar una segunda proteína que modifica la proteína cinasa durante su expresión en la célula huésped. En los casos de Abl, FGFR1, Flt1, Kdr, Kit, Met, Ret, y proteína tirosina fosfatasa 1B Src (PTP), se coexpresó para la desfosforilación de las fosfotirosinas. En el caso de ERK2, se coexpresó una forma activada de MEK1 (MEK1DD) para fosforilación y activación de la ERK2. En el caso de p38a, se coexpresó una forma activada de MEK6 (MKK6) para fosforilación y activación de la p38a. En el caso de BRAF, se coexpresó la chaperona CDC37 para un plegamiento más eficaz de la BRAF.

Se expresaron plásmidos que codifican proteínas sustrato de fosforilación como fusiones GST en N-terminal y fusiones de biotilación en C-terminal, usando vectores pGEX (Amersham) modificados para que incluyan secuencias que codifican un marcador de biotilación en C-terminal. Estos sustratos incluyen MEK, un sustrato para BRAF, y BAD, un sustrato para Pim1.

Expresión de proteínas en *E. coli* y purificación.

Para la expresión de proteínas, se transformaron plásmidos que contenían genes de interés en cepas BL21 (DE3) RIL o pLyS (Invitrogen) de *E. coli* y se pasaron los transformantes seleccionados para crecimiento en placas de agar con LB que contenían antibióticos apropiados. Se crecieron colonias individuales durante la noche a 37 °C en 200 ml de medio TB (Terrific broth). Se inocularon 16x1 l de medio TB recién preparado en matraces de 2,8 l con 10 ml de cultivo de una noche y se crecieron con agitación constante a 37 °C. Una vez que los cultivos alcanzaron una absorbancia de 1,0 a 600 nm, se añadió IPTG y se dejaron crecer los cultivos durante 12 a 18 h más a temperaturas que variaban entre 12-30 °C. Se recogieron las células por centrifugación y se congelaron los sedimentos a -80 °C hasta que estuvieron listos para la lisis.

Para la purificación de la proteína, se resuspendieron los sedimentos de células de *E. coli* congelados en tampón de lisis y se lisaron usando procedimientos mecánicos estándar. Las proteínas solubles se purificaron mediante marcadores de poli-Histidina usando purificación por afinidad de metales inmovilizados IMAC. En el caso de todas las cinasas aquí descritas todas se han purificado usando un procedimiento de purificación en 3 etapas usando IMAC, cromatografía de exclusión por tamaño y cromatografía de intercambio iónico. En la mayoría de los casos se retiró el marcado de poli-Histidina usando trombina (Calbiochem).

En algunos casos, el protocolo de purificación requirió modificaciones con el fin de estabilizar la proteína soluble durante la purificación y la concentración. En el caso de BRAF, se requirió $MgCl_2$ 5 mM a lo largo de la purificación. En el caso de Ret se requirió una combinación de ATP 1 mM y $MgCl_2$ 5 M durante la lisis celular y a lo largo de la purificación. En el caso de Zap70 se requirió un exceso de AMP-PCP de 5 M sobre la proteína, así como $MgCl_2$ 5 mM.

Sistema de vectores de expresión de baculovirus

Producción de virus:

La transfección de una monocapa de células de *Spodoptera frugiperda* (Sf9) se realizó usando un bÁcrido que contenía el gen de interés y reactivo de transfección Cellfectin (Invitrogen) en medio completo de Grace libre de suero y libre de antibiótico (Invitrogen). Después de una incubación de cinco horas, el medio de transfección se retiró y la monocapa se alimentó con medio de Grace que contenía FBS al 10 % y antibióticos. Después de una incubación de 72 a 96 h, se recogió el sobrenadante celular que contenía el virus. Se determinó entonces la valoración de la solución madre de virus usando un kit de valoración de baculovirus (BD). Después, se expandió la solución madre de virus usando cultivos de multiplicidad de infección baja (MDI de 0,1) y se recogieron 48 h después de la infección. Se determinó entonces la valoración de la solución madre de virus expandida para su uso en producción de proteínas recombinantes.

Producción de Proteínas:

El nivel de expresión de proteínas se optimizó variando el MDI (1-10) y el momento de la recogida (48-72 h). Las células Sf9 se adaptaron a medio libre de suero SF-900 II y se crecieron en suspensión en matraces de agitación. La suspensión de células se usó después para inocular un biorreactor Wave para producción a escala de 25 l. Las células se recogieron 48-72 h después de la infección y se almacenaron a -80 °C hasta que estuvieron listas para la lisis. Las proteínas se purificaron de forma similar a las expresadas en *E. coli*.

Ensayo de cinasa

Se realizaron ensayos AlphaScreen usando compuestos disueltos en DMSO a una concentración de 20 mM. Los compuestos se diluyeron de acuerdo con las concentraciones finales deseadas en cada pocillo de muestra, usando una dilución seriada 1:3 para un total de 8 puntos de concentración. Se prepararon las placas de forma que cada reacción de cinasa sea de 20 µl en tampón cinasa 1x, DMSO al 5 % y ATP 10 µM. La cinasa y las condiciones de ensayo (definidas más adelante) usadas para cada cinasa se muestran en la Tabla 3. Tras la incubación de la reacción de cinasa durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadieron 5 µl de perlas de donador en tampón de detención (EDTA 50 mM en tampón cinasa 1x), la muestra se mezcló y se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente antes de añadir 5 µl de perlas de aceptor en tampón de detención. Las muestras se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente y se leyó la señal por pocillo en un lector AlphaQuest. El sustrato fosforilado da como resultado la unión del anticuerpo y la asociación de las perlas de donador y aceptor, de forma que la señal se correlaciona con la actividad cinasa. La señal frente a la concentración de compuesto se usó para determinar los valores de CI_{50} .

30 Condiciones de ensayo A:

Tampón cinasa	HEPES 50 mM, pH 7,2, MgCl ₂ 5 mM, MnCl ₂ 5 mM, BSA al 0,2 %, NP-40 al 0,01 %
Sustrato	biotina-(E4Y)3 100 nM (Open Source Biotech, Inc.)
Perla de donador	perla recubierta con 1 µg/ml de estreptavidina (Perkin Elmer Life Science).
Perla de aceptor	perla recubierta con 1 µg/ml de PY20 (Perkin Elmer Life Science).

35 Condiciones de ensayo B:

Tampón cinasa	HEPES 50 mM, pH 7,0, NaCl 50 mM, MgCl ₂ 2 mM, MnCl ₂ 1 mM, DTT 1 mM, Tween 20 al 0,01 %
Sustrato	biotina-MEK1 100 nM (preparada como se ha descrito anteriormente).
Perla de donador	perla recubierta con 10 µg/ml de estreptavidina (Perkin Elmer Life Science).
Perla de aceptor	recubierta de 10 µg/ml de proteína A, unida a anticuerpo antifosfoMEK1/2 (CellSignal)

40 Condiciones de ensayo C:

Tampón cinasa	HEPES 8 mM pH 7,0, MgCl ₂ 4 mM, DTT 1 mM, Tween-20 al 0,01 %.
Sustrato	biotina-MBP 100 nM (Upstate Biotechnology, Waltham, MA).
Perla de donador	perla recubierta con 10 µg/ml de estreptavidina (Perkin Elmer LifeScience).
Perla de aceptor	recubierta con 10 µg/ml de proteína A, unida a anticuerpo antifosfoMBP (CellSignal)

45 Condiciones de ensayo D:

Tampón cinasa	MOPS 8 mM, pH 7,4, MgCl ₂ 2 mM, MnCl ₂ 8 mM, DTT 2 mM, Tween-20 al 0,01 %
Sustrato	biotina-(E4Y)10 30 nM (Upstate Biotechnology).

ES 2 565 992 T3

Perla de donador perla recubierta con 20 µg/ml de estreptavidina (Perkin Elmer LifeScience).
 Perla de aceptor perla recubierta con 20 µg/ml de anticuerpo PY20 (Perkin Elmer Life Science).

Condiciones de ensayo E:

5 Tampón cinasa HEPES 20 mM pH 7,0, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, Tween-20 al 0,01 %.
 Sustrato biotina-ATF2 30 nM (Upstate Biotechnology).
 Perla de donador perla recubierta con 10 µg/ml de estreptavidina (Perkin Elmer LifeScience).
 Perla de aceptor recubierta con 10 µg/ml de proteína A, unida a anticuerpo antifosfoATF2 (CellSignal)

Condiciones de ensayo F:

10 Tampón cinasa HEPES 8 mM pH 7,0, MgCl₂ 4 mM, DTT 1 mM, Tween-20 al 0,01 %.
 Sustrato biotina-BAD 100 nM (preparada como se ha descrito anteriormente).
 Perla de donador perla recubierta con 10 µg/ml de estreptavidina (Perkin Elmer LifeScience).
 Perla de aceptor recubierta con 10 µg/ml de proteína A, unida a anticuerpo antifosfoBAD (Ser112) (CellSignal)

Condiciones de ensayo G:

15 Tampón cinasa MOPS 25 mM, pH 7,1, MgCl₂ 0,1 mM, MnCl₂ 5 mM, BSA al 0,2 %, DTT 1 mM, Tween-20 al 0,01 %
 Sustrato biotina-(E4Y)3 100 nM (Open Source Biotech, Inc.)
 Perla de donador perla recubierta con 1 µg/ml de estreptavidina (Perkin Elmer LifeScience).
 Perla de aceptor perla recubierta con 1 µg/ml de PY20 (Perkin Elmer Life Science).

Tabla 3 Condiciones de reacción de cinasa (volumen de reacción de 20 µl) para exámenes de cinasas

Cinasa	Proveedor*	Número de plásmido	Huésped de expresión	Condiciones de ensayo
Abl		P1121	<i>E. coli</i>	A (1 ng de cinasa)
B-Raf	Upstate			B (0,1 ng de cinasa)
B-Raf V600E		P4254	Sf9	B (0,1 ng de cinasa)
c-Raf-1	Upstate			B (0,1 ng de cinasa)
Erk2		P4227	<i>E. coli</i>	C (4 ng de cinasa)
Fak		P1358	Sf9	A (0,1 ng de cinasa)
FGFR1		P1351	<i>E. coli</i>	A (0,1 ng de cinasa)
Flt1		P1826	<i>E. coli</i>	A (0,1 ng de cinasa)
Flt4	ProQinase			A (0,1 ng de cinasa)
Fms	Upstate			D (0,5 ng de cinasa)
Jnk1	Upstate			E (0,1 ng de cinasa)
Jnk2	Roche			E (0,05 ng de cinasa)
Jnk3	Upstate			E (0,1 ng de cinasa)
Kit		P1332	<i>E. coli</i>	A (0,1 ng de cinasa)
Met		P1818	<i>E. coli</i>	A (0,1 ng de cinasa)
p38		P4292	<i>E. coli</i>	E (6 ng de cinasa)
Pim1		P1215	<i>E. coli</i>	F (0,01 ng de cinasa)
Pyk2	Upstate			D (1 ng de cinasa)

(continuación)

Cinasa	Proveedor*	Número de plásmido	Huésped de expresión	Condiciones de ensayo
Ret		P1378	<i>E. coli</i>	A (0,01 ng de cinasa)
Src		P1144	<i>E. coli</i>	A (0,01 ng de cinasa)
Zap70		P1868	Sf9	G (0,1 ng de cinasa)

*Upstate = Upstate Biotechnology
Roche = Roche Protein Expression Group (Indianapolis IN)
ProQinase = ProQinase GmbH (Friburgo, Alemania)

- 5 Alternativamente el Kit se compró de Cell Signalling Technology. Los ensayos de Kit y Fms también se llevaron a cabo a ATP 100 mM, donde para el Fms el tampón 1x era MOPS 8 mM pH 7,0, MgCl₂ 0,2 mM, MnCl₂ 8 mM, DTT 2mM, NaCl 50 mM, BSA al 0,01 % y Tween-20 al 0,01 % y el tampón de detención era MOPS 8 mM, pH 7,0, EDTA 100 mM, BSA al 0,01 % y para Kit, se usó 1 ng de cinasa y el tampón 1x era MOPS 8 mM pH 7,0, MgCl₂ 1 mM, MnCl₂ 2 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,001 % y Tween-20 al 0,01 %, con sustrato de biotina-(E4Y)₁₀ 30 nM (Upstate Biotechnology) y las perlas estaban a 10 µg/ml en tampón de detención de MOPS 8 mM, pH 7,0, EDTA 0,100 mM, BSA al 0,3 %.
- 10 Los compuestos examinados por al menos uno de los procedimientos descritos anteriormente, o por procedimientos similares, que tengan un CI₅₀ de menos de 10 µM se muestran en las tablas 2a (Ab1), 2b (B-Raf), 2c (B-Raf V600E), 2d (Btk), 2e (c-Raf-1), 2f (EGFR), 2 g (EphB2), 2h (Erk2), 2i (Fak), 2j (FGFR1), 2k (Flt1), 2l (Flt3), 2m (Flt4), 2n (Fms), 2o (Irak4), 2p (Jnk1), 2q (Jnk2), 2r (Jnk3), 2s (Kdr), 2t (Kit), 2u (MAP2K1), 2v (MAPKAPK2), 2w (Met), 2x (p38), 2y (PDGFRB), 2z (Pim1), 2aa (PKC theta), 2bb (Pyk2), 2cc (Ret), 2dd (Src), 2ee (Stk6), y 2ff(Yes), 2gg (Zap70), 2hh (Akt3), 2ii (ALK), 2jj (Cdk2), 2kk (Csk), 2ll (EphA2), 2mm (EphB4), 2nn (Frk), 2oo (Gskβ), 2pp (Hck), 2qq (MAP4K4), 2rr (IGF1R), 2ss (IKK beta), 2tt (Itk), 2uu (Jak3), 2vv (MLK1), 2ww (TrkA), 2xx (PDGFRA), 2yy (Plk1), 2zz (Brk), 2ab (ROCK1), 2ac (Syk), 2ad (TEC), y 2ae (Tie2).

Tabla 2a. Compuestos con actividad hacia la cinasa Abl con CI₅₀ ≤ 10 µM.

Abl	P-0001, P-0002, P-0003, P-0005, P-0007, P-0010, P-0011, P-0012, P-0019, P-0025, P-0028, P-0032, P-0033, P-0040, P-0041, P-0045, P-0047, P-0048, P-0050, P-0054, P-0056, P-0058, P-0068, P-0072, P-0074, P-0090, P-0093, P-0134, P-0140, P-0142, P-0167, P-0169, P-0196, P-0218, P-0224, P-0244, P-0316, P-0320, P-0448, P-0453, P-0501, P-0521, P-0529, P-0550, P-0559, P-0562, P-0579, P-0594, P-0599, P-0604, P-0611, P-0623, P-0624, P-0645, P-0656, P-0671, P-0675, P-0691, P-0693, P-0708, P-0738, P-0751, P-0762, P-0781, P-0794, P-0800, P-0806, P-0885, P-1011, P-1012, P-1115, P-1127, P-1318, P-1336, P-1394, P-1426
-----	--

Tabla 2b. Compuestos con actividad hacia la cinasa B-Rafwith con CI₅₀ ≤ 10 µM.

B-Raf	P-0001, P-0002, P-0003, P-0004, P-0005, P-0006, P-0007, P-0008, P-0009, P-0010, P-0016, P-0019, P-0021, P-0024, P-0025, P-0026, P-0027, P-0032, P-0034, P-0035, P-0036, P-0037, P-0038, P-0041, P-0042, P-0045, P-0050, P-0052, P-0054, P-0055, P-0056, P-0059, P-0060, P-0065, P-0066, P-0067, P-0068, P-0078, P-0079, P-0082, P-0088, P-0090, P-0093, P-0095, P-0102, P-0112, P-0114, P-0122, P-0126, P-0140, P-0143, P-0162, P-0165, P-0166, P-0171, P-0178, P-0180, P-0184, P-0188, P-0192, P-0196, P-0200, P-0210, P-0228, P-0257, P-0262, P-0265, P-0269, P-0271, P-0284
-------	--

ES 2 565 992 T3

(continuación)

P-0293, P-0297, P-0302, P-0307, P-0310, P-0351, P-0356, P-0369, P-0382, P-0396, P-0414, P-0448, P-0486, P-0521, P-0550, P-0556, P-0559, P-0579, P-0594, P-0599, P-0604, P-0613, P-0636, P-0683, P-0685, P-0693, P-0697, P-0700, P-0716, P-0721, P-0728, P-0734, P-0744, P-0745, P-0746, P-0753, P-0763, P-0773, P-0774, P-0776, P-0778, P-0779, P-0794, P-0798, P-0805, P-0806, P-0807, P-0818, P-0837, P-0841, P-0842, P-0848, P-0850, P-0851, P-0853, P-0857, P-0860, P-0861, P-0863, P-0866, P-0867, P-0868, P-0874, P-0876, P-0877, P-0883, P-0885, P-0889, P-0894, P-0896, P-0897, P-0898, P-0902, P-0904, P-0907, P-0909, P-0910, P-0911, P-0912, P-0913, P-0919, P-0924, P-0928, P-0931, P-0932, P-0933, P-0937, P-0939, P-0941, P-0944, P-0946, P-0947, P-0952, P-0954, P-0955, P-0956, P-0958, P-0959, P-0973, P-0975, P-0978, P-0980, P-0983, P-0984, P-0987, P-0991, P-0997, P-0998, P-1003, P-1004, P-1006, P-1009, P-1013, P-1014, P-1020, P-1027, P-1028, P-1056, P-1076, P-1080, P-1110, P-1116, P-1243, P-1244, P-1246, P-1247, P-1249, P-1250, P-1251, P-1252, P-1253, P-1254, P-1255, P-1256, P-1257, P-1258, P-1259, P-1260, P-1261, P-1262, P-1263, P-1264, P-1265, P-1266, P-1267, P-1268, P-1269, P-1270, P-1279, P-1280, P-1281, P-1282, P-1288, P-1289, P-1317, P-1318, P-1336, P-1338, P-1341, P-1343, P-1346, P-1347, P-1348, P-1349, P-1365, P-1383, P-1384, P-1385, P-1386, P-1387, P-1388, P-1389, P-1390, P-1391, P-1395, P-1397, P-1419, P-1420, P-1429, P-1430, P-1431, P-1432, P-1433, P-1445, P-1446, P-1447, P-1451, P-1452, P-1453, P-1454, P-1455, P-1456, P-1457, P-1458, P-1459, P-1467, P-1469, P-1472, P-1473, P-1475, P-1477, P-1479, P-1480, P-1481, P-1485, P-1486, P-1526, P-1527, P-1528, P-1529, P-1532, P-1534, P-1539, P-1541, P-1542, P-1544, P-1546, P-1547, P-1548, P-1549, P-1552, P-1553, P-1554, P-1555, P-1556, P-1559, P-1566, P-1567, P-1568, P-1569, P-1570, P-1576, P-1577, P-1580, P-1581, P-1582, P-1583, P-1584, P-1585, P-1586, P-1589, P-1590, P-1591, P-1592, P-1593, P-1596, P-1597, P-1598, P-1599, P-1600, P-1602, P-1605, P-1608, P-1609, P-1610, P-1612, P-1613, P-1616, P-1621, P-1627, P-1630, P-1631, P-1636, P-1637, P-1638, P-1639, P-1656, P-1660, P-1663, P-1664, P-1665, P-1670, P-1671, P-1687, P-1700, P-1701, P-1702, P-1703, P-1704, P-1705, P-1706, P-1707, P-1708, P-1709, P-1710, P-1711, P-1712, P-1713, P-1714, P-1715, P-1716, P-1717, P-1718, P-1719, P-1720, P-1721, P-1722, P-1723, P-1724, P-1725, P-1726, P-1727, P-1728, P-1729, P-1730, P-1731, P-1732, P-1733, P-1734, P-1735, P-1736, P-1737, P-1738, P-1739, P-1740, P-1741, P-1742, P-1746, P-1747, P-1748, P-1749, P-1750, P-1751, P-1752, P-1753, P-1755, P-1756, P-1757, P-1758, P-1759, P-1760, P-1762, P-1763, P-1764, P-1765, P-1766, P-1767, P-1768, P-1769, P-1770, P-1771, P-1772, P-1773, P-1774, P-1775, P-1776, P-1777, P-1778, P-1779, P-1780,

ES 2 565 992 T3

(continuación)

	P-1781, P-1782, P-1783, P-1784, P-1798, P-1799, P-1800, P-1802, P-1804, P-1816, P-1817, P-1818, P-1819, P-1822, P-1823, P-1825, P-1827, P-1828, P-1839, P-1840, P-1841, P-1842, P-1864, P-1865, P-1871, P-1872, P-1873, P-1878, P-1879, P-1881, P-1882, P-1907, P-1912, P-1916, P-1980, P-1996, P-1997, P-1998, P-2005, P-2006, P-2007, P-2012, P-2013
--	--

Tabla 2c. Compuestos con actividad hacia la cinasa B-Raf V600E con $CI_{50} \leq 10 \mu M$.

B-Raf V600E	P-0001, P-0002, P-0003, P-0004, P-0005, P-0006, P-0007, P-0008, P-0009, P-0010, P-0011, P-0012, P-0013, P-0014, P-0015, P-0016, P-0017, P-0019, P-0021, P-0022, P-0024, P-0025, P-0026, P-0027, P-0028, P-0032, P-0033, P-0034, P-0035, P-0036, P-0037, P-0038, P-0039, P-0040, P-0041, P-0042, P-0043, P-0044, P-0045, P-0046, P-0047, P-0048, P-0049, P-0050, P-0051, P-0052, P-0053, P-0054, P-0055, P-0056, P-0059, P-0060, P-0062, P-0063, P-0066, P-0067, P-0068, P-0070, P-0071, P-0072, P-0073, P-0074, P-0075, P-0078, P-0079, P-0082, P-0085, P-0088, P-0089, P-0090, P-0092, P-0093, P-0095, P-0097, P-0099, P-0100, P-0102, P-0107, P-0108, P-0109, P-0110, P-0112, P-0114, P-0118, P-0119, P-0121, P-0122, P-0124, P-0126, P-0129, P-0134, P-0135, P-0137, P-0139, P-0140, P-0141, P-0146, P-0147, P-0148, P-0152, P-0153, P-0156, P-0160, P-0162, P-0165, P-0166, P-0170, P-0171, P-0174, P-0175, P-0178, P-0180, P-0181, P-0184, P-0185, P-0186, P-0187, P-0188, P-0191, P-0192, P-0196, P-0199, P-0200, P-0205, P-0208, P-0210, P-0211, P-0215, P-0228, P-0231, P-0237, P-0242, P-0243, P-0244, P-0246, P-0248, P-0252, P-0255, P-0257, P-0261, P-0262, P-0265, P-0269, P-0271, P-0274, P-0284, P-0287, P-0293, P-0295, P-0297, P-0302, P-0307, P-0308, P-0311, P-0318, P-0320, P-0325, P-0333, P-0344, P-0347, P-0351, P-0352, P-0355, P-0356, P-0358, P-0369, P-0373, P-0381, P-0382, P-0386, P-0388, P-0396, P-0409, P-0414, P-0418, P-0420, P-0421, P-0434, P-0441, P-0447, P-0448, P-0453, P-0472, P-0483, P-0486, P-0493, P-0515, P-0521, P-0535, P-0550, P-0552, P-0559, P-0573, P-0579, P-0592, P-0594, P-0599, P-0600, P-0603, P-0604, P-0613, P-0623, P-0624, P-0636, P-0638, P-0645, P-0646, P-0647, P-0651, P-0656, P-0668, P-0671, P-0679, P-0683, P-0685, P-0691, P-0693, P-0696, P-0698, P-0700, P-0710, P-0713, P-0716, P-0721, P-0728, P-0730, P-0734, P-0744, P-0745, P-0746, P-0751, P-0753, P-0762, P-0763, P-0771, P-0773, P-0774, P-0776, P-0777, P-0778, P-0779, P-0794, P-0798, P-0803, P-0805, P-0806, P-0807, P-0810, P-0811, P-0816, P-0818, P-0819, P-0833, P-0837, P-0841, P-0842, P-0848, P-0850, P-0851, P-0853, P-0857, P-0860, P-0861, P-0863, P-0866, P-0867, P-0868, P-0874, P-0876, P-0877,
--------------------	---

ES 2 565 992 T3

(continuación)

	<p>P-0885, P-0886, P-0889, P-0893, P-0894, P-0896, P-0897, P-0898, P-0902, P-0904, P-0905, P-0907, P-0910, P-0911, P-0912, P-0913, P-0919, P-0927, P-0928, P-0931, P-0933, P-0937, P-0939, P-0944, P-0946, P-0947, P-0950, P-0951, P-0952, P-0954, P-0955, P-0956, P-0957, P-0958, P-0959, P-0962, P-0964, P-0971, P-0976, P-0980, P-0981, P-0983, P-0984, P-0991, P-0997, P-0998, P-1000, P-1002, P-1003, P-1004, P-1006, P-1007, P-1008, P-1009, P-1010, P-1013, P-1014, P-1015, P-1016, P-1018, P-1020, P-1021, P-1022, P-1024, P-1025, P-1026, P-1028, P-1029, P-1030, P-1031, P-1035, P-1043, P-1049, P-1056, P-1061, P-1063, P-1064, P-1065, P-1067, P-1069, P-1070, P-1071, P-1074, P-1082, P-1085, P-1090, P-1091, P-1112, P-1113, P-1116, P-1117, P-1120, P-1123, P-1128, P-1131, P-1138, P-1139, P-1140, P-1160, P-1177, P-1179, P-1180, P-1181, P-1183, P-1187, P-1194, P-1195, P-1199, P-1243, P-1244, P-1246, P-1247, P-1249, P-1250, P-1251, P-1252, P-1253, P-1254, P-1255, P-1256, P-1257, P-1258, P-1259, P-1260, P-1261, P-1262, P-1263, P-1264, P-1265, P-1266, P-1267, P-1269, P-1270, P-1279, P-1280, P-1281, P-1282, P-1283, P-1288, P-1289, P-1316, P-1317, P-1318, P-1323, P-1329, P-1336, P-1341, P-1343, P-1345, P-1346, P-1347, P-1348, P-1349, P-1365, P-1366, P-1368, P-1369, P-1370, P-1381, P-1383, P-1384, P-1385, P-1386, P-1387, P-1388, P-1389, P-1390, P-1391, P-1392, P-1394, P-1395, P-1396, P-1397, P-1398, P-1399, P-1402, P-1403, P-1409, P-1411, P-1413, P-1414, P-1415, P-1416, P-1417, P-1418, P-1419, P-1420, P-1423, P-1425, P-1426, P-1429, P-1430, P-1431, P-1432, P-1433, P-1444, P-1445, P-1446, P-1447, P-1448, P-1449, P-1450, P-1451, P-1452, P-1453, P-1454, P-1455, P-1456, P-1457, P-1458, P-1459, P-1462, P-1465, P-1466, P-1467, P-1469, P-1470, P-1471, P-1472, P-1473, P-1474, P-1475, P-1477, P-1478, P-1479, P-1480, P-1481, P-1485, P-1486, P-1495, P-1505, P-1506, P-1516, P-1526, P-1527, P-1528, P-1529, P-1530, P-1531, P-1532, P-1534, P-1539, P-1540, P-1541, P-1542, P-1544, P-1545, P-1546, P-1547, P-1548, P-1549, P-1550, P-1552, P-1553, P-1554, P-1556, P-1558, P-1559, P-1561, P-1564, P-1566, P-1567, P-1568, P-1569, P-1570, P-1572, P-1575, P-1576, P-1577, P-1578, P-1579, P-1581, P-1582, P-1583, P-1584, P-1585, P-1586, P-1589, P-1590, P-1591, P-1592, P-1594, P-1596, P-1597, P-1598, P-1599, P-1600, P-1601, P-1602, P-1605, P-1606, P-1607, P-1608, P-1609, P-1610, P-1611, P-1612, P-1613, P-1614, P-1621, P-1627, P-1630, P-1631, P-1636, P-1637, P-1638, P-1639, P-1656, P-1660, P-1663, P-1664, P-1665, P-1666, P-1670, P-1671, P-1687, P-1698, P-1700, P-1701, P-1702, P-1703, P-1704, P-1705, P-1706, P-1707, P-1708, P-1709, P-1710, P-1711, P-1712, P-1713, P-1714, P-1715, P-1716, P-1717, P-1718, P-1719, P-1720, P-1721, P-1722, P-1723, P-1724, P-1725, P-1726, P-1727, P-1728, P-1729, P-1730, P-1731, P-1732,</p>
--	--

(continuación)

	<p>P-1733, P-1734, P-1735, P-1736, P-1737, P-1738, P-1739, P-1740, P-1741, P-1742, P-1746, P-1747, P-1748, P-1749, P-1750, P-1751, P-1752, P-1753, P-1755, P-1756, P-1757, P-1758, P-1759, P-1760, P-1762, P-1763, P-1764, P-1765, P-1766, P-1767, P-1768, P-1769, P-1770, P-1771, P-1772, P-1773, P-1774, P-1775, P-1776, P-1777, P-1778, P-1779, P-1780, P-1781, P-1782, P-1783, P-1784, P-1797, P-1798, P-1799, P-1800, P-1802, P-1804, P-1816, P-1817, P-1818, P-1819, P-1822, P-1823, P-1828, P-1839, P-1840, P-1841, P-1842, P-1843, P-1864, P-1865, P-1871, P-1872, P-1873, P-1878, P-1879, P-1881, P-1882, P-1907, P-1912, P-1916, P-1980, P-1996, P-1997, P-1998, P-2005, P-2006, P-2007, P-2012, P-2013</p>
--	---

Tabla 2d. Compuestos con actividad hacia la cinasa Btk con $CI_{50} \leq 10 \mu M$.

Btk:	<p>P-0005, P-0006, P-0007, P-0009, P-0010, P-0011, P-0012, P-0013, P-0014, P-0015, P-0016, P-0017, P-0019, P-0020, P-0021, P-0022, P-0024, P-0025, P-0026, P-0027, P-0028, P-0029, P-0031, P-0033, P-0040, P-0041, P-0042, P-0043, P-0044, P-0045, P-0046, P-0047, P-0048, P-0049, P-0050, P-0051, P-0452, P-0053, P-0054, P-0055, P-0059, P-0060, P-0061, P-0062, P-0063, P-0067, P-0068, P-0070, P-0072, P-0073, P-0074, P-0075, P-0079, P-0081, P-0082, P-0083, P-0085, P-0088, P-0089, P-0090, P-0093, P-0094, P-0097, P-0102, P-0107, P-0108, P-0109, P-0112, P-0113, P-0125, P-0134, P-0135, P-0138, P-0139, P-0145, P-0148, P-0152, P-0156, P-0166, P-0171, P-0217, P-0228, P-0257, P-0280, P-0297, P-0302, P-0304, P-0314, P-0321, P-0325, P-0351, P-0418, P-0429, P-0763, P-0806, P-0807, P-0885, P-0897, P-0991, P-0997, P-1020, P-1262, P-1266, P-1267, P-1269, P-1317, P-1336, P-1343, P-1346, P-1388, P-1390, P-1420, P-1426, P-1459, P-1473, P-1475, P-1479, P-1480, P-1481, P-1389, P-1485, P-1486</p>
------	---

Tabla 2e. Compuestos con actividad hacia la cinasa c-Raf con $CI_{50} \leq 10 \mu M$.

c-Raf-1:	<p>P-0001, P-0002, P-0004, P-0005, P-0006, P-0007, P-0008, P-0009, P-0010, P-0015, P-0016, P-0021, P-0024, P-0025, P-0026, P-0027, P-0032, P-0034, P-0035, P-0036, P-0037, P-0038, P-0042, P-0045, P-0052, P-0055, P-0066, P-0078, P-0079, P-0082, P-0088, P-0090, P-0102, P-0112, P-0114, P-0121, P-0122, P-0137, P-0156, P-0162, P-0165, P-0166, P-0170, P-0178, P-0180, P-0184, P-0188, P-0210, P-0228, P-0257, P-0262, P-0265, P-0269, P-0297, P-0302, P-0307, P-0356, P-0369, P-0382, P-0396, P-0418, P-0486, P-0521, P-0535, P-0542, P-0559, P-0604, P-0613, P-0636, P-0656, P-0685, P-0700, P-0716, P-0721, P-0728, P-0734, P-0744, P-0745, P-0746, P-0753, P-0763, P-0773, P-0774, P-0776, P-0778, P-0779, P-0794, P-0798, P-0805, P-0806,</p>
----------	--

(continuación)

	<p>P-0807, P-0811, P-0818, P-0837, P-0841, P-0842, P-0848, P-0850, P-0851, P-0853, P-0857, P-0860, P-0861, P-0863, P-0866, P-0867, P-0868, P-0874, P-0876, P-0877, P-0883, P-0885, P-0889, P-0890, P-0894, P-0896, P-0897, P-0898, P-0902, P-0904, P-0907, P-0909, P-0910, P-0911, P-0912, P-0913, P-0919, P-0924, P-0928, P-0931, P-0933, P-0937, P-0939, P-0941, P-0944, P-0946, P-0947, P-0950, P-0952, P-0954, P-0955, P-0956, P-0957, P-0958, P-0959, P-0964, P-0971, P-0973, P-0974, P-0975, P-0978, P-0983, P-0987, P-0991, P-0997, P-0998, P-1002, P-1003, P-1004, P-1006, P-1009, P-1013, P-1014, P-1015, P-1017, P-1020, P-1027, P-1028, P-1047, P-1056, P-1061, P-1063, P-1064, P-1065, P-1070, P-1071, P-1076, P-1077, P-1078, P-1079, P-1118, P-1122, P-1145, P-1243, P-1244, P-1246, P-1247, P-1249, P-1250, P-1251, P-1253, P-1254, P-1255, P-1256, P-1257, P-1258, P-1260, P-1261, P-1262, P-1265, P-1279, P-1283, P-1288, P-1289, P-1316, P-1317, P-1318, P-1336, P-1338, P-1365, P-1386, P-1387, P-1388, P-1389, P-1390, P-1391, P-1395, P-1396, P-1397, P-1398, P-1403, P-1413, P-1419, P-1431, P-1432, P-1433, P-1448, P-1451, P-1452, P-1453, P-1454, P-1455, P-1456, P-1458, P-1541, P-1542, P-1546, P-1547, P-1581, P-1583, P-1630, P-1671, P-1712, P-1713, P-1714, P-1733, P-1737, P-1738, P-1739, P-1740, P-1783, P-1839, P-1864, P-1871, P-1873, P-1878, P-1879, P-1881, P-1882</p>
--	---

Tabla 2f. Compuestos con actividad hacia la cinasa EGFR con $Cl_{50} \leq 10 \mu M$

EGFR:	P-0001, P-0002, P-0003, P-0004, P-0025, P-0095, P-0153, P-0877
-------	--

Tabla 2g. Compuestos con actividad hacia la cinasa EphB2 con $Cl_{50} \leq 10 \mu M$

EphB2:	<p>P-0001, P-0003, P-0005, P-0006, P-0007, P-0009, P-0010, P-0011, P-0012, P-0013, P-0014, P-0015, P-0016, P-0017, P-0019, P-0020, P-0021, P-0022, P-0025, P-0027, P-0028, P-0029, P-0032, P-0033, P-0034, P-0035, P-0036, P-0038, P-0040, P-0041, P-0042, P-0043, P-0044, P-0045, P-0048, P-0050, P-0052, P-0053, P-0055, P-0056, P-0059, P-0062, P-0067, P-0068, P-0070, P-0072, P-0074, P-0075, P-0078, P-0083, P-0088, P-0090, P-0093, P-0102, P-0107, P-0109, P-0114, P-0124, P-0125, P-0126, P-0128, P-0145, P-0188</p>
--------	---

5

Tabla 2h. Compuestos con actividad hacia la cinasa Erk2 con $Cl_{50} \leq 10 \mu M$

Erk2:	P-0031, P-0041, P-0058, P-0154, P-0550, P-0611, P-1336
-------	--

Tabla 2i. Compuestos con actividad hacia la cinasa Fak con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Fak:	P-0001, P-0002, P-0003, P-0004, P-0006, P-0007, P-0008, P-0009, P-0016, P-0018, P-0024, P-0025, P-0026, P-0027, P-0032, P-0034, P-0035, P-0036, P-0037, P-0045, P-0054, P-0055, P-0067, P-0078, P-0088, P-0102, P-0112, P-0114, P-0166, P-0196, P-0209, P-0210, P-0211, P-0224, P-0257, P-0269, P-0276, P-0293, P-0298, P-0302, P-0310, P-0333, P-0391, P-0396, P-0437, P-0486, P-0494, P-0501, P-0611, P-0668, P-0675, P-0685, P-0691, P-0700, P-0721, P-0774, P-0795, P-0797, P-0806, P-0811, P-0818, P-0837, P-0850, P-0851, P-0867, P-0885, P-0889, P-0910, P-0911, P-0933, P-0951, P-0955, P-0956, P-0986, P-0992, P-1002, P-1009, P-1013, P-1020, P-1054, P-1083, P-1114, P-1146, P-1190, P-1247, P-1249, P-1250, P-1253, P-1255, P-1256, P-1263, P-1264, P-1266, P-1267, P-1269, P-1279, P-1280, P-1281, P-1282, P-1288, P-1289, P-1316, P-1318, P-1321, P-1323, P-1329, P-1336, P-1341, P-1346, P-1347, P-1348, P-1349, P-1359, P-1365, P-1383, P-1384, P-1385, P-1387, P-1388, P-1389, P-1390, P-1391, P-1392, P-1394, P-1396, P-1397, P-1400, P-1401, P-1402, P-1403, P-1411, P-1431, P-1432, P-1433, P-1445, P-1446, P-1447, P-1449, P-1450, P-1451, P-1452, P-1453, P-1455, P-1456, P-1457, P-1458, P-1459, P-1473, P-1474, P-1475, P-1477, P-1478, P-1479, P-1480, P-1481, P-1482, P-1485, P-1486, P-1492, P-1495, P-1500, P-1502, P-1685
------	--

Tabla 2j. Compuestos con actividad hacia la cinasa FGFR con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

FGFR:	P-0001, P-0002, P-0003, P-0004, P-0005, P-0006, P-0007, P-0008, P-0009, P-0010, P-0011, P-0012, P-0013, P-0015, P-0016, P-0017, P-0019, P-0020, P-0021, P-0024, P-0025, P-0026, P-0027, P-0028, P-0029, P-0032, P-0033, P-0034, P-0035, P-0036, P-0037, P-0038, P-0039, P-0040, P-0041, P-0042, P-0043, P-0045, P-0050, P-0052, P-0054, P-0055, P-0056, P-0058, P-0059, P-0066, P-0067, P-0068, P-0072, P-0073, P-0078, P-0079, P-0082, P-0088, P-0089, P-0090, P-0093, P-0096, P-0097, P-0099, P-0101, P-0102, P-0103, P-0112, P-0114, P-0119, P-0121, P-0129, P-0132, P-0134, P-0137, P-0140, P-0142, P-0149, P-0150, P-0152, P-0156, P-0158, P-0165, P-0166, P-0167, P-0168, P-0170, P-0171, P-0175, P-0178, P-0180, P-0184, P-0189, P-0192, P-0196, P-0198, P-0204, P-0205, P-0206, P-0210, P-0211, P-0215, P-0217, P-0218, P-0219, P-0220, P-0227, P-0228, P-0232, P-0233, P-0239, P-0242, P-0244, P-0246, P-0248, P-0257, P-0262, P-0265, P-0267, P-0269, P-0271, P-0274, P-0284, P-0287, P-0289, P-0293, P-0294, P-0297, P-0298, P-0302, P-0304, P-0308, P-0309, P-0316, P-0320, P-0321, P-0325, P-0326, P-0329, P-0335, P-0339, P-0341, P-0344, P-0346, P-0351, P-0363, P-0368, P-0369, P-0371, P-0373, P-0374, P-0379, P-0383, P-0385, P-0391, P-0392, P-0396, P-0400, P-0404, P-0409, P-0411, P-0418, P-0420, P-0421,
-------	--

ES 2 565 992 T3

(continuación)

<p>P-0424, P-0426, P-0442, P-0447, P-0448, P-0452, P-0453, P-0459, P-0473, P-0474, P-0479, P-0483, P-0486, P-0489, P-0493, P-0495, P-0501, P-0507, P-0510, P-0515, P-0520, P-0521, P-0535, P-0550, P-0556, P-0559, P-0561, P-0562, P-0563, P-0575, P-0579, P-0594, P-0599, P-0611, P-0613, P-0615, P-0623, P-0624, P-0632, P-0636, P-0640, P-0645, P-0647, P-0656, P-0658, P-0668, P-0671, P-0679, P-0683, P-0685, P-0691, P-0693, P-0697, P-0698, P-0699, P-0700, P-0708, P-0710, P-0721, P-0728, P-0730, P-0734, P-0737, P-0744, P-0745, P-0746, P-0749, P-0751, P-0753, P-0763, P-0771, P-0773, P-0774, P-0776, P-0798, P-0805, P-0806, P-0807, P-0811, P-0818, P-0819, P-0826, P-0828, P-0835, P-0837, P-0841, P-0848, P-0850, P-0851, P-0853, P-0854, P-0857, P-0860, P-0865, P-0867, P-0868, P-0874, P-0876, P-0877, P-0885, P-0889, P-0894, P-0896, P-0897, P-0898, P-0902, P-0904, P-0907, P-0910, P-0911, P-0912, P-0913, P-0919, P-0927, P-0933, P-0935, P-0937, P-0944, P-0947, P-0950, P-0951, P-0952, P-0954, P-0955, P-0956, P-0958, P-0964, P-0974, P-0976, P-0977, P-0979, P-0983, P-0991, P-0997, P-1002, P-1004, P-1008, P-1009, P-1015, P-1017, P-1018, P-1020, P-1021, P-1027, P-1066, P-1074, P-1078, P-1110, P-1111, P-1116, P-1120, P-1123, P-1125, P-1142, P-1181, P-1182, P-1188, P-1194, P-1246, P-1249, P-1250, P-1251, P-1252, P-1253, P-1254, P-1255, P-1256, P-1257, P-1258, P-1259, P-1260, P-1261, P-1262, P-1263, P-1264, P-1265, P-1266, P-1267, P-1269, P-1270, P-1272, P-1273, P-1274, P-1279, P-1280, P-1281, P-1282, P-1283, P-1287, P-1288, P-1289, P-1316, P-1317, P-1318, P-1321, P-1322, P-1323, P-1325, P-1326, P-1327, P-1328, P-1329, P-1330, P-1331, P-1332, P-1333, P-1334, P-1335, P-1336, P-1337, P-1338, P-1339, P-1340, P-1341, P-1342, P-1343, P-1344, P-1345, P-1346, P-1347, P-1348, P-1349, P-1365, P-1366, P-1367, P-1369, P-1377, P-1380, P-1381, P-1382, P-1383, P-1384, P-1385, P-1386, P-1387, P-1388, P-1389, P-1390, P-1391, P-1392, P-1393, P-1394, P-1395, P-1396, P-1397, P-1398, P-1399, P-1402, P-1403, P-1404, P-1406, P-1407, P-1409, P-1411, P-1415, P-1416, P-1418, P-1419, P-1420, P-1423, P-1424, P-1426, P-1428, P-1429, P-1430, P-1431, P-1433, P-1445, P-1446, P-1447, P-1448, P-1451, P-1452, P-1453, P-1454, P-1455, P-1456, P-1458, P-1459, P-1460, P-1461, P-1463, P-1464, P-1465, P-1467, P-1468, P-1469, P-1472, P-1473, P-1474, P-1475, P-1476, P-1477, P-1478, P-1479, P-1480, P-1481, P-1482, P-1485, P-1486, P-1512, P-1516, P-1522, P-1524, P-1525, P-1526, P-1527, P-1528, P-1529, P-1530, P-1534, P-1538, P-1539, P-1542, P-1545, P-1546, P-1547, P-1548, P-1549, P-1550, P-1554, P-1555, P-1556, P-1561, P-1564, P-1577, P-1581, P-1582, P-1583, P-1584, P-1585, P-1589, P-1591, P-1592, P-1593, P-1595, P-1597, P-1603, P-1605, P-1608, P-1609, P-1610, P-1614, P-1621, P-1622, P-1624, P-1625, P-1685</p>

Tabla 2k. Compuestos con actividad hacia la cinasa Flt1 con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Flt1:	<p>P-0001, P-0002, P-0003, P-0004, P-0005, P-0008, P-0009, P-0011, P-0012, P-0013, P-0016, P-0017, P-0018, P-0019, P-0020, P-0021, P-0024, P-0026, P-0027, P-0032, P-0033, P-0034, P-0036, P-0037, P-0038, P-0039, P-0041, P-0054, P-0055, P-0056, P-0067, P-0068, P-0072, P-0078, P-0082, P-0088, P-0090, P-0091, P-0101, P-0103, P-0112, P-0114, P-0127, P-0134, P-0150, P-0154, P-0166, P-0177, P-0180, P-0184, P-0194, P-0196, P-0206, P-0211, P-0214, P-0224, P-0244, P-0269, P-0274, P-0278, P-0287, P-0298, P-0302, P-0315, P-0320, P-0325, P-0326, P-0337, P-0371, P-0373, P-0383, P-0404, P-0409, P-0421, P-0448, P-0455, P-0461, P-0470, P-0477, P-0483, P-0486, P-0491, P-0514, P-0515, P-0521, P-0550, P-0559, P-0579, P-0603, P-0624, P-0629, P-0632, P-0636, P-0640, P-0656, P-0668, P-0679, P-0683, P-0685, P-0691, P-0700, P-0708, P-0721, P-0733, P-0737, P-0749, P-0751, P-0757, P-0768, P-0771, P-0773, P-0774, P-0777, P-0805, P-0866, P-0868, P-0951, P-0958, P-0962, P-1002, P-1008, P-1010, P-1018, P-1021, P-1027, P-1082, P-1110, P-1112, P-1147, P-1160, P-1181, P-1194, P-1246, P-1247, P-1250, P-1251, P-1255, P-1256, P-1259, P-1260, P-1261, P-1262, P-1266, P-1269, P-1279, P-1289, P-1317, P-1318, P-1365, P-1366, P-1370, P-1372, P-1373, P-1383, P-1393, P-1395, P-1403, P-1404, P-1406, P-1411, P-1415, P-1416, P-1417, P-1418, P-1420, P-1422, P-1423, P-1424, P-1425, P-1426, P-1427, P-1428, P-1429, P-1430, P-1431, P-1432, P-1433, P-1445, P-1446, P-1447, P-1457, P-1460, P-1461, P-1462, P-1463, P-1464, P-1465, P-1467, P-1468, P-1469, P-1472, P-1475, P-1486, P-1491, P-1492, P-1495, P-1497, P-1499, P-1502, P-1505, P-1523, P-1526, P-1527, P-1528, P-1529, P-1530, P-1531, P-1532, P-1533, P-1534, P-1541, P-1542, P-1544, P-1546, P-1547, P-1548, P-1549, P-1552, P-1553, P-1554, P-1556, P-1557, P-1559, P-1564, P-1566, P-1567, P-1569, P-1570, P-1571, P-1572, P-1575, P-1576, P-1577, P-1580, P-1581, P-1582, P-1583, P-1584, P-1585, P-1586, P-1587, P-1589, P-1590, P-1591, P-1592, P-1593, P-1594, P-1595, P-1596, P-1597, P-1598, P-1599, P-1600; P-1601, P-1602, P-1603, P-1605, P-1606, P-1608, P-1609, P-1610, P-1612, P-1613, P-1614, P-1615, P-1618, P-1619, P-1621, P-1622, P-1624, P-1625, P-1686</p>
-------	---

Tabla 2l. Compuestos con actividad hacia la cinasa Flt3 con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Flt3:	<p>P-0088, P-0262, P-0409, P-0636, P-0806, P-1244, P-1280, P-1318, P-1336, P-1394, P-1426</p>
-------	---

ES 2 565 992 T3

Tabla 2m. Compuestos con actividad hacia la cinasa Flt4 con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Flt4:	P-0001, P-0003, P-0005, P-0011, P-0012, P-0019, P-0024, P-0029, P-0032, P-0039, P-0040, P-0041, P-0090, P-0093, P-0097, P-0117, P-0142, P-0167, P-0190, P-0196, P-0204, P-0205, P-0206, P-0211, P-0215, P-0218, P-0224, P-0265, P-0316, P-0325, P-0335, P-0352, P-0418, P-0448, P-0452, P-0453, P-0495, P-0521, P-0544, P-0550, P-0559, P-0579, P-0594, P-0599, P-0617, P-0624, P-0632, P-0645, P-0656, P-0668, P-0679, P-0691, P-0703, P-0708, P-0737, P-0738, P-0751, P-0762, P-0771, P-0813
-------	---

Tabla 2n. Compuestos con actividad hacia la cinasa Fms con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Fms:	P-0001, P-0002, P-0003, P-0004, P-0005, P-0006, P-0007, P-0008, P-0009, P-0010, P-0012, P-0016, P-0019, P-0020, P-0021, P-0025, P-0026, P-0027, P-0032, P-0033, P-0034, P-0035, P-0036, P-0037, P-0038, P-0042, P-0045, P-0048, P-0054, P-0067, P-0068, P-0072, P-0078, P-0079, P-0082, P-0088, P-0090, P-0093, P-0101, P-0102, P-0103, P-0112, P-0114, P-0121, P-0129, P-0134, P-0145, P-0152, P-0166, P-0170, P-0175, P-0180, P-0184, P-0189, P-0196, P-0210, P-0211, P-0228, P-0233, P-0237, P-0239, P-0244, P-0257, P-0262, P-0269, P-0274, P-0284, P-0287, P-0291, P-0293, P-0297, P-0298, P-0302, P-0317, P-0325, P-0327, P-0333, P-0351, P-0369, P-0373, P-0383, P-0391, P-0396, P-0409, P-0418, P-0420, P-0421, P-0461, P-0483, P-0486, P-0491, P-0501, P-0515, P-0535, P-0559, P-0563, P-0613, P-0636, P-0656, P-0685, P-0721, P-0733, P-0753, P-0763, P-0771, P-0773, P-0774, P-0778, P-0798, P-0805, P-0806, P-0807, P-0811, P-0818, P-0835, P-0837, P-0848, P-0850, P-0851, P-0853, P-0854, P-0857, P-0867, P-0874, P-0876, P-0883, P-0885, P-0898, P-0911, P-0913, P-0919, P-0927, P-0931, P-0933, P-0952, P-0954, P-0955, P-0956, P-0958, P-1002, P-1008, P-1009, P-1013, P-1110, P-1112, P-1124, P-1194, P-1246, P-1247, P-1249, P-1250, P-1251, P-1252, P-1253, P-1255, P-1259, P-1260, P-1262, P-1263, P-1264, P-1265, P-1266, P-1267, P-1269, P-1279, P-1280, P-1281, P-1282, P-1289, P-1316, P-1317, P-1318, P-1321, P-1323, P-1324, P-1325, P-1326, P-1327, P-1328, P-1329, P-1330, P-1331, P-1332, P-1333, P-1334, P-1335, P-1336, P-1337, P-1338, P-1339, P-1340, P-1341, P-1342, P-1343, P-1344, P-1346, P-1365, P-1366, P-1368, P-1369, P-1370, P-1372, P-1376, P-1380, P-1381, P-1384, P-1385, P-1386, P-1387, P-1388, P-1389, P-1390, P-1391, P-1392, P-1393, P-1394, P-1395, P-1397, P-1399, P-1400, P-1402, P-1403, P-1404, P-1405, P-1406, P-1409, P-1410, P-1411, P-1415, P-1416, P-1419, P-1420, P-1421, P-1423, P-1425, P-1426, P-1427, P-1428, P-1429, P-1430, P-1431, P-1432, P-1433, P-1445, P-1447, P-1448, P-1449, P-1450, P-1451, P-1452, P-1453, P-1454, P-1455, P-1456, P-1457, P-1458, P-1459, P-1460, P-1461, P-1462, P-1463, P-1464, P-1465, P-1466, P-1467, P-1468, P-1469, P-1470, P-1471, P-1472,
------	---

(continuación)

	<p>P-1473, P-1474, P-1475, P-1476, P-1477, P-1478, P-1479, P-1480, P-1481, P-1482, P-1483, P-1485, P-1486, P-1488, P-1489, P-1490, P-1491, P-1492, P-1493, P-1494, P-1495, P-1496, P-1497, P-1498, P-1499, P-1500, P-1501, P-1502, P-1503, P-1504, P-1505, P-1506, P-1511, P-1522, P-1525, P-1526, P-1527, P-1528, P-1529, P-1530, P-1532, P-1534, P-1541, P-1542, P-1544, P-1545, P-1546, P-1547, P-1548, P-1549, P-1552, P-1553, P-1554, P-1555, P-1556, P-1558, P-1559, P-1564, P-1566, P-1567, P-1568, P-1569, P-1570, P-1571, P-1572, P-1575, P-1576, P-1580, P-1581, P-1583, P-1586, P-1587, P-1589, P-1591, P-1594, P-1595, P-1596, P-1597, P-1598, P-1599, P-1602, P-1606, P-1608, P-1609, P-1610, P-1611, P-1612, P-1613, P-1615, P-1616, P-1618, P-1621, P-1625, P-1627, P-1630, P-1631, P-1636, P-1637, P-1638, P-1639, P-1652, P-1653, P-1654, P-1656, P-1657, P-1660, P-1663, P-1664, P-1665, P-1670, P-1671, P-1685, P-1687, P-1700, P-1701, P-1702, P-1703, P-1704, P-1705, P-1706, P-1707, P-1708, P-1709, P-1710, P-1711, P-1712, P-1713, P-1714, P-1715, P-1716, P-1717, P-1718, P-1719, P-1720, P-1721, P-1722, P-1723, P-1724, P-1725, P-1726, P-1727, P-1728, P-1729, P-1730, P-1731, P-1732, P-1733, P-1734, P-1735, P-1736, P-1737, P-1738, P-1739, P-1740, P-1741, P-1742, P-1746, P-1747, P-1748, P-1749, P-1750, P-1751, P-1753, P-1754, P-1755, P-1756, P-1757, P-1758, P-1759, P-1760, P-1761, P-1762, P-1763, P-1764, P-1765, P-1766, P-1767, P-1768, P-1769, P-1771, P-1772, P-1773, P-1774, P-1775, P-1776, P-1778, P-1779, P-1780, P-1781, P-1782, P-1783, P-1784, P-1796, P-1798, P-1799, P-1800, P-1802, P-1803, P-1804, P-1816, P-1817, P-1818, P-1819, P-1821, P-1822, P-1827, P-1828, P-1839, P-1840, P-1864, P-1871, P-1872, P-1873, P-1878, P-1879, P-1881, P-1882, P-1907, P-1912, P-1916, P-1980, P-1996, P-1997, P-1998, P-2005, P-2006, P-2007, P-2012, P-2013</p>
--	---

Tabla 2o. Compuestos con actividad hacia la cinasa Irak4 con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Irak4:	P-0002, P-0020, P-0076, P-0087, P-0091, P-0130
--------	--

Tabla 2p Compuestos con actividad hacia la cinasa Jnk1 con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Jnk1;	<p>P-0001, P-0002, P-0003, P-0004, P-0006, P-0008, P-0009, P-0010, P-0015, P-0016, P-0021, P-0025, P-0026, P-0027, P-0032, P-0033, P-0034, P-0035, P-0036, P-0037, P-0038, P-0040, P-0042, P-0045, P-0052, P-0054, P-0056, P-0066, P-0078, P-0079, P-0082, P-0088, P-0090, P-0102, P-0112, P-0114, P-0121, P-0134, P-0140, P-0156,</p>
-------	--

ES 2 565 992 T3

(continuación)

Jnk1;	<p>P-0184, P-0196, P-0204, P-0228, P-0244, P-0257, P-0269, P-0285, P-0297, P-0302, P-0308, P-0431, P-0448, P-0486, P-0521, P-0559, P-0579, P-0599, P-0624, P-0636, P-0668, P-0685, P-0691, P-0700, P-0721, P-0728, P-0734, P-0745, P-0753, P-0763, P-0774, P-0807, P-0848, P-0850, P-0851, P-0853, P-0860, P-0876, P-0897, P-0956, P-0958, P-0991, P-0997, P-1002, P-1008, P-1009, P-1021, P-1251, P-1253, P-1256, P-1260, P-1262, P-1266, P-1279, P-1280, P-1281, P-1288, P-1289, P-1317, P-1318, P-1336, P-1338, P-1343, P-1346, P-1347, P-1348, P-1349, P-1356, P-1359, P-1365, P-1366, P-1370, P-1384, P-1385, P-1390, P-1394, P-1400, P-1402, P-1432, P-1433, P-1445, P-1446, P-1447, P-1456, P-1458, P-1459, P-1465, P-1468, P-1473, P-1475, P-1486, P-1523, P-1534, P-1546, P-1547, P-1548, P-1549, P-1553, P-1554, P-1556, P-1566, P-1567, P-1570, P-1576, P-1577, P-1585, P-1589, P-1591, P-1592, P-1596, P-1602, P-1610, P-1611, P-1618, P-1621, P-1627, P-1631, P-1636, P-1637, P-1638, P-1639, P-1656, P-1660, P-1687, P-1702, P-1706, P-1707, P-1708, P-1720, P-1722, P-1723, P-1724, P-1725, P-1727, P-1730, P-1731, P-1742, P-1748, P-1749, P-1750, P-1751, P-1755, P-1756, P-1757, P-1759, P-1760, P-1764, P-1765, P-1767, P-1770, P-1775, P-1776, P-1777, P-1778, P-1779, P-1827, P-1828, P-1839, P-1842, P-1864, P-1873, P-1878, P-1879, P-1896, P-1897, P-1898, P-2007</p>
-------	---

Tabla 2q. Compuestos con actividad hacia la cinasa Jnk2 con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Jnk2:	<p>P-0001, P-0005, P-0006, P-0009, P-0013, P-0015, P-0016, P-0025, P-0027, P-0033, P-0034, P-0035, P-0040, P-0042, P-0052, P-0054, P-0056, P-0066, P-0069, P-0079, P-0082, P-0088, P-0090, P-0121, P-0140, P-0142, P-0156, P-0184, P-0196, P-0204, P-0228, P-0238, P-0269, P-0285, P-0297, P-0308, P-0448, P-0486, P-0521, P-0579, P-0594, P-0599, P-0623, P-0685, P-0700, P-0721, P-0734, P-0744, P-0746, P-0774, P-1253, P-1318, P-1445, P-1447, P-1486, P-1547, P-1548, P-1554, P-1566, P-1567, P-1570, P-1575, P-1576, P-1589, P-1591, P-1602, P-1611, P-1621, P-1627, P-1656, P-1671, P-1687, P-1700, P-1702, P-1711, P-1720, P-1722, P-1723, P-1724, P-1727, P-1728, P-1729, P-1730, P-1731, P-1732, P-1737, P-1742, P-1748, P-1749, P-1750, P-1751, P-1753, P-1755, P-1756, P-1757, P-1759, P-1760, P-1764, P-1765, P-1767, P-1770, P-1776, P-1777, P-1778, P-1779, P-1827, P-1828, P-1864, P-2007</p>
-------	---

ES 2 565 992 T3

Tabla 2r. Compuestos con actividad hacia la cinasa Jnk3 con $Cl_{50} \leq 10 \mu M$

Jnk3:	<p>P-0001, P-0002, P-0003, P-0004, P-0006, P-0008, P-0009, P-0010, P-0015, P-0016, P-0024, P-0025, P-0026, P-0027, P-0031, P-0032, P-0033, P-0034, P-0035, P-0036, P-0037, P-0038, P-0040, P-0041, P-0045, P-0047, P-0052, P-0054, P-0056, P-0058, P-0059, P-0066, P-0078, P-0079, P-0080, P-0088, P-0089, P-0090, P-0093, P-0102, P-0112, P-0114, P-0115, P-0117, P-0122, P-0132, P-0133, P-0134, P-0165, P-0166, P-0167, P-0176, P-0179, P-0184, P-0189, P-0190, P-0196, P-0204, P-0211, P-0213, P-0218, P-0228, P-0238, P-0244, P-0257, P-0263, P-0269, P-0279, P-0285, P-0300, P-0308, P-0313, P-0320, P-0371, P-0378, P-0448, P-0483, P-0521, P-0550, P-0559, P-0562, P-0579, P-0594, P-0599, P-0604, P-0624, P-0625, P-0632, P-0636, P-0640, P-0645, P-0656, P-0659, P-0668, P-0671, P-0675, P-0682, P-0683, P-0691, P-0697, P-0698, P-0703, P-0710, P-0716, P-0734, P-0738, P-0753, P-0755, P-0757, P-0763, P-0774, P-0778, P-0807, P-0822, P-0851, P-0951, P-0962, P-0991, P-1002, P-1005, P-1008, P-1010, P-1011, P-1016, P-1018, P-1021, P-1022, P-1032, P-1082, P-1087, P-1088, P-1253, P-1279, P-1280, P-1289, P-1317, P-1318, P-1346, P-1347, P-1348, P-1349, P-1355, P-1356, P-1359, P-1372, P-1375, P-1384, P-1385, P-1394, P-1400, P-1445, P-1447, P-1458, P-1465, P-1468, P-1473, P-1475, P-1477, P-1485, P-1486, P-1489, P-1490, P-1505, P-1529, P-1534, P-1546, P-1547, P-1548, P-1554, P-1561, P-1566, P-1567, P-1570, P-1576, P-1577, P-1585, P-1589, P-1591, P-1592, P-1610, P-1611, P-1618, P-1621, P-1636, P-1687, P-1702, P-1703, P-1704, P-1706, P-1707, P-1713, P-1716, P-1720, P-1722, P-1724, P-1742, P-1748, P-1749, P-1750, P-1753, P-1756, P-1757, P-1759, P-1764, P-1765, P-1767, P-1770, P-1775, P-1776, P-1777, P-1827, P-1828, P-1864, P-2007</p>
-------	---

Tabla 2s. Compuestos con actividad hacia la cinasa Kdr con $Cl_{50} \leq 10 \mu M$

Kdr:	<p>P-0001, P-0003, P-0005, P-0006, P-0007, P-0009, P-0011, P-0012, P-0013, P-0014, P-0015, P-0016, P-0017, P-0018, P-0019, P-0020, P-0021, P-0022, P-0023, P-0024, P-0025, P-0027, P-0028, P-0029, P-0030, P-0031, P-0032, P-0033, P-0039, P-0040, P-0041, P-0042, P-0043, P-0044, P-0045, P-0046, P-0048, P-0049, P-0050, P-0051, P-0052, P-0053, P-0054, P-0055, P-0056, P-0057, P-0059, P-0060, P-0061, P-0063, P-0064, P-0065, P-0067, P-0068, P-0069, P-0070, P-0071, P-0073, P-0074, P-0075, P-0076, P-0077, P-0078, P-0080, P-0081, P-0082, P-0084, P-0085, P-0086, P-0087, P-0088, P-0089, P-0090, P-0091, P-0092, P-0093, P-0096, P-0097, P-0098, P-0100, P-0101, P-0102, P-0103, P-0105, P-0106, P-0107, P-0108, P-0110, P-0111, P-0112, P-0113, P-0114, P-0115, P-0117, P-0120, P-0122, P-0125, P-0126, P-0127, P-0128, P-0129, P-0130, P-0131, P-0133, P-0134, P-0135, P-0136, P-0137, P-0139, P-0140,</p>
------	--

ES 2 565 992 T3

(continuación)

	<p>P-0141, P-0142, P-0143, P-0144, P-0145, P-0147, P-0149, P-0152, P-0157, P-0158, P-0161, P-0162, P-0163, P-0164, P-0165, P-0167, P-0168, P-0169, P-0170, P-0172, P-0173, P-0174, P-0175, P-0176, P-0177, P-0179, P-0180, P-0182, P-0184, P-0189, P-0190, P-0192, P-0194, P-0195, P-0196, P-0197, P-0198, P-0199, P-0202, P-0203, P-0204, P-0206, P-0212, P-0213, P-0216, P-0218, P-0224, P-0225, P-0226, P-0230, P-0234, P-0242, P-0243, P-0260, P-0261, P-0262, P-0267, P-0268, P-0269, P-0270, P-0274, P-0279, P-0287, P-0288, P-0289, P-0293, P-0295, P-0296, P-0299, P-0308, P-0316, P-0319, P-0320, P-0321, P-0322, P-0326, P-0337, P-0339, P-0369, P-0376, P-0379, P-0391, P-0409, P-0418, P-0427, P-0448, P-0455, P-0458, P-0473, P-0482, P-0495, P-0521, P-0550, P-0559, P-0562, P-0579, P-0611, P-0623, P-0624, P-0632, P-0640, P-0645, P-0668, P-0679, P-0683, P-0691, P-0703, P-0708, P-0730, P-0737, P-0738, P-0751, P-0762, P-0771, P-0777, P-0796, P-0806, P-0813, P-0933, P-0951, P-0956, P-0962, P-0981, P-1023, P-1244, P-1280, P-1318, P-1394, P-1426</p>
--	---

Tabla 2t. Compuestos con actividad hacia la cinasa Kit con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Kit:	<p>P-0001, P-0002, P-0003, P-0004, P-0005, P-0006, P-0007, P-0008, P-0009, P-0011, P-0012, P-0013, P-0016, P-0017, P-0018, P-0019, P-0020, P-0021, P-0024, P-0026, P-0027, P-0028, P-0029, P-0030, P-0031, P-0032, P-0033, P-0034, P-0035, P-0036, P-0037, P-0038, P-0039, P-0040, P-0041, P-0042, P-0050, P-0054, P-0056, P-0059, P-0064, P-0067, P-0069, P-0072, P-0078, P-0079, P-0080, P-0082, P-0086, P-0088, P-0090, P-0093, P-0097, P-0101, P-0102, P-0103, P-0112, P-0114, P-0115, P-0117, P-0120, P-0121, P-0122, P-0123, P-0127, P-0129, P-0132, P-0133, P-0134, P-0136, P-0140, P-0142, P-0152, P-0154, P-0157, P-0166, P-0167, P-0168, P-0171, P-0175, P-0176, P-0179, P-0180, P-0184, P-0189, P-0190, P-0195, P-0196, P-0204, P-0205, P-0206, P-0210, P-0211, P-0213, P-0216, P-0217, P-0218, P-0224, P-0233, P-0235, P-0237, P-0244, P-0248, P-0253, P-0257, P-0262, P-0263, P-0265, P-0269, P-0274, P-0279, P-0284, P-0287, P-0289, P-0293, P-0298, P-0300, P-0302, P-0304, P-0315, P-0316, P-0321, P-0323, P-0325, P-0326, P-0333, P-0341, P-0346, P-0352, P-0367, P-0369, P-0371, P-0373, P-0378, P-0384, P-0385, P-0391, P-0392, P-0396, P-0402, P-0404, P-0409, P-0411, P-0418, P-0420, P-0421, P-0427, P-0447, P-0448, P-0450, P-0453, P-0459, P-0461, P-0473, P-0483, P-0491, P-0495, P-0499, P-0501, P-0511, P-0519, P-0521, P-0535, P-0550, P-0554, P-0556, P-0559, P-0561, P-0562, P-0563, P-0579, P-0594, P-0599, P-0604, P-0611, P-0613, P-0617, P-0623, P-0624, P-0625, P-0626, P-0632, P-0636, P-0640, P-0644, P-0645, P-0647, P-0656, P-0658, P-0659, P-0668, P-0671, P-0679, P-0682, P-0683, P-0685, P-0690, P-0691, P-0693, P-0697,</p>
------	--

(continuación)

	<p>P-0699, P-0700, P-0703, P-0708, P-0721, P-0733, P-0736, P-0737, P-0738, P-0749, P-0751, P-0753, P-0755, P-0757, P-0762, P-0763, P-0771, P-0773, P-0774, P-0776, P-0778, P-0794, P-0796, P-0798, P-0800, P-0806, P-0810, P-0813, P-0815, P-0818, P-0825, P-0835, P-0837, P-0848, P-0850, P-0851, P-0853, P-0854, P-0857, P-0860, P-0861, P-0865, P-0866, P-0867, P-0874, P-0876, P-0877, P-0885, P-0889, P-0898, P-0905, P-0907, P-0910, P-0911, P-0913, P-0919, P-0924, P-0927, P-0931, P-0933, P-0935, P-0937, P-0951, P-0952, P-0954, P-0955, P-0956, P-0958, P-0962, P-0964, P-0978, P-0983, P-1002, P-1008, P-1009, P-1010, P-1013, P-1016, P-1018, P-1021, P-1033, P-1082, P-1084, P-1096, P-1110, P-1112, P-1160, P-1181, P-1194, P-1246, P-1247, P-1249, P-1250, P-1251, P-1252, P-1253, P-1254, P-1255, P-1256, P-1257, P-1259, P-1260, P-1261, P-1262, P-1263, P-1264, P-1266, P-1267, P-1268, P-1269, P-1275, P-1279, P-1280, P-1281, P-1289, P-1316, P-1317, P-1318, P-1320, P-1321, P-1323, P-1329, P-1336, P-1338, P-1341, P-1343, P-1346, P-1347, P-1348, P-1349, P-1365, P-1366, P-1367, P-1368, P-1369, P-1370, P-1372, P-1376, P-1380, P-1382, P-1383, P-1384, P-1385, P-1386, P-1387, P-1388, P-1389, P-1390, P-1391, P-1392, P-1393, P-1394, P-1395, P-1396, P-1397, P-1399, P-1400, P-1402, P-1403, P-1404, P-1406, P-1407, P-1408, P-1409, P-1410, P-1411, P-1413, P-1414, P-1415, P-1416, P-1417, P-1419, P-1420, P-1422, P-1423, P-1424, P-1425, P-1426, P-1427, P-1428, P-1429, P-1430, P-1431, P-1432, P-1433, P-1445, P-1446, P-1447, P-1449, P-1450, P-1451, P-1452, P-1453, P-1454, P-1455, P-1456, P-1457, P-1458, P-1460, P-1461, P-1462, P-1463, P-1464, P-1465, P-1466, P-1467, P-1468, P-1469, P-1470, P-1471, P-1472, P-1474, P-1475, P-1476, P-1478, P-1479, P-1480, P-1481, P-1482, P-1483, P-1484, P-1486, P-1488, P-1489, P-1490, P-1493, P-1495, P-1497, P-1498, P-1499, P-1500, P-1501, P-1502, P-1503, P-1505, P-1506, P-1514, P-1521, P-1522, P-1525, P-1526, P-1527, P-1528, P-1529, P-1530, P-1531, P-1532, P-1534, P-1538, P-1541, P-1542, P-1543, P-1544, P-1545, P-1546, P-1547, P-1548, P-1549, P-1550, P-1551, P-1552, P-1553, P-1554, P-1557, P-1559, P-1562, P-1564, P-1565, P-1566, P-1567, P-1568, P-1569, P-1574, P-1575, P-1576, P-1578, P-1580, P-1581, P-1582, P-1583, P-1590, P-1591, P-1593, P-1598, P-1599, P-1605, P-1630, P-1671, P-1685, P-1700, P-1703, P-1704, P-1705, P-1706, P-1707, P-1708, P-1709, P-1711, P-1712, P-1713, P-1714, P-1718, P-1719, P-1720, P-1733, P-1737, P-1739, P-1740, P-1767, P-1776, P-1783, P-1798, P-1822, P-1839, P-1840, P-1864, P-1865, P-1871, P-1872, P-1873, P-1878, P-1879, P-1881, P-1882, P-1980, P-1996, P-1997, P-1998</p>
--	---

ES 2 565 992 T3

Tabla 2u. Compuestos con actividad hacia la cinasa MAP2K1 con $Cl_{50} \leq 10 \mu M$

MAP2K1:	P-0001, P-0002, P-0003, P-0005, P-0006, P-0008, P-0010, P-0011, P-0012, P-0014, P-0015, P-0017, P-0018, P-0022, P-0023, P-0029, P-0031, P-0041, P-0046, P-0051, P-0057, P-0058, P-0061, P-0076, P-0079, P-0081, P-0087, P-0098, P-0099, P-0105, P-0108, P-0111, P-0120, P-0149, P-0152, P-0158, P-0167, P-0170, P-0177, P-0194, P-0198, P-0331, P-0337, P-0568, P-0806
---------	--

Tabla 2v. Compuestos con actividad hacia la cinasa MAPKAPK2 con $Cl_{50} \leq 10 \mu M$

MAPKAPK 2:	P-0007, P-0041, P-0057, P-0058, P-0077, P-0086, P-0104, P-0106, P-0151, P-0226
------------	--

5

Tabla 2w. Compuestos con actividad hacia la cinasa Met con $CT_{50} \leq 10 \mu M$

Met:	P-0001, P-0002, P-0004, P-0006, P-0008, P-0009, P-0015, P-0016, P-0020, P-0026, P-0027, P-0028, P-0034, P-0035, P-0037, P-0038, P-0041, P-0052, P-0054, P-0058, P-0066, P-0076, P-0078, P-0082, P-0101, P-0114, P-0117, P-0140, P-0146, P-0149, P-0156, P-0165, P-0184, P-0228, P-0262, P-0269, P-0320, P-0325, P-0369, P-0419, P-0542, P-0550, P-0675, P-0685, P-0700, P-0716, P-0721, P-0746, P-0761, P-0763, P-0773, P-0778, P-0781, P-0811, P-0822, P-0842, P-0951, P-0962, P-1008, P-1012, P-1023, P-1037, P-1068, P-1092, P-1114, P-1132, P-1280, P-1394, P-1465, P-1527
------	--

Tabla 2x. Compuestos con actividad hacia la cinasa p38 con $Cl_{50} \leq 10 \mu M$

p38:	P-0001, P-0002, P-0003, P-0004, P-0005, P-0006, P-0008, P-0010, P-0016, P-0019, P-0025, P-0026, P-0027, P-0028, P-0032, P-0034, P-0035, P-0036, P-0037, P-0038, P-0041, P-0045, P-0050, P-0056, P-0058, P-0059, P-0066, P-0068, P-0079, P-0082, P-0088, P-0090, P-0093, P-0112, P-0114, P-0122, P-0134, P-0155, P-0156, P-0158, P-0163, P-0167, P-0170, P-0184, P-0190, P-0196, P-0204, P-0205, P-0210, P-0228, P-0244, P-0257, P-0262, P-0267, P-0297, P-0302, P-0308, P-0369, P-0442, P-0448, P-0511, P-0519, P-0521, P-0550, P-0559, P-0579, P-0594, P-0599, P-0604, P-0611, P-0624, P-0636, P-0645, P-0668, P-0671, P-0679, P-0685, P-0691, P-0699, P-0700, P-0703, P-0708, P-0716, P-0721, P-0728, P-0734, P-0738, P-0744, P-0745, P-0746, P-0751, P-0753, P-0757, P-0763, P-0773, P-0774, P-0776, P-0798, P-0806, P-0807, P-0841, P-0842, P-0868, P-0884, P-0887, P-0933, P-1042, P-1046
------	--

Tabla 2y. Compuestos con actividad hacia la cinasa PDGFRB con $Cl_{50} \leq 10 \mu M$

PDGFRB:	P-0088, P-0262
---------	----------------

10

Tabla 2z. Compuestos con actividad hacia la cinasa Pim1 con $Cl_{50} \leq 10 \mu M$

Pim1:	P-0024, P-0090
-------	----------------

ES 2 565 992 T3

Tabla 2aa. Compuestos con actividad hacia la cinasa PKC theta con $Cl_{50} \leq 10 \mu M$

PKC theta:	P-0001, P-0002, P-0003, P-0004, P-0006, P-0008, P-0011, P-0012, P-0013, P-0014, P-0017, P-0019, P-0020, P-0021, P-0022, P-0024, P-0025, P-0026, P-0030, P-0031, P-0039, P-0044, P-0046, P-0049, P-0051, P-0055, P-0057, P-0060, P-0063, P-0069, P-0070, P-0109, P-0112, P-0238, P-0270
------------	--

Tabla 2bb. Compuestos con actividad hacia la cinasa Pyk2 con $Cl_{50} \leq 10 \mu M$

Pyk2:	P-0001, P-0010, P-0015, P-0018, P-0021, P-0024, P-0032, P-0041, P-0052, P-0056, P-0058, P-0069, P-0078, P-0086, P-0088, P-0095, P-0112, P-0116, P-0122, P-0137, P-0142, P-0166, P-0178, P-0188, P-0257, P-0262, P-0269, P-0287, P-0318, P-0320, P-0356, P-0369, P-0396, P-0486, P-0501, P-0521, P-0529, P-0550, P-0559, P-0562, P-0611, P-0636, P-0685, P-0697, P-0700, P-0728, P-0753, P-0806, P-0818, P-0837, P-0848, P-0850, P-0851, P-0857, P-0861, P-0866, P-0867, P-0874, P-0883, P-0897, P-0898, P-0910, P-0911, P-0912, P-0919, P-0924, P-0928, P-0944, P-0946, P-0947, P-0957, P-0964, P-0978, P-0991, P-0997, P-1002, P-1010, P-1418, P-1069, P-1280, P-1281, P-1282, P-1288, P-1316, P-1349, P-1365, P-1367, P-1368, P-1370, P-1372, P-1373, P-1375, P-1376, P-1377, P-1379, P-1380, P-1381
-------	--

5

Tabla 2cc. Compuestos con actividad hacia la cinasa Ret con $Cl_{50} \leq 10 \mu M$

Ret:	P-0001, P-0001, P-0002, P-0003, P-0003, P-0004, P-0005, P-0005, P-0006, P-0008, P-0009, P-0010, P-0011, P-0012, P-0013, P-0014, P-0015, P-0016, P-0017, P-0019, P-0020, P-0022, P-0024, P-0025, P-0026, P-0027, P-0028, P-0028, P-0029, P-0032, P-0032, P-0033, P-0034, P-0035, P-0036, P-0037, P-0038, P-0039, P-0040, P-0040, P-0041, P-0041, P-0042, P-0043, P-0044, P-0045, P-0046, P-0047, P-0048, P-0049, P-0050, P-0051, P-0052, P-0053, P-0054, P-0055, P-0056, P-0058, P-0059, P-0060, P-0061, P-0062, P-0063, P-0064, P-0065, P-0066, P-0069, P-0070, P-0071, P-0072, P-0073, P-0075, P-0078, P-0079, P-0082, P-0083, P-0085, P-0088, P-0089, P-0090, P-0094, P-0095, P-0096, P-0097, P-0099, P-0100, P-0101, P-0102, P-0103, P-0107, P-0108, P-0109, P-0110, P-0113, P-0114, P-0115, P-0116, P-0117, P-0119, P-0121, P-0122, P-0123, P-0124, P-0134, P-0135, P-0137, P-0138, P-0139, P-0140, P-0141, P-0142, P-0148, P-0152, P-0156, P-0158, P-0159, P-0165, P-0167, P-0171, P-0175, P-0179, P-0181, P-0184, P-0186, P-0190, P-0196, P-0196, P-0204, P-0205, P-0206, P-0210, P-0211, P-0215, P-0218, P-0224, P-0228, P-0231, P-0232, P-0236, P-0244, P-0244, P-0245, P-0246, P-0248, P-0250, P-0257, P-0262, P-0265, P-0269, P-0280, P-0286, P-0289, P-0293, P-0297, P-0302, P-0304, P-0307, P-0308, P-0314, P-0316,
------	---

ES 2 565 992 T3

(continuación)

	<p>P-0316, P-0320, P-0320, P-0321, P-0325, P-0329, P-0339, P-0341, P-0344, P-0347, P-0351, P-0352, P-0363, P-0367, P-0369, P-0371, P-0378, P-0385, P-0392, P-0396, P-0412, P-0418, P-0434, P-0448, P-0448, P-0452, P-0453, P-0453, P-0469, P-0472, P-0486, P-0495, P-0501, P-0501, P-0517, P-0520, P-0521, P-0521, P-0533, P-0536, P-0542, P-0550, P-0550, P-0559, P-0559, P-0561, P-0579, P-0594, P-0596, P-0599, P-0599, P-0604, P-0608, P-0611, P-0623, P-0623, P-0624, P-0624, P-0632, P-0636, P-0638, P-0640, P-0644, P-0645, P-0645, P-0647, P-0656, P-0659, P-0668, P-0668, P-0671, P-0675, P-0678, P-0679, P-0682, P-0683, P-0691, P-0693, P-0697, P-0698, P-0699, P-0700, P-0703, P-0708, P-0710, P-0716, P-0721, P-0726, P-0728, P-0730, P-0734, P-0735, P-0736, P-0737, P-0738, P-0744, P-0745, P-0746, P-0749, P-0751, P-0753, P-0757, P-0761, P-0762, P-0763, P-0771, P-0778, P-0794, P-0795, P-0796, P-0807, P-0810, P-0811, P-0813, P-0822, P-0825, P-0826, P-0835, P-0841, P-0863, P-0865, P-0881, P-0939, P-0976, P-0977, P-0985, P-0998, P-1000, P-1005, P-1007, P-1011, P-1019, P-1024, P-1025, P-1026, P-1029, P-1031, P-1033, P-1036, P-1066, P-1072, P-1073, P-1075, P-1081, P-1085, P-1089, P-1097, P-1111, P-1113, P-1115, P-1117, P-1119, P-1121, P-1125, P-1126, P-1129, P-1130, P-1133, P-1134, P-1135, P-1137, P-1178, P-1181, P-1185, P-1188, P-1189, P-1191, P-1192, P-1193, P-1196, P-1198, P-1240, P-1201</p>
--	---

Tabla 2dd. Compuestos con actividad hacia la cinasa Src con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Src:	<p>P-0001, P-0002, P-0003, P-0004, P-0005, P-0006, P-0007, P-0008, P-0009, P-0010, P-0016, P-0017, P-0021, P-0025, P-0026, P-0027, P-0028, P-0032, P-0034, P-0035, P-0036, P-0037, P-0038, P-0040, P-0041, P-0045, P-0055, P-0067, P-0068, P-0072, P-0078, P-0079, P-0082, P-0088, P-0090, P-0102, P-0112, P-0114, P-0134, P-0152, P-0166, P-0171, P-0196, P-0209, P-0210, P-0237, P-0244, P-0269, P-0302, P-0316, P-0320, P-0373, P-0396, P-0448, P-0453, P-0483, P-0501, P-0515, P-0521, P-0550, P-0559, P-0562, P-0599, P-0623, P-0624, P-0645, P-0647, P-0668, P-0685, P-0700, P-0721, P-0753, P-0763, P-0771, P-0774, P-0805, P-0806, P-0807, P-0818, P-0837, P-0848, P-0850, P-0851, P-0853, P-0857, P-0866, P-0874, P-0876, P-0877, P-0885, P-0889, P-0898, P-0907, P-0910, P-0933, P-0950, P-0952, P-0955, P-0956, P-0958, P-0997, P-1009, P-1010, P-1013, P-1020, P-1021, P-1181, P-1247, P-1249, P-1250, P-1251, P-1252, P-1253, P-1254, P-1255, P-1256, P-1257, P-1258, P-1261, P-1262, P-1263, P-1264, P-1265, P-1266, P-1267, P-1269, P-1280, P-1281, P-1288, P-1289,</p>
------	--

(continuación)

	P-1316, P-1317, P-1318, P-1336, P-1338, P-1343, P-1345, P-1346, P-1347, P-1348, P-1349, P-1366, P-1383, P-1384, P-1385, P-1387, P-1388, P-1390, P-1391, P-1394, P-1396, P-1397, P-1398, P-1399, P-1403, P-1416, P-1417, P-1431, P-1432, P-1433, P-1445, P-1446, P-1447, P-1448, P-1451, P-1457, P-1459, P-1469, P-1472, P-1473, P-1475, P-1476, P-1477, P-1478, P-1479, P-1480, P-1481, P-1484, P-1485, P-1486, P-1495, P-1496, P-1506, P-1527, P-1530
--	--

Tabla 2ee. Compuestos con actividad hacia la cinasa Stk6 con $Cl_{50} \leq 10 \mu M$

Stk6:	P-0001, P-0002, P-0003, P-0007, P-0008, P-0009, P-0010, P-0011, P-0013, P-0014, P-0015, P-0018, P-0020, P-0022, P-0023, P-0029, P-0030, P-0031, P-0032, P-0033, P-0035, P-0040, P-0041, P-0042, P-0043, P-0044, P-0045, P-0046, P-0049, P-0051, P-0052, P-0054, P-0056, P-0057, P-0058, P-0060, P-0061, P-0063, P-0064, P-0065, P-0069, P-0070, P-0071, P-0076, P-0077, P-0080, P-0081, P-0082, P-0086, P-0087, P-0088, P-0091, P-0092, P-0093, P-0094, P-0098, P-0099, P-0100, P-0101, P-0104, P-0105, P-0106, P-0110, P-0111, P-0115, P-0117, P-0118, P-0119, P-0120, P-0123, P-0127, P-0128, P-0129, P-0131, P-0132, P-0133, P-0136, P-0140, P-0143, P-0146, P-0147, P-0148, P-0153, P-0154, P-0155, P-0157, P-0160, P-0162, P-0163, P-0164, P-0169, P-0172, P-0173, P-0174, P-0176, P-0177, P-0179, P-0181, P-0185, P-0187, P-0188, P-0189, P-0191, P-0193, P-0199, P-0201, P-0202, P-0203, P-0206, P-0207, P-0208, P-0212, P-0213, P-0214, P-0221, P-0225, P-0235, P-0237, P-0249, P-0250, P-0251, P-0253, P-0260, P-0261, P-0269, P-0272, P-0276, P-0279, P-0281, P-0283, P-0287, P-0290, P-0295, P-0300, P-0313, P-0317, P-0319, P-0322, P-0345, P-0348, P-0355, P-0370, P-0372, P-0406, P-0407, P-0417, P-0419, P-0426, P-0436, P-0441, P-0445, P-0469, P-0471, P-0489, P-0546, P-0806, P-0885, P-0933, P-0955, P-1013, P-1280, P-1336, P-1394, P-1426
-------	--

Tabla 2ff. Compuestos con actividad hacia la cinasa Yes con $Cl_{50} \leq 10 \mu M$

Yes:	P-0005, P-0007, P-0010, P-0011, P-0012, P-0013, P-0014, P-0015, P-0016, P-0017, P-0019, P-0020, P-0021, P-0022, P-0024, P-0027, P-0028, P-0029, P-0031, P-0033, P-0036, P-0040, P-0042, P-0043, P-0044, P-0045, P-0046, P-0047, P-0048, P-0049, P-0050, P-0051, P-0052, P-0053, P-0055, P-0056, P-0059, P-0060, P-0061, P-0062, P-0063, P-0065, P-0067, P-0068, P-0070, P-0072, P-0074, P-0075, P-0081, P-0082, P-0083, P-0088, P-0090, P-0093, P-0095, P-0097, P-0101, P-0102, P-0107, P-0109, P-0112, P-0122, P-0124, P-0125, P-0126, P-0129, P-0134, P-0138, P-0139, P-0145, P-0152, P-0153, P-0161, P-0162, P-0166, P-0171, P-0175, P-0188, P-0202, P-0209, P-0210, P-0230, P-0237, P-0271, P-0283, P-0310, P-0327, P-0483, P-0636
------	--

Tabla 2gg. Compuestos con actividad hacia la cinasa Zap70 con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Zap70:	P-0001, P-0004, P-0015, P-0030, P-0032, P-0033, P-0034, P-0035, P-0037, P-0038, P-0040, P-0041, P-0047, P-0058, P-0123, P-0193, P-0195, P-0205, P-0218, P-0228, P-0249, P-0275, P-0296, P-0310, P-0320, P-0342, P-0348, P-0359, P-0360, P-0378, P-0379, P-0387, P-0394, P-0434, P-0442, P-0456, P-0476, P-0484, P-0495, P-0500, P-0507, P-0523, P-0550, P-0586, P-0602, P-0607, P-0611, P-0624, P-0642, P-0649, P-0675, P-0676, P-0694, P-0698, P-0703, P-0716, P-0724, P-0727, P-0755, P-0795, P-0808, P-0836, P-0842, P-0856, P-0859, P-0865, P-0875, P-0878, P-0880, P-0888, P-0929, P-0930, P-0953, P-0982, P-0996, P-1000, P-1005, P-1019, P-1051, P-1073, P-1081, P-1089, P-1119, P-1184, P-1197
--------	--

Tabla 2hh. Compuestos con actividad hacia la cinasa Akt3 con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Akt3:	P-0001, P-0002, P-0003, P-0004, P-0005, P-0006, P-0008, P-0019, P-0021, P-0024, P-0025, P-0026, P-0027, P-0034, P-0035, P-0036, P-0037, P-0038, P-0041, P-0048, P-0055, P-0057, P-0058, P-0060, P-0067, P-0099, P-0112, P-0114, P-0122, P-0127, P-0154, P-0196, P-0270, P-0278, P-0307, P-0329, P-0404, P-0436, P-0573, P-0861, P-0866, P-0883, P-0890, P-0924, P-0936, P-0940, P-0951, P-0952, P-0958, P-0962, P-0978, P-0990, P-0995, P-1010, P-1016, P-1018, P-1021, P-1022, P-1027, P-1034, P-1039, P-1040, P-1043, P-1047, P-1060, P-1062, P-1082, P-1095, P-1139, P-1145, P-1147, P-1150, P-1155, P-1158, P-1172, P-1224, P-1288, P-1459
-------	--

Tabla 2ii. Compuestos con actividad hacia la cinasa ALK con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

ALK:	P-0806, P-1280, P-1244, P-1336, P-1394, P-1426
------	--

5

Tabla 2jj. Compuestos con actividad hacia la cinasa Cdk2 con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Cdk2:	P-0805, P-1280, P-1244, P-1394
-------	--------------------------------

Tabla 2kk. Compuestos con actividad hacia la cinasa Csk con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Csk:	P-0007, P-0805, P-0806, P-0885, P-0933, P-0955, P-0956, P-1013, P-1020, P-1336, P-1394, P-1426
------	--

Tabla 2ll. Compuestos con actividad hacia la cinasa EphA2 con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

EphA2: I	P-1336, P-1394
----------	----------------

10

Tabla 2mm. Compuestos con actividad hacia la cinasa EphB4 con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

EphB4:	P-0806, P-1336
--------	----------------

Tabla 2nn. Compuestos con actividad hacia la cinasa Frk con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Frk:	P-0007, P-0805, P-0885, P-0933, P-0955, P-0956, P-1013, P-1020, P-1244, P-1318, P-1336, P-1394
------	--

Tabla 2oo. Compuestos con actividad hacia la cinasa Gsk3β con CI₅₀ ≤ 10 μM

Gsk3β:	P-0007, P-0015, P-0017, P-0053, P-0057, P-0079, P-0081, P-0085, P-0086, P-0094, P-0104, P-0106, P-0109, P-0123, P-0135, P-0148, P-0154, P-0159, P-0169, P-0180, P-0207, P-0226, P-0236, P-0252, P-0273, P-0462, P-0700, P-0728, P-0763, P-0850, P-0902, P-0913, P-0969, P-1002, P-1142, P-1181, P-1252, P-1317, P-1336, P-1372, P-1426
--------	--

Tabla 2pp. Compuestos con actividad hacia la cinasa Hck con CI₅₀ ≤ 10 μM

Hck:	P-0007, P-0806, P-0885, P-0933, P-1318, P-1336, P-1394, P-1426
------	--

Tabla 2qq. Compuestos con actividad hacia la cinasa MAP4K4 con CI₅₀ ≤ 10 μM

MAP4K4:	P-0007, P-0057, P-0069, P-0079, P-0082, P-0088, P-0130, P-0131, P-0152, P-0174, P-0176, P-0198, P-0202, P-0214, P-0220, P-0256, P-0269, P-0287, P-0300, P-0317, P-0357, P-0367, P-0369, P-0391, P-0402, P-0442, P-0449, P-0477, P-0488, P-0495, P-0518, P-0527, P-0537, P-0573, P-0601, P-0685, P-0695, P-0700, P-0728, P-0734, P-0753, P-0800, P-0806, P-0811, P-0850, P-0851, P-0853, P-0862, P-0885, P-0896, P-0902, P-0904, P-0909, P-0913, P-0931, P-0933, P-0937, P-0954, P-0958, P-0971, P-0986, P-1017, P-1042, P-1056, P-1252, P-1253, P-1279, P-1280, P-1289, P-1317, P-1318, P-1336, P-1372, P-1383, P-1394, P-1406, P-1411, P-1414, P-1415, P-1417, P-1418, P-1426, P-1429, P-1685
---------	--

5

Tabla 2rr. Compuestos con actividad hacia la cinasa IGF1R con CI₅₀ ≤ 10 μM

IGF1R:	P-0002, P-0003, P-0004, P-0009, P-0031, P-0079, P-0080, P-0084, P-0115, P-0136, P-0154, P-0157, P-0212, P-0213, P-0700, P-0716, P-0746, P-0850, P-1336, P-1337, P-1390, P-1394
--------	--

Tabla 2ss. Compuestos con actividad hacia la cinasa IKK beta con CI₅₀ ≤ 10 μM

IKK beta:	P-0007, P-0013, P-0014, P-0029, P-0057, P-0073, P-0084, P-0085, P-0086, P-0087, P-0096, P-0098, P-0106, P-0111, P-0115, P-0120, P-0127, P-0128, P-0133, P-0135, P-0163, P-0164, P-0172, P-0177, P-0179, P-0216, P-0270, P-0272, P-0315, P-0376, P-0404, P-0410, P-0436, P-0629, P-0682, P-0690, P-0790, P-0896, P-0920, P-0962, P-1223
-----------	--

10

Tabla 2tt. Compuestos con actividad hacia la cinasa Itk con CI₅₀ ≤ 10 μM

Itk:	P-0002, P-0003, P-0004, P-0006, P-0008, P-0009, P-0013, P-0016, P-0019, P-0020, P-0024, P-0025, P-0027, P-0031, P-0034, P-0035, P-0036, P-0038, P-0067, P-0173, P-0196, P-0521, P-0579, P-0716, P-0778, P-0883, P-0951, P-1016, P-1067, P-1337, P-1385
------	--

Tabla 2uu. Compuestos con actividad hacia la cinasa Jak3 con CI₅₀ ≤ 10 μM

Jak3:	P-0003, P-0004, P-0009, P-0013, P-0014, P-0019, P-0020, P-0022, P-0024, P-0034, P-0039, P-0044, P-0046, P-0049, P-0051, P-0060, P-0061, P-0063, P-0070, P-0084, P-0101, P-0106, P-0108, P-0109, P-0119, P-0122, P-0124, P-0138, P-0141, P-0146, P-0171, P-0178, P-0187, P-0215, P-0318, P-0521, P-0730, P-0863, P-01367, P-01385
-------	--

Tabla 2vv. Compuestos con actividad hacia la cinasa MLK1 con $CI_{50} \leq 10\mu M$

MLK1:	P-1336, P-1426
-------	----------------

Tabla 2ww. Compuestos con actividad hacia la cinasa Trk con UN $CI_{50} \leq 10\mu M$

TrkA:	P-0409, P-0806, P-1244, P-1426
-------	--------------------------------

5

Tabla 2xx. Compuestos con actividad hacia la cinasa PDGFRA con $CI_{50} \leq 10\mu M$

PDGFRA:	P-0007, P-0409, P-0806, P-0885, P-0933, P-1280, P-1336, P-1394, P-1426
---------	--

Tabla 2yy. Compuestos con actividad hacia la cinasa Plk1 con $CI_{50} \leq 10\mu M$

Plk1:	P-0018, P-0022, P-0031, P-0044, P-0046, P-0067, P-0075, P-0083, P-0085, P-0099, P-01113, P-0123, P-0128, P-0135, P-0146, P-0148, P-0154, P-0178, P-0286, P-0332, P-0345, P-0366, P-0480, P-0490, P-0581, P-0863, P-0954, P-1138
-------	---

Tabla 2zz. Compuestos con actividad hacia la cinasa Brk con $CI_{50} \leq 10\mu M$

Brk:	P-0007, P-0805, P-0806, P-0885, P-0933, P-0955, P-0956, P-1013, P-1020, P-1244, P-1318, P-1336, P-1394
------	--

10

Tabla 2ab. Compuestos con actividad hacia la cinasa ROCK1 con $CI_{50} \leq 10\mu M$

ROCK1:	P-0057
--------	--------

Tabla 2ac. Compuestos con actividad hacia la cinasa Syk, con $CI_{50} \leq 10\mu M$

Syk:	P-0002, P-0010, P-0033, P-0054, P-0056, P-0057, P-0089, P-0196, P-0448, P-0521, P-0599, P-1336
------	--

Tabla 2ad. Compuestos con actividad hacia la cinasa con TEC $CI_{50} \leq 10\mu M$

TEC:	P-0033, P-0044, P-0088, P-0156, P-0166, P-0228, P-0257, P-0297, P-0429, P-0017, P-0897, P-0954, P-0983, P-0991, P-0997, P-1020, P-1317
------	--

15

Tabla 2ae. Compuestos con actividad hacia la cinasa Tie2 con $CI_{50} \leq 10\mu M$

Tie2:	P-0806, P-1280, P-1336, P-1394, P-1426
-------	--

Secuencia del plásmido e información del cebador de PCR:: Abl

Cebadores de PCR

Abi	ABL-227	CACCACGGTGTGTCCCCCAACTACGA (SEC ID N.º_)	1424
	CRBL-A	GTCACGTGCGACTCAGACGCCTTGTTCCTCCAGCT (SEC ID N.º:_)	736

20 P1121. pET-SPEC BI-PTP Abel G227-V515-X

taatacgactcactataggggaattgtgagcggataacaattcccctctagaaataattt
 tgtttaactttaagaaggagatataccatgggtcaccaccatcaccaccacgggtgtgtcc
 M G H H H H H H G V S
 cccaactacgacaagtgggagatggaacgcacggacatcaccatgaagcacaagctgggc
 P N Y D K W E M E R T D I T M K H K L G
 gggggccagtacggggaggtgtacgagggcggtgtggaagaaatacagcctgacgggtggcc
 G G Q Y G E V Y E G V W K K Y S L T V A
 gtgaagaccttgaaggaggacaccatggaggtggaagagttcttgaaagaagctgcagtc
 V K T L K E D T M E V E E F L K E A A V
 atgaaagagatcaaacaccctaacctgggtgcagctccttgggggtctgcacccgggagccc
 M K E I K H P N L V Q L L G V C T R E P
 ccgttctatatcatcactgagttcatgacctacgggaacctcctggactacctgaggggag
 P F Y I I T E F M T Y G N L L D Y L R E
 tgcaaccggcaggaggtgaacgccgtgggtgctgctgtacatggccactcagatctcgtca
 C N R Q E V N A V V L L Y M A T Q I S S
 gccatggagtagctggagaagaaaaacttcatccacagagatcttgcctgcccgaactgc
 A M E Y L E K K N F I H R D L A A R N C
 ctggtaggggagaaccacttgggtgaaggtagctgattttggcctgagcaggttgatgaca
 L V G E N H L V K V A D F G L S R L M T
 ggggacacctacacagcccatgctggagccaagttccccatcaaattggactgcacccgag
 G D T Y T A H A G A K F P I K W T A P E
 agcctggcctacaacaagttctccatcaagtcgcagctctgggcatttggagtattgctt
 S L A Y N K F S I K S D V W A F G V L L
 tgggaaattgctacctatggcatgtccccttaccgggaattgacctgtcccaggtgtat
 W E I A T Y G M S P Y P G I D L S Q V Y
 gagctgctagagaaggactaccgcatggagcgcgccagaaggctgccagagaaggctctat
 E L L E K D Y R M E R P E G C P E K V Y
 gaactcatgagcagcatggtggcagtggaatccctctgaccggccctcctttgctgaaatc
 E L M R A C W Q W N P S D R P S F A E I
 caccaagcctttgaaacaatggtccaggaatccagtatctcagacgaagtggaaaaggag
 H Q A F E T M F Q E S S I S D E V E K E
 ctggggaaacaaggcgtctgagtcgac (SEQ ID NO:___)
 L G K Q G V - (SEQ ID NO:___)

B-Raf V600E

Cebadores de PCR

BRAF	BRAF437D-S	ACGGGACCATATGGATGATTGGGAGATTCCTGA (SEC ID N.º:_)	4783
	BRAF722K-A	CACTGGTCGACTATTTTGGCAATGAGCGGGCCA (SEC ID N.º:_)	4784
	BRAFV599E-S	GGTCTAGCTACAGAAAAATCTCGATGGAG (SEC ID N.º:_)	893
	BRAFV599E-A	CTCCATCGAGATTTTCTGTAGCTAGACC (SEC ID N.º:_)	894

5 P4254. pFastBacBD-CDC37 BRAF D437-K722-X, V600E

tattccggattattcataccgtcccaccatcggggcgggatctcgggtccgaaacc
atgtcgtactaccatcaccatcaccatcacgattacgatatcccaacgaccgaaaacctg
M S Y Y H H H H H D Y D I P T T E N L
tattttcagggccatattggatgattgggagattcctgatgggcagattacagtgggacaa
Y F Q G H M D D W E I P D G Q I T V G Q
agaattggatctggatcatttggaacagtctacaagggaaagtggcatgggtgatgtggca
R I G S G S F G T V Y K G K W H G D V A
gtgaaaatggtgaatgtgacagcacctacacctcagcagttacaagccttcaaaaatgaa
V K M L N V T A P T P Q Q L Q A F K N E
gtaggagtactcaggaaaacacgacatgtgaatatacctactcttcatgggctattccaca
V G V L R K T R H V N I L L F M G Y S T
aagccacaactggctattgttaccagtggtgtgagggctccagcttgcattcaccatctc
K P Q L A I V T Q W C E G S S L Y H H L
catatcattgagaccaaatttgatgatcaaacttatagatattgcacgacagactgca
H I I E T K F E M I K L I D I A R Q T A
cagggcatggattacttacacgccaagtcaatcatccacagagacctcaagagtaataat
Q G M D Y L H A K S I I H R D L K S N N
atatttcttcatgaagacctcacagtaaaaatagggtgattttgggtctagctacagaaaaa
I F L H E D L T V K I G D F G L A T E K
tctcgatggagtgggtcccacagtttgaacagttgtctggatccattttgtggatggca
S R W S G S H Q F E Q L S G S I L W M A
ccagaagtcatcagaatgcaagataaaaatccatacagctttcagtcagatgtatatgca
P E V I R M Q D K N P Y S F Q S D V Y A
tttgaattggtctgtatgaattgatgactggacagttaccttattcaaacatcaacaac
F G I V L Y E L M T G Q L P Y S N I N N
agggaccagataatttttatgggtgggacgaggataacctgtctccagatctcagtaaggta
R D Q I I F M V G R G Y L S P D L S K V
cggagtaactgtccaaaagccatgaagagattaatggcagagtgccctcaaaaagaaaaga
R S N C P K A M K R L M A E C L K K K R
gatgagagaccactctttcccaaatctcgcctctattgagctgctggcccgcctcattg
D E R P L F P Q I L A S I E L L A R S L
ccaaaatagtcgactagagcctgcagttctcgaggcatgcggtaccaagctt (SEQ ID NO: ___)
P K - (SEQ ID NO: ___)

Erk2

Cebadores de PCR

ERK2	ERK2-S	GGCAGCCCATATGGCGGCGGCGGCGGCGGC (SEC ID N.º:_)	748
	ERK2-A	TGTCCGTCGACATTTAAGATCTGTATCCTGG (SEC ID N.º:_)	749

5 P4227.pET15S ERK2/MEK1DD

taatacgactcactataggggaattgtgagcggataacaattccctctagaaataattt
 tgtttaactttaagaaggagatataccatgggcagcagccatcatcatcatcacagc
 M G S S H H H H H S
 agcggcctggtgcccgcgcggcagccatatggcggcggcggcggcggcggcggcgggagatg
 S G L V P R G S H M A A A A G A G P E M
 gtccgcgggcaggtgttcgacgtggggcgcgctacaccaacctctcgtaacatcggcgag
 V R G Q V F D V G P R Y T N L S Y I G E
 ggcgcctacggcatggtgtgctctgcttatgataatgtcaacaaagtctcgagtagctatc
 G A Y G M V C S A Y D N V N K V R V A I
 aagaaaatcagcccctttgagcaccagacctaactgccagagaacctgagggagataaaa
 K K I S P F E H Q T Y C Q R T L R E I K
 atcttactgcgcttcagacatgagaacatcattggaatcaatgacattattcgagcacca
 I L L R F R H E N I I G I N D I I R A P
 accatcgagcaaatgaaagatgtatataatagtacaggacctcatggaaacagatctttac
 T I E Q M K D V Y I V Q D L M E T D L Y
 aagctcttgaagacacaacacctcagcaatgaccatactctgctatcttctctaccagatc
 K L L K T Q H L S N D H I C Y F L Y Q I
 ctcagaggggttaaaatataatccattcagctaacgcttctgcaccgctgacctcaagccttcc
 L R G L K Y I H S A N V L H R D L K P S
 aacctgctgctcaacaccacctgtgatctcaagatctgtgactttggcctggcccgtggt
 N L L L N T T C D L K I C D F G L A R V
 gcagatccagaccatgatcacacagggtccctgacagaatatgtggccacacggttggtac
 A D P D H D H T G F L T E Y V A T R W Y
 agggctccagaaattatggtgaattccaagggtacaccaagtccattgatatttggtct
 R A P E I M L N S K G Y T K S I D I W S
 gtaggctgcattctggcagaaatgctttctaacaggcccatctttccaggggaagcattat
 V G C I L A E M L S N R P I F P G K H Y
 cttgaccagctgaaccacattttgggtattcttggatcccatcacaagaagacctgaat
 L D Q L N H I L G I L G S P S Q E D L N
 tgtataataaatttaaaagctaggaactatttgctttctctccacacaaaaataagggtg
 C I I N L K A R N Y L L S L P H K N K V
 ccatggaacaggctgttcccaaagtctgactccaaagctctggacttattggacaaaatg
 P W N R L F P N A D S K A L D L L D K M
 ttgacattcaaccacacaagaggattgaagtagaacaggctctggcccacccatctctg
 L T F N P H K R I E V E Q A L A H P Y L
 gagcagtattacgaccogagtgacgagccatcgccgaagcaccattcaagttcgacatg
 E Q Y Y D P S D E P I A E A P F K F D M
 gaattggatgacttgcctaaggaaaagctcaaagaactaatttttgaagagactgctaga
 E L D D L P K E K L K E L I F E E T A R
 tccagccaggatacagatcttaaatgtcgac (SEQ ID NO:___)
 F Q P G Y R S - (SEQ ID NO:___)

Fak

Cebadores de PCR

FAK	FAK411	GCTGGATCCACCAGGGATTATGAGATTCAAAG (SEC ID N.º_)	2156
	FAK686	GTTCTTGTCTGACTACTGAGCCTTCTCTCCTCCA (SEC ID N.º_)	2157

tattccggattattcataccgctcccaccatcgggcgcggatctcgggtccgaaacc
atgtcgtactaccatcaccatcaccatcacgattacgatatcccaacgaccgaaaacctg
M S Y Y H H H H H H D Y D I P T T E N L
tattttcagggcgccatgggatccaccagggattatgagattcaaagagaaagaatagaa
Y F Q G A M G S T R D Y E I Q R E R I E
cttgacgatgtattggagaaggccaatttgagatgtacatcaaggcatttatatgagt
L G R C I G E G Q F G D V H Q G I Y M S
ccagagaatccagctttggcggttgcaattaaaacatgtaaaaactgtacttcggacagc
P E N P A L A V A I K T C K N C T S D S
gtgagagagaaatttcttcaagaagccttaacaatgcgtcagtttgaccatcctcatatt
V R E K F L Q E A L T M R Q F D H P H I
gtgaagctgattggagtcacacagagaatcctgtctggataatcatggagctgtgcaca
V K L I G V I T E N P V W I I M E L C T
cttgagagctgaggtcatttttgcaagtaaggaaatacagtttgatctagcatctttg
L G E L R S F L Q V R K Y S L D L A S L
atcctgtatgcctatcagcttagtacagctccttgcataatctagagagcaaaagatttga
I L Y A Y Q L S T A L A Y L E S K R F V
cacagggacattgctgctcgggaatgcttctgggtgctcctcaaatgattgtgtaaaattagga
H R D I A A R N V L V S S N D C V K L G
gactttggattatcccgatatatggaagatagtacttactacaaagcttccaaaggaaaa
D F G L S R Y M E D S T Y Y K A S K G K
ttgcctattaatggatggctccagagtcaatcaattttcgacgcttttacctcagctagt
L P I K W M A P E S I N F R R F T S A S
gacgtatggatggttgggtgtgtgtatgtgggagatactgatgcagtggtgtgaagcctttt
D V W M F G V C M W E I L M H G V K P F
caaggagtgagaacaatgatgtaaatcggctcgaattgaaaatggggaaagattaccaatg
Q G V K N N D V I G R I E N G E R L P M
cctccaaattgtcctcctaccctctacagccttatgacgaaatgctgggcctatgacccc
P P N C P P T L Y S L M T K C W A Y D P
agcagggcgcccaggttactgaacttaaagctcagctcagcacaatcctggaggaagag
S R R P R F T E L K A Q L S T I L E E E
aaggctcagtagtcgacgagctcactagtcgcgccgctttcgaatctagagcctgcagt
K A Q - S T S S L V A A A F E S R A C S
ctcgaggcatgcggtaccaagcttgtcgagaagtactagaggatcataatc (SEQ ID NO: ___)
L E A C G T K L V E K Y - (SEQ ID NO: ___)

FGFR1

Cebadores de PCR

FGFR1	FGFR1-S	GACTCCTCATATGGCAGGGTCTCTGAGTATGA (SEC ID N.°_)	1237
	FGFR-SAL	CAGGTCGTCGACTACTCCTGGTTGGAGGTCAAGG (SEC ID N.°_)	1611
	C488A-1	CTGGGAGAGGGCGCGTTTGGGCAGGTGG (SEC ID N.°_)	2038
	C488A-2	CCACCTGCCCAAACGCGCCTCTCCCAG (SEC ID N.°_)	2039
	C584S-1	CAGGGCTGGAATACAGCTACAACCCAGC (SEC ID N.°_)	2041
	C584S-2	GCTGGGGTTGTAGCTGTATTCCAGCCCTG (SEC ID N.°_)	2042

5

P1351.pET N6 BI-PTP FGFR A458-E765-X C488A, C584S

taatacgactcactataggggaattgtgagcggataacaattcccctctagaataattt
 tgtttaactttaagaaggagatataccatgggtcaccaccatcaccatcatatggacca
 M G H H H H H H M D P
 gatgaagttcctttggatgagcagtggtgagcggctcccttatgatgccagcaagtgggag
 D E V P L D E Q C E R L P Y D A S K W E
 tttgccgggagagacttaaaactgggcaaactcacttgggaagaggggcttttggaaaagtg
 F A R E R L K L G K S L G R G A F G K V
 gttcaagcatcagcatttggcattaagaaatcacctacgtgccggactgtggctgtgaaa
 V Q A S A F G I K K S P T C R T V A V K
 atgctgaaagagggggccacggccagcaggtacaaagctctgatgactgagctaaaaatc
 M L K E G A T A S E Y K A L M T E L K I
 ttgaccacattggccaccatctgaacgtggttaacctgctgggagcctgcaccaagcaa
 L T H I G H H L N V V N L L G A C T K Q
 ggagggcctctgatgggtgattgttgaatactgcaaatatggaaatctctccaactacctc
 G G P L M V I V E Y C K Y G N L S N Y L
 aagagcaaacgtgacttattttttctcaacaaggatgcagcactacacatggagcctaag
 K S K R D L F F L N K D A A L H M E P K
 aaagaaaaaatggagccaggcctggaacaaggcaagaaaccaagactagatagcgtcacc
 K E K M E P G L E Q G K K P R L D S V T
 agcagcgaagactttgagcagctccggctttcaggaagataaaagtctgagtgatgttgag
 S S E S F A S S G F Q E D K S L S D V E
 gaagaggaggattctgacggtttctacaaggagcccatcactatggaagatctgatttct
 E E E D S D G F Y K E P I T M E D L I S
 tacagttttcaagtggccagagggcatggagttcctgtcttccagaaagtgcattcatcgg
 Y S F Q V A R G M E F L S S R K C I H R
 gacctggcagcagagaaacattcttttatctgagaacaacgtgggtgaagattttgtgattt
 D L A A R N I L L S E N N V V K I C D F
 ggccttgcccgggatatttataagaaccccgattatgtgagaaaaggagataactcgactt
 G L A R D I Y K N P D Y V R K G D T R L
 cctctgaaatggatggctcccgaatctatctttgacaaaatctacagcaccaagagcgcac
 P L K W M A P E S I F D K I Y S T K S D
 gtgtggctcttacggagatttgcgtgtgggaaatcttctccttaggtgggtctccataccca
 V W S Y G V L L W E I F S L G G S P Y P
 ggagtacaaatggatgaggacttttgcagtcgcctgaggggaaggcatgaggatgagagct
 G V Q M D E D F C S R L R E G M R M R A
 cctgagtactctactcctgaaatctatcagatcatgctggactgctggcacagagaccca
 P E Y S T P E I Y Q I M L D C W H R D P
 aaagaaaggccaagatttgcagaacttgtggaaaaactaggtgatttgccttcaagcaaat
 K E R P R F A E L V E K L G D L L Q A N
 gtacaacaggattaggtcgaccaccaccaccaccactgagatccggctggcctact
 V Q Q D - (SEQ ID NO:___)
 ggccgaaaggaattcgaggccagcagggccaccgctgagcaataactagcataaccctt
 ggggcctctaaacgggtcttgaggggttttttg (SEQ ID NO:___)

Kit

Cebadores de PCR

KIT	8K1A	ATGTACGAAGTTCAGTGGAAAGTTGTTGAAGAAATCAACGG (SEC ID N.º_)	1776
	8K1B	GGTCGATGTAAACGTAGTTGTTACCGTTGATTTCTTCAACAAC TTT (SEC ID N.º_)	1777

(continuación)

8K2A	AACAACACTACGTTTACATCGACCCGACCCAGCTGCCGTACGAC (SEC ID N.º_)	1779
8K2B	GTTACGCGGGAACCTCCATTTGTGGTCGTACGGCAGCTGGGTC (SEC ID N.º_)	1781
8K3A	AAATGGGAGTTCCCGCGTAACCGTCTGTCTTTCGGTAAAACCC (SEC ID N.º_)	1782
8K3B	ACCGAACGCACCCGACCCAGGGTTTTACCGAAAGACAGAC (SEC ID N.º_)	1783
8K4A	GGTGCGGGTGCGTTCGGTAAAGTTGTTGAAGCGACCCGCTACG (SEC ID N.º_)	1784
8K4B	GCCGCGTCAGATTTGATCAGACCGTACGCGGTCGCTTCAAC (SEC ID N.º_)	1785
8K5A	CTGATCAAATCTGACGCGGCGATGACCGTTGCGGTTAAAATGC (SEC ID N.º_)	1786
8K5B	GTCAGGTGCGCAGACGGTTTTAGCATTTTAACCGCAACGGTCA (SEC ID N.º_)	1787
8K6A	AAACCGTCTGCGCACCTGACCGAACGTGAAGCGCTGATGTCTG (SEC ID N.º_)	1788
8K6B	CCAGGTAAGACAGAACTTTTACGTTTACGACATCAGCGCTTACGT (SEC ID N.º_)	1789
8K7A	CTGAAAGTTCTGTCTTACCTGGGTAACCACATGAACATCGTTAA (SEC ID N.º_)	1791
8K7B	GGTGCACGCACCCAGCAGGTTAACGATGTTTATGTGGTTAC (SEC ID N.º_)	1792
8K8A	CTGCTGGGTGCGTGACCATCGGTGGTCCGACCCTGGTTATCA (SEC ID N.º_)	1793
8K8B	GTCACCGTAGCAGCAGTATTCGGTGATAACCAGGGTCGGACCA (SEC ID N.º_)	1794
8K9A	GAATACTGCTGCTACGGTGACCTGCTGAACTTCTGCGTCGTA (SEC ID N.º_)	1795
8K9B	AGAGCAGATGAAAGAGTCACGTTTACGACGCAGGAAGTTCAGC (SEC ID N.º_)	1796
8K10A	CGTGACTCTTTCATCTGCTCTAACAGGAAGACCACGCGGAAG (SEC ID N.º_)	1797
8K10B	CAGCAGGTTTTTGTACAGCGCCGCTCCGCGTGGTCTTCTGT (SEC ID N.º_)	1798
8K11A	GCGCTGTACAAAAACCTGCTGCACTCTAAGAATCTTCTTGCTC (SEC ID N.º_)	1799
8K11B	CCATGTATTCGTTGGTAGAGTCAGAGCAAGAAGATTCTTTAGAGT (SEC ID N.º_)	1811
8K11A	GACTCTACCAACGAATACATGGACATGAAACCGGGTGTCTTA (SEC ID N.º_)	1812
8K11B	TCCGCTTTGGTCGGAACAACGTAAGAAACACCCGGTTTCATGT (SEC ID N.º_)	1813
8K12A	GTTGTTCCGACCAAAGCGGACAAACGTCGTTCTGTTTCGTATCG (SEC ID N.º_)	1814
8K12B	TAACGTCACGTTTCGATGTAAGAACCGATACGAACAGAACGACGTTT (SEC ID N.º_)	1815

(continuación)

8K13A	TCTTACATCGAACGTGACGTTACCCCGCGCATCATGGAAGACG (SEC ID N.º_)	1816
8K13B	CCAGGTCCAGCGCCAGTTCGTCTTCCATGATCGCCGG (SEC ID N.º_)	1817
8K14A	GAACTGGCGCTGGACCTGGAAGACCTGCTGTCTTTCTCTTACC (SEC ID N.º_)	1818
8K14B	GAACGCCATACCTTTGCAACCTGGTAAGAGAAAAGACAGCAGGT (SEC ID N.º_)	1819
8K15A	GTTGCGAAAAGGTATGGCGTTCCTGGCGTCTAAAACTGCATCCA (SEC ID N.º_)	1821
8K15B	CGCGCCGCCAGGTCACGGTGGATGCAGTTTTTAGACGCC (SEC ID N.º_)	1822
8K16A	CGTGACCTGGCGGCGGGTAACATCGTGCTGACCCACGGTGG (SEC ID N.º_)	1823
3K16B	ACCGAAGTCGCAGATTTTGGTGATACGACCGTGGGTCAGCAGG (SEC ID N.º_)	1824
8K17A	ACCAAAATCTGCGACTTCGGTCTGGCGCGTGACATCAAAAACG (SEC ID N.º_)	1825
8K17B	GTTACCTTTAACAACGTAGTTAGAGTCGTTTTTATGATGTCACGCGCC (SEC ID N.º_)	1826
8K18A	TCTAACTACGTTGTTAAAGGTAACGCGCGTCTGCCGGTTAAATG (SEC ID N.º_)	1827
SK18B	GAAGATAGATTCCGGCGCCATCCATTTAACGGCAGACGCGC (SEC ID N.º_)	1829
8K19A	ATGGCGCCGGAATCTATCTTCAACTGCGTTTACACCTTCAATC (SEC ID N.º_)	1831
8K19B	GATACCGTAAGACCAAACGTCAGATTCGAAGGTGTAAACGCAG (SEC ID N.º_)	1832
8K20A	GACGTTTGGTCTTACGGTATCTTCTGTGGAACTGTTCTCTC (SEC ID N.º_)	1833
8K20B	CCTGTGGAACTGTTCTCTCTGGGTTCTTCTCCGTACCCGG (SEC ID N.º_)	1834
8K21A	GGTTCTTCTCCGTACCCGGGTATGCCGGTTGACTCTAAATTCTAT (SEC ID N.º_)	1835
8K21B	CGGAAACCTTCTTTGATCATTTTGTAGARTTTAGAGTCAACCGGC (SEC ID N.º_)	1836
8K22A	AAAATGATCAAAGAAGGTTTCCGTATGCTGTCTCCGGAACACG (SEC ID N.º_)	1837
8K22B	ATGTGCTACATTTCCGCCGGCGCGTGTCCGGAGACAGCATA (SEC ID N.º_)	1838
8K23A	CCGGCGGAAATGTACGACATCATGAAAACCTGCTGGGACGCG (SEC ID N.º_)	1839
8K23B	AAGGTCGGACGTTTTCAGCGGGTCCGCGTCCCAGCAGGTTTTTC (SEC ID N.º_)	1841
8K24A	CCGCTGAAACGTCCGACCTTCAAACAGATCGTTCAGCTGATCG (SEC ID N.º_)	1842
8K24B	TTGGTAGATTCAGAGATCTGTTTTTCGATCAGCTGAACGATCTGTT (SEC ID N.º_)	1843
8K25A	AAACAGATCTCTGAATCTACCAACCACATCTACTCTAACCTGGC (SEC ID N.º_)	1844
8K25B	TGACGGTTCGGAGAGCAGTTCGCCAGGTTAGAGTAGATGTGG (SEC ID N.º_)	1845

ES 2 565 992 T3

(continuación)

	8K26A	AAGTGCTCTCCGAACCGTCAGAAACCGGTTGTTGACCACTCTG (SEC ID N.º_)	1846
	8K26B	GTAGPACCAACAGAGTTGATACGAACAGAGTGGTCAACAACCGGT (SEC ID N.º_)	1847
	8K27A	CGTATCAACTCTGTTGGTTCTACCGCGTCTTCTTCTCAGCCG (SEC ID N.º_)	1848
	8K27B	AACGTCGTCGTGAACCAGCAGCGGCTGAGAAGAAGACGCG (SEC ID N.º_)	1849
	8K-F	GTTGTTTCATATGTACGAAGTTCAGTGGAAAG (SEC ID N.º_)	1851
	8K-R	GTTGTTTGTGCGACTAAACGTCGTCGTGAACCAGCAG (SEC ID N.º_)	1852
	KIT COD-K948X	GTTCTTGTCGACTATTTCTGACGGTTCGGAGAGC (SEC ID N.º_)	3411

P1332.N6 BIPTP KIT M552-K948-X COD

taatacgcactcactataggggaattgtgagcggataacaattcccctctagaataaattt
 tgtttaactttaagaaggagatataccatgggtcaccaccatcaccatcatatgtacgaa
 M G H H H H H H M Y E
 gttcagtggaagttggtgaagaaatcaacggtaacaactacgtttacatcgaccgcacc
 V Q W K V V E E I N G N N Y V Y I D P T
 cagctgccgtacgaccacaaatgggagttcccgcgtaaccgtctgtctttcggtaaaacc
 Q L P Y D H K W E F P R N R L S F G K T
 ctgggtgcggtgcttcggtaaaagttggtgaagcgcaccgcgtacggctctgatcaaact
 L G A G A F G K V V E A T A Y G L I K S
 gacgcggcgatgaccggtgcggttaaaatgctgaaaccgtctgcgcacctgaccgaacgt
 D A A M T V A V K M L K P S A H L T E R
 gaagcgcctgatgtctgaactgaaagttctgtcttacctgggtaaccacatgaacatcgtt
 E A L M S E L K V L S Y L G N H M N I V
 aacctgctgggtgctgcaccatcgggtgggtccgaccctgggttatcaccgaataactgctgc
 N L L G A C T I G G P T L V I T E Y C C
 tacgggtgacctgctgaacttcctgctgcgtaaacgctgactctttcatctgctctaaacag
 Y G D L L N F L R R K R D S F I C S K Q
 gaagaccgcggaagcggcgtgtacaaaaacctgctgactctaaagaactcttctgtc
 E D H A E A A L Y K N L L H S K E S S C
 tctgactctaccaacgaatacatggacatgaaaccgggtgtttcttacggtgttccgacc
 S D S T N E Y M D M K P G V S Y V V P T
 aaagcggacaaacgctcgttctgttcgtatcgggtcttacatcgaacgtgacgttaccocg
 K A D K R R S V R I G S Y I E R D V T P
 gcgatcatggaagacgacgaactggcgtggacctggaagacctgctgtctttctcttac
 A I M E D D E L A L D L E D L L S F S Y
 cagggtgcgaaaggatggcgttccctggcgtctaaaaactgcatccaccgtgacctggcg
 Q V A K G M A F L A S K N C I H R D L A
 gcgcgtaacatcctgctgacccacggctcgtatcaccaaaatctgcgacttcggctcggcg
 A R N I L L T H G R I T K I C D F G L A
 cgtgacatcaaaaacgactctaactacggttgtaaaaggtaacgcgcgtctgccggttaa
 R D I K N D S N Y V V K G N A R L P V K
 tggatggcgcgggaatctatcttcaactgcggttacaccttcgaatctgacgtttggtct
 W M A P E S I F N C V Y T F E S D V W S
 tacggatcttctctggtggaactgttctctctgggttcttctccgtaccocgggtatgccg
 Y G I F L W E L F S L G S S P Y P G M P
 gttgactctaaattctacaaaatgatcaaagaaggtttccgtatgctgtctccggaacac
 V D S K F Y K M I K E G F R M L S P E H
 gcgcggcggaatgtacgacatcatgaaaacctgctgggacgcggaccocgctgaaacgt
 A P A E M Y D I M K T C W D A D P L K R
 ccgaccttcaaacagatcgttcagctgatcgaaaaacagatctctgaatctaccaaccac
 P T F K Q I V Q L I E K Q I S E S T N H
 atctactetaacctggcgaactgctctccgaacctcagaaatagtcgactgaaaaagga
 I Y S N L A N C S P N R Q K - (SEQ ID NO:____)
 agagt (SEQ ID NO:____)

Met

Cebadores de PCR

MET	G1056	CATCCTACATATGGGGGACTCTGATATATCCAGTC (SEC ID N.º_)	1223
	G-1364	CTAGCAGGTCGACTACCCAATGAAAGTAGAGAAGATCGC (SEC ID N.º_)	1318

5 P1818.pETN6 BI-PTP MET G1056-G1364-X WT

taatacgaactcactataggggaattgtgagcggataacaattcccctctagaaataattt
 tgtttaactttaagaaggagatataccatgggtcaccaccatcaccatcatatgggggac
 M G H H H H H H M G D
 tctgatatatccagtccattactgcaaaatactgtccacattgacctcagtgctctaaat
 S D I S S P L L Q N T V H I D L S A L N
 ccagagctgggtccaggcagtgagcatgtagtgattgggcccagtagcctgattgtgcat
 P E L V Q A V Q H V V I G P S S L I V H
 ttcaatgaagtcataaggaagagggcattttgggttggtatcatatcatgggactttgttgac
 F N E V I G R G H F G C V Y H G T L L D
 aatgatggcaagaaaattcactgtgctgtgaaatccttgaacagaatcactgacatagga
 N D G K K I H C A V K S L N R I T D I G
 gaagtttcccaatttctgaccgaggaatcatcatgaaagatttttagtcatcccaatgac
 E V S Q F L T E G I I M K D F S H P N V
 ctctcgctcctgggaatctgcctgcgaagtgaagggtctccgctggtggtcctaccatac
 L S L L G I C L R S E G S P L V V L P Y
 atgaaacatggagatcttcgaaatttcattcgaaatgagactcataatccaactgtaaaa
 M K H G D L R N F I R N E T H N P T V K
 gatcttattggctttgggtcttcaagtagccaaaggcatgaaatatcttgaagcaaaaag
 D L I G F G L Q V A K G M K Y L A S K K
 tttgtccacagagacttggctgcaagaaactgtatgctggatgaaaaattcacagtcaag
 F V H R D L A A R N C M L D E K F T V K
 gttgctgattttgggtcttgcagagacatgtatgataaagaataactatagtgtacacaac
 V A D F G L A R D M Y D K E Y Y S V H N
 aaaacaggtgcaaagctgccagtgagtgatggctttggaaagtctgcaaactcaaaag
 K T G A K L P V K W M A L E S L Q T Q K
 ttaccaccaagtcagatgtgtggctcctttggcgtgctcctctgggagctgatgacaaga
 F T T K S D V W S F G V L L W E L M T R
 ggagccccaccttatcctgatgtaaacacctttgatataactgtttacttgttgcaaggg
 G A P P Y P D V N T F D I T V Y L L Q G
 agaagactcctacaaccgaaatactgccagacccttatatgaagtaatgctaaaatgc
 R R L L Q P E Y C P D P L Y E V M L K C
 tggcaccctaaagccgaaatgcgcccatccttttctgaactgggtgtcccgatatacagcg
 W H P K A E M R P S F S E L V S R I S A
 atcttctctactttcattgggtagtcgac (SEQ ID NO:____)
 I F S T F I G - (SEQ ID NO:____)

p38

Cebadores de PCR

p38A	P38A-S	CCGGATCCATATGTCTCAGGAGAGGCCAC (SEC ID N.º_)	253
	P38A-A	GAAACCCTCGAGTCAGGACTCCATCTTCTTG (SEC ID N.º_)	254

5 P4292.-pET15S P38A M1-S360-X MKK6DD

taatacagactcactataggggaattgtgagcggataacaattcccctctagaaataattt
 tgtttaactttaagaaggagatataccatgggcagcagccatcatcatcatcacagc
 M G S S H H H H H S
 agcggcctggtgcccgcggcagccatattgtctcaggagaggcccacgttctaccggcag
 S G L V P R G S H M S Q E R P T F Y R Q
 gagctgaacaagacaatctgggaggtgcccgagcgttaccagaacctgtctccagtgggc
 E L N K T I W E V P E R Y Q N L S P V G
 tctggcgcctatggctctgtgtgtgctgcttttgacacaaaaacgggggttacgtgtggca
 S G A Y G S V C A A F D T K T G L R V A
 gtgaagaagctctccagaccatttcagtcctcatcattcatgcgaaaagaacctacagagaa
 V K K L S R P F Q S I I H A K R T Y R E
 ctgcggttacttaaacacatgaaacatgaaaatgtgattgggtctggtggacgtttttaca
 L R L L K H M K H E N V I G L L D V F T
 cctgcaaggctctctggaggaattcaatgatgtgtatctggtgacccatctcatgggggca
 P A R S L E E F N D V Y L V T H L M G A
 gatctgaacaacattgtgaaatgtcagaagcttacagatgacccatggtcagttccttacc
 D L N N I V K C Q K L T D D H V Q F L I
 taccaaattctccgaggtctaaagtatatacattcagctgacataattcacagggaccta
 Y Q I L R G L K Y I H S A D I I H R D L
 aaacctagtaatctagctgtgaatgaagactgtgagctgaagattctggattttggactg
 K P S N L A V N E D C E L K I L D F G L
 gctcggcacacagatgatgaaatgacaggctacgtggccactagggtggtacagggctcct
 A R H T D D E M T G Y V A T R W Y R A P
 gagatcatgctgaactggatgcattacaaccagacagttgatatttggtcagtggggatgc
 E I M L N W M H Y N Q T V D I W S V G C
 ataatggccgagctggtgactggaagaacattgtttctcctggtacagaccatattgatcag
 I M A E L L T G R T L F P G T D H I D Q
 ttgaagctcattttaagactcgttggaaccccaggggctgagcttttgaagaaaatctcc
 L K L I L R L V G T P G A E L L K K I S
 tcagagctctgcaagaaactatattcagtccttgactcagatgccgaagatgaactttgcg
 S E S A R N Y I Q S L T Q M P K M N F A
 aatgtatttattgggtgccaatcccctggctgtcgacttgctggagaagatgcttgtattg
 N V F I G A N P L A V D L L E K M L V L
 gactcagataagagaattacagcggcccaagccctgcacatgcctactttgctcagtac
 D S D K R I T A A Q A L A H A Y F A Q Y
 cacgatcctgatgatgaaccagtgccgatccttatgatcagtcctttgaaagcagggac
 H D P D D E P V A D P Y D Q S F E S R D
 ctccttatagatgagtggaaaagcctgacctatgatgaagtcatcagctttgtgccacca
 L L I D E W K S L T Y D E V I S F V P P
 ccccttgaccaagaagagatggagtcctgactcgac (SEQ ID NO: ___)
 P L D Q E E M E S - (SEQ ID NO: ___)

Pim1

Cebadores de PCR

PIM1	PIM-1S	GCTGGCGCATATGAAGGAGAAGGAGCCCCTGGAG (SEC ID N.º)	233
	PIM-1A	GAAAGGGTCGACTTTGCTGGGCCCGGCGACAG (SEC ID N.º)	234

5

P1215.pET29SRI PIM1 E29-K313 HIS WT

agatcgatctcgatcccgcgaaattaatacgcactcactataggggaattgtgagcggataa
 caattcccctctagaaataattttgttttaactttaagaaggagatatacatatgaaggag
M K E
 aaggagcccctggagtcgcagtagcaggtgggcccgcctactgggcagcggcggcttcggc
 K E P L E S Q Y Q V G P L L G S G G F G
 toggctactcaggcatccgcgtctccgacaacttgccggtggccatcaaacacgtggag
 S V Y S G I R V S D N L P V A I K H V E
 aaggaccggatttccgactggggagagctgcctaattggcactcgagtggccatggaagtg
 K D R I S D W G E L P N G T R V P M E V
 gtcctgctgaagaaggtgagctcgggtttctccggcgtcattaggctcctggactggttc
 V L L K K V S S G F S G V I R L L D W F
 gagaggcccgcacagtttcgctcctgatcctggagaggcccgcagccggtgcaagatctcttc
 E R P D S F V L I L E R P E P V Q D L F
 gacttcatcacggaaaggggagccctgcaagaggagctggcccgcagcttctctcggcag
 D F I T E R G A L Q E E L A R S F F W Q
 gtgctggaggccgtgcggcactgccacaactgcccgggtgctccaccgcgacatcaaggac
 V L E A V R H C H N C G V L H R D I K D
 gaaaacatccttatcgacctcaatcgccggcgagctcaagctcatcgacttcgggtcgggg
 E N I L I D L N R G E L K L I D F G S G
 gcgctgctcaaggacaccgtctacacggacttcgatgggacccgagtgatagccctcca
 A L L K D T V Y T D F D G T R V Y S P P
 gagtggatccgctaccatcgctaccatggcaggtcggcggcagctctggtccctggggatc
 E W I R Y H R Y H G R S A A V W S L G I
 ctgctgatgatatggtgtgtggagatattcctttcgagcatgacgaagagatcatcagg
 L L Y D M V C G D I P F E H D E E I I R
 ggccaggttttcttcaggcagaggggtctcttcagaatgtcagcatctcattagatggtgc
 G Q V F F R Q R V S S E C Q H L I R W C
 ttggccctgagaccatcagataggccaaccttcgaagaaatccagaaccatccatggatg
 L A L R P S D R P T F E E I Q N H P W M
 caagatggtctcctgccccaggaaactgctgagatccacctccacagcctgtcgccgggg
 Q D V L L P Q E T A E I H L H S L S P G
 cccagcaaagtcgaccaccaccaccaccactgagatccggctgctaacaaagcccga
 P S K V D H H H H H H - (SEQ ID NO:___)
 aaggaattcgagttggctgctgccaccgctgagcaataactagcataacccttggggcc
 tctaaacgggtcttgaggggttttttg (SEQ ID NO:___)

Ret

Cebadores de PCR

RET	RETH661	GTTCTTCATATGCACAAGTTTGCCACAAGCCA (SEC ID N.º_)	2184
	RE-1012-HIS	GTTCTTGTGACCCTCTTAACCATCATCTTCTCCAGGTCT (SEC ID N.º_)	2431

5

P1378.pET-SF BI-PTP RET H661-R1012 HIS

taatacgactcactataggggaattgtgagcgggataacaattcccctctagaaataat
 gttaactttaagaaggagatatacatatgcacaagtttgcccacaagccacccatctcc
 M H K F A H K P P I S
 tcagctgagatgaccttccggaggccccgcccaggccttcccggtcagctactcctctcc
 S A E M T F R R P A Q A F P V S Y S S S
 ggtgcccgcggccctcgctggactccatggagaaccaggctcctcgtggatgccttcaag
 G A R R P S L D S M E N Q V S V D A F K
 atcctggaggatccaaagtgggaattccctcggagaacttgggttcttggaaaaactcta
 I L E D P K W E F P R K N L V L G K T L
 ggagaaggcgaatttggaaaagtggccaaggcaacggccttccatctgaaaggcagagca
 G E G E F G K V V K A T A F H L K G R A
 gggtacaccacgggtggccgtgaagatgctgaaagagaacgcctcccogagtgagcttca
 G Y T T V A V K M L K E N A S P S E L R
 gacctgctgtcagagttcaacgctcctgaagcagggtcaaccacccacatgtcatcaattg
 D L L S E F N V L K Q V N H P H V I K L
 tatggggcctgcagccaggatggcccgcctcctcctcatcgtggagtacgccaatacggc
 Y G A C S Q D G P L L L I V E Y A K Y G
 tccttgcggggcttccctccgcgagagccgcaaagtggggcctggctacctgggcagtgga
 S L R G F L R E S R K V G P G Y L G S G
 ggcagccgcaactccagctccctggaccacccggatgagcggggcctcaccatggggcag
 G S R N S S S L D H P D E R A L T M G D
 ctcatctcatttgcctggcagatctcacaggggatgcagtatctggccgagatgaagctc
 L I S F A W Q I S Q G M Q Y L A E M K L
 gttcatcgggacttggcagccagaaacatcctggtagctgagggcggaagatgaagatt
 V H R D L A A R N I L V A E G R K M K I
 tcggatttcggcttgtcccagagatgtttatgaagaggattcctacgtgaagaggagccag
 S D F G L S R D V Y E E D S Y V K R S Q
 ggtcggattccagttaaatggatggcaattgaatccctttttgatcatatctacaccacg
 G R I P V K W M A I E S L F D H I Y T T
 caaagtgatgtatggctttttgggtgtcctgctgtgggagatcgtgaccctagggggaac
 Q S D V W S F G V L L W E I V T L G G N
 ccctatcctgggattcctcctgagcggctcttcaaccttctgaagaccggccaccggatg
 P Y P G I P P E R L F N L L K T G H R M
 gagaggccagacaactgcagcggaggatgtaccgcctgatgctgcaatgctggaagcag
 E R P D N C S E E M Y R L M L Q C W K Q
 gagccggacaaaaggccgggtgtttgcccagatcagcaaagacctggagaagatgatgggt
 E P D K R P V F A D I S K D L E K M M V
 aagagggtcgaccaccaccaccaccactgagatccggctggccctactggccgaaag
 K R V D H H H H H H - (SEQ ID NO:___)
 gaattcgaggccagcagggccaccgctgagcaataactagcataacccttggggcctct
 aaacgggtcctgaggggttttttg (SEQ ID NO:___)

Src

Cebadores de PCR

SRC-86	GCTGGCCCATATGGTGACCACCTTTGTGGCCCT (SEC ID N.º_)	1452
SRC-452 (L536)	GCTACTAGTCGACCTAGAGGTTCTCCCCGGGCT (SEC ID N.º_)	1453

taatacgactcactataggggaattgtgagcgggataacaattcccctctagaaataattt
 tgtttaactttaagaaggagatataccatggggtcaccaccatcaccatcatatgggtgacc
 M G H H H H H H M V T
 acctttgtggccctctatgactatgagtctaggacgggagacagacctgtccttcaagaaa
 T F V A L Y D Y E S R T E T D L S F K K
 ggcgagcggctccagattgtcaacaacacagaggggagactgggtggctggcccactcgctc
 G E R L Q I V N N T E G D W W L A H S L
 agcacaggacagacaggctacatcccagcaactacgtggcgcctccgactccatccag
 S T G Q T G Y I P S N Y V A P S D S I Q
 gctgaggagtggtatTTTTGGCAAGATCACCAGACGGGAGTCAGAGCGGTTACTGCTCAAT
 A E E W Y F G K I T R R E S E R L L L N
 gcagagaacccgagagggaccttccctcgtgcgagaaagtgagaccacgaaaggtgocctac
 A E N P R G T F L V R E S E T T K G A Y
 tgcctctcagtgctgacttcgacaacgccaaagggcctcaactggaagcactacaagatc
 C L S V S D F D N A K G L N V K H Y K I
 cgcaagctggacagcggcggttctacatcacctcccgcacccagttcaacagcctgcag
 R K L D S G G F Y I T S R T Q F N S L Q
 cagctgggtggcctactactccaaacacgccgatggcctgtgccaccgcctcaccacogtg
 Q L V A Y Y S K H A D G L C H R L T T V
 tgccccacgtccaagccgcagactcagggcctggccaaggatgcctgggagatccctcgg
 C P T S K P Q T Q G L A K D A W E I P R
 gagtcgctgcggtggaggtcaagctgggcccagggctgctttggcgaggtgtggatgggg
 E S L R L E V K L G Q G C F G E V W M G
 acctggaacgggtaccaccaggggtggccatcaaaaccctgaagcctggcagcatgtctcca
 T W N G T T R V A I K T L K P G T M S P
 gaggccttccctgcaggaggcccaggtcatgaagaagctgaggcatgagaagctggtgcag
 E A F L Q E A Q V M K K L R H E K L V Q
 ttgtatgctgtgggtttcagaggagcccatttacatcgtcacggagtacatgagcaagggg
 L Y A V V S E E P I Y I V T E Y M S K G
 agtttgctggactttctcaaggggggagacaggcaagtacctgcggctgcctcagctgggtg
 S L L D F L K G E T G K Y L R L P Q L V
 gacatggctgctcagatcgcctcaggcatggcgtacgtggagcggatgaactacgtccac
 D M A A Q I A S G M A Y V E R M N Y V H
 cgggaccttcgtgcagccaacatcctgggtgggagagaacctgggtgtgcaaagtggccgac
 R D L R A A N I L V G E N L V C K V A D
 tttgggctggctcggctcattgaagacaatgagtacacggcgcggcaaggtgccaaattc
 F G L A R L I E D N E Y T A R Q G A K F
 cccatcaagtggacggctccagaagctgccctctatggccgcttcaccatcaagtcggac
 P I K W T A P E A A L Y G R F T I K S D
 gtgtggctccttcgggatcctgctgactgagctcaccacaaagggacgggtgcccctaccct
 V W S F G I L L T E L T T K G R V P Y P
 gggatggtgaaccgcgaggtgctggaccaggtggagcggggctaccggatgcctgcccg
 G M V N R E V L D Q V E R G Y R M P C P
 cgggagtgctcccagctccctgcacgacctcatgtgccagtgctggcggaaggagcctgag
 P E C P E S L H D L M C Q C W R K E P E

gagcggcccaccttcgagtacctgcaggccttccctggaggactacttcacgtccaccgag
 E R P T F E Y L Q A F L E D Y F T S T E
 cccagtagcagcccggggagaaacctctaggtcgacgaaggagatataatcc (SEQ ID NO:___)
 P Q Y Q P G E N L - (SEQ ID NO:___)

tacgactcactataggggaattgtgagcggataacaattcccctctagaaataaattttgt
 ttaactttaagaaggagatataccatggctggttgcctgaacgacatcttcgaagctcag
 M A G C L N D I F E A Q
 aaaatcgaatggcaccatcaccatcaccatattgttccagatcccagagtttgagccgagt
 K I E W H H H H H M F Q I P E F E P S
 gagcaggaagactccagctctgcagagaggggctgggccccagccccgcaggggacggg
 E Q E D S S S A E R G L G P S P A G D G
 ccctcaggctccggcaagcatcatcgccaggccccaggcctcctgtgggacgccagtcac
 P S G S G K H H R Q A P G L L W D A S H
 cagcaggagcagccaaccagcagcagccatcatggaggcgtggggctgtggagatccgg
 Q Q E Q P T S S S H H G G A G A V E I R
 agtcgccacagctcctacccccgggggacggaggacgacgaagggatgggggaggagccc
 S R H S S Y P A G T E D D E G M G E E P
 agccccctttcggggcogctcgcgctcggcgccccccaacctctgggacgacagcgctat
 S P F R G R S R S A P P N L W A A Q R Y
 ggccgcgagctccggaggatgagtgacgagtttgtggactcctttaagaagggacttct
 G R E L R R M S D E F V D S F K K G L P
 cgcccgaagagcgcgggacagcaacgcagatgcggcaaagctccagctggacgcgagtc
 R P K S A G T A T Q M R Q S S S W T R V
 ttcagtcctgggtgggatcggaacttgggcaggggaagctccgccccctcccagtgagtc
 F Q S W W D R N L G R G S S A P S Q -
 gaccaccaccaccaccactgagatccggctggccctactggccgaaaggaattcgag
 gccagcagggccaccgctgagcaataactagcataacccttggggcctctaaacgggtc
 ttgaggggttttttg (SEQ ID NO:____)
 (polypeptide SEQ ID NO:____)

Sustrato de MEK1

5

Cebadores de PCR

MEK1	MEK1-S	CGGGTCCCATATGCCCAAGAAGAAGCCGAC (SEC ID N.º_)	755
	MEK-HIS	GTCGTTGTGCGACGACGCCAGCAGCATGGGTTG (SEC ID N.º_)	2127
	K.97A-1 (K104A)	CTAATTCATCTGGAGATCGCGCCCGCAATCCGG (SEC ID N.º_)	2023
	K97A-2 (K104A)	CCGGATTGCGGGCGCGATCTCCAGATGAATTAG (SEC ID N.º_)	2024

P1277.pGEX-BIO MEEK1 K97A

10

atgtccocctatactagggttattggaaaattaagggccttgtgcaaccactcgacttctt
 M S P I L G Y W K I K G L V Q P T R L L
 ttggaatatcttgaagaaaaatgaagagcatttgtatgagcgcgatgaaggtgataaa
 L E Y L E E K Y E E H L Y E R D E G D K
 tggcgaaacaaaaagtttgaattgggtttggagtttcccaatcttcccttattatattgat
 W R N K K F E L G L E F P N L P Y Y I D
 ggtgatgttaaattaacacagtcctatggccatcatagcttatatagctgacaagcacaac
 G D V K L T Q S M A I I R Y I A D K H N
 atgttgggtgggttgtccaaaagagcgtgcagagatttcaatgcttgaaggagcgggtttg
 M L G G C P K E R A E I S M L E G A V L
 gatattagatacgggtgtttcgagaattgcatatagtaaagactttgaaactctcaaagtt
 D I R Y G V S R I A Y S K D F E T L K V
 gattttcttagcaagctacctgaaatgctgaaaatgttcgaagatcgtttatgtcataaa
 D F L S K L P E M L K M F E D R L C H K
 acatatttaaaggtgatcatgtaaccatcctgacttcatgttgtatgacgctcttgat
 T Y L N G D H V T H P D F M L Y D A L D
 gttgttttatacatggacccaatgtgcctggatgcgttcccaaaattagtttgttttaa
 V V L Y M D P M C L D A F P K L V C F K
 aaacgtattgaagctatcccacaaattgataagtacttgaaatccagcaagtatatagca
 K R I E A I P Q I D K Y L K S S K Y I A
 tggcctttgcagggtggcaagccacgtttgggtggcgaccatcctccaaaatcggat
 W P L Q G W Q A T F G G G D H P P K S D
 ctggttccgcgtggatctcatatgcccagaagaagccgacgcccatccagctgaacccg
 L V P R G S H M P K K K P T P I Q L N P
 gccccgacggctctgcagttaacgggaccagctctgcgagaccaacttggaggccttg
 A P D G S A V N G T S S A E T N L E A L
 cagaagaagctggaggagctagagcttgatgagcagcagcgaaagcgccttgaggcctt
 Q K K L E E L E L D E Q Q R K R L E A F
 cttaccagaagcagaaggtgggagaactgaaggatgacgactttgagaagatcagtgag
 L T Q K Q K V G E L K D D D F E K I S E
 ctgggggtggcaatggcggtgtggtgttcaaggtctccacaagccttctggcctggtc
 L G A G N G G V V F K V S H K P S G L V
 atggccagagcgcctaattcatctggagatcaaaccgcgaatccggaaccagatcataagg
 M A R A L I H L E I K P A I R N Q I I R
 gagctgcaggttctgcatgagtgcaactctcogtacatcgtgggcttctatggtgcgttc
 E L Q V L H E C N S P Y I V G F Y G A F
 tacagcgatggcgagatcagtatctgcatggagcacatggatggagggttctctggatcaa
 Y S D G E I S I C M E H M D G G S L D Q
 gtctgaagaaagctggaagaattcctgaacaaattttaggaaaagttagcattgctgta
 V L K K A G R I P E Q I L G K V S I A V

ataaaaggcctgacatatctgagggagaagcacaagatcatgcacagagatgtcaagccc
 I K G L T Y L R E K H K I M H R D V K P
 tccaacatcctagtcaactcccggtggggagatcaagctctgtgactttgggggtcagcggg
 S N I L V N S R G E I K L C D F G V S G
 cagctcatcgactccatggccaactccttcgtgggcacaaggtcctacatgtcgccagaa
 Q L I D S M A N S F V G T R S Y M S P E
 agactccaggggactcattactctgtgcagtcagacatctggagcatgggactgtctctg
 R L Q G T H Y S V Q S D I W S M G L S L
 gtagagatggcggttgggaggtatcccatccctcctccagatgcccaaggagctggagctg
 V E M A V G R Y P I P P P D A K E L E L
 atgtttgggtgccaggtggaaggagatgctggctgagaccccaccaggccaaggaccccc
 M F G C Q V E G D A A E T P P R P R T P
 gggaggcccccttagctcatacgggaatggacagccgacctcccatggcaatttttgagttg
 G R P L S S Y G M D S R P P M A I F E L
 ttggattacatagtcaacgagcctcctccaaaactgccagtgaggagtggtcagctggaa
 L D Y I V N E P P P K L P S G V F S L E
 tttcaagattttgtgaataaatgcttaataaaaaaccccgcagagagagcagatttgaag
 F Q D F V N K C L I K N P A E R A D L K
 caactcatgggttcatgcttttatcaagagatctgatgctgaggaagtggattttgcaggt
 Q L M V H A F I K R S D A E E V D F A G
 tggctctgctccaccatcggccttaaccagcccagcacaccaacctatgctgctggcgtc
 W L C S T I G L N Q P S T P T H A A G V
 gtgcacctgaacgacatcttcgaagctcagaaaatcgaatggcaccggttagaattc
 V D L N D I F E A Q K I E W H R - (SEQ ID NO: ___)
 (nucleic acid SEQ ID NO: ___)

Ejemplo 76: Eficacia de compuestos en combinación con agentes quimioterapéuticos estándar de referencia en cuatro líneas celulares de cáncer humano.

Se pueden evaluar compuestos tales como los compuestos de Fórmula III, en combinación con un agente
 5 quimioterapéutico estándar, tal como 5-fluorouracilo, carboplatino, dacarbazina, gefitinib, oxaliplatino, paclitaxel, SN-38, temozolomida o vinblastina, para determinar su eficacia para matar células tumorales humanas. Se pueden tratar líneas celulares tumorales humanas, tales como A-375 (melanoma maligno), SK-MEL-2 (melanoma maligno, metástasis cutánea), COLO 205 (adenocarcinoma colorrectal, ascitis, metástasis) o SW-620 (adenocarcinoma colorrectal, metástasis en ganglios linfáticos) con un compuesto de Fórmula III solo o en combinación con uno de los
 10 agentes quimioterapéuticos mencionados anteriormente.

Se hacen crecer células tumorales como una monocapa a 37 °C en atmósfera humidificada (CO₂ al 5 %, aire al 95 %). Se hacen crecer las células en un medio de cultivo adecuado, por ejemplo, RPMI 1640 (Ref. BE12-702F, Cambrex, Verviers, Bélgica) que contiene L-glutamina 2 mM y que está complementado con suero fetal bovino al 10 % (Ref. DE14-801E, Cambrex). Para su uso experimental, se separan las células tumorales del matraz de cultivo por
 15 un tratamiento de 5 minutos con tripsina-verseno (Ref. 02-007E, Cambrex), se diluye en medio de Hanks sin calcio ni magnesio (Ref. BE10-543F, Cambrex). Se neutraliza el tratamiento con tripsina por adición de medio de cultivo. Se cuentan las células en un hemocitómetro y se evalúa su viabilidad por exclusión de azul de tripano al 0,25 %.

Se comprueba si hay contaminación por micoplasmas en las líneas celulares con el kit de ensayo de Mycotect (Ref. 15672-017, Invitrogen, Cergy-Pontoise, Francia), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se somete a
 20 ensayo la prueba de micoplasmas a partir de sobrenadantes del cultivo de las líneas celulares y se compara con controles negativos y positivos.

Las células tumorales (10.000 por pocillo) se sembraron en placas de microvaloración de fondo plano de 96 pocillos (Ref. 055260, Nunc, Dutscher, Brumath, Francia) y se incuban a 37 °C durante 24 horas antes del tratamiento en
 25 100 µl de medio de cultivo libre de fármacos complementado con FBS al 10 %. Para valorar la CI₅₀ de cada compuesto que se va a usar para cada línea celular, se incuban las células tumorales en un volumen final de 200 µl de RPMI 1640 complementado con FBS al 10 % y que contiene un compuesto de Fórmula III o bien uno de 5-fluorouracilo, carboplatino, dacarbazina, gefitinib, oxaliplatino, paclitaxel, SN-38, temozolomida o vinblastina. Se someten a prueba en un intervalo de concentración adecuado, tal como de 10⁻⁸ a 10⁻³ M para un compuesto de
 30 Fórmula III, 5-fluorouracilo, dacarbazina o gefitinib, de 10⁻⁹ a 10⁻⁴ M para carboplatino, oxaliplatino o temozolomida, de 10⁻¹¹ a 10⁻⁶ M para paclitaxel o SN-38, y de 10⁻¹⁵ a 10⁻¹⁰ M para vinblastina. Se disuelven los compuestos de Fórmula III en DMSO y se diluye con medio de cultivo hasta las concentraciones deseadas. Se diluyen 5-

5 fluorouracilo (50 mg/ml, Dakota Pharm, LePlessis Robinson, Francia), carboplatino (10 mg/ml, Aguetant, Lyon, Francia) y paclitaxel (6 mg/ml, Bristol-Myers Squibb SpA, Rueil Malmaison, Francia), con medio de cultivo hasta las concentraciones deseadas. Se disuelven dacarbazina (Sigma, Saint Quentin Fallavier, Francia) y vinblastina (Lilly France S.A., Saint Cloud, Francia) en NaCl al 0,9 % y se diluye con medio de cultivo hasta las concentraciones deseadas. Se disuelve gefitinib en una solución mezclada de RPMI 1640 y DMSO y se diluye con medio de cultivo hasta las concentraciones deseadas (DMSO final máximo de un 0,1 % v/v). Se disuelve SN-38 (LKT Laboratories, Inc., St. Paul, Minnesota) en DMSO y se diluye con medio de cultivo hasta las concentraciones deseadas (DMSO final máximo de un 0,1 % v/v). Se disuelve temozolomida (LKT Laboratories, Inc., St. Paul, Minnesota) en agua para inyección y se diluye con medio de cultivo hasta las concentraciones deseadas. Se incuban las células durante 96 horas en presencia de sustancias de prueba a 37 °C bajo CO₂ al 5 %. Al final de los tratamientos, se evalúa la actividad citotóxica por un ensayo de MTT.

15 Para el ensayo de MTT, al final del tratamiento de las células, se añaden 20 µl de una solución de 5 mg/ml de reactivo de tetrazolio filtrado a 0,22 µm (MTT, Ref. M2128, Sigma) en solución salina tamponada con fosfato (PBS, Ref. BE17-517Q, Cambrex), en cada pocillo. Se incuban las placas de cultivo durante 2 h a 37 °C. Se retira el sobrenadante resultante y se disuelven los cristales de formazán con 200 µl de DMSO por pocillo. Se mide la absorbancia (DO) a 570 nm en cada pocillo usando un contador multimarcado VICTOR³™ 1420 (Wallac, PerkinElmer, Courtaboeuf, Francia).

Se determina la CI₅₀ para cada compuesto en cada línea celular a partir de las medidas de DO de cada muestra. La inhibición de la respuesta a la dosis de proliferación celular se expresa como:

20 **CI = (DO de células expuestas a fármaco /DO de pocillos libres de fármaco) x 100.**

La media de las medidas múltiples para cada concentración se representa frente a la concentración del fármaco. Las curvas de respuesta a la dosis se representan usando XLFit 3 (IDBS, Reino Unido). Los valores de determinación de CI₅₀ (concentración de fármaco para obtener una inhibición del 50 % de la proliferación celular) se calculan usando XLFit 3 a partir de curvas semi-log. El valor de CI₅₀ determinado para cada compuesto en cada línea celular se usa para determinar la concentración de un compuesto de Fórmula III y del agente quimioterapéutico estándar que se va a usar en combinación.

30 Se tratan las células con una combinación de cinco concentraciones de un compuesto de Fórmula III y cinco concentraciones de uno de 5-fluorouracilo, carboplatino, dacarbazina, gefitinib, oxaliplatino, paclitaxel, SN-38, temozolomida o vinblastina, basándose en los resultados de CI₅₀. Se pretratan los compuestos y las células para la determinación de CI₅₀ descrita anteriormente, y se someten a ensayo por el ensayo de MTT.

Se evalúan los resultados para determinar si la combinación es sinérgica o antagonista. Se calculan las interacciones del compuesto por análisis de efecto de fármaco múltiple y se realiza por el principio de ecuación de mediana de acuerdo con la metodología descrita por Chou y Talalay (Adv. Enzyme Regul. 1984, 22: 27-55).

35 El índice de combinación (IC) se calculará por la ecuación de Chou y col., (Adv. Enzyme Regul. 1984,22:27-55 ; Encyclopaedia of human biology, Academic Press, 1991, 2: 371-9; Synergism and Antagonism in Chemotherapy, Academic Press, 1991, 61-102) que tiene en cuenta tanto la potencia (D_m o IC₅₀) como la forma de la curva de dosis-efecto (el valor de m). La ecuación general para el IC de los dos compuestos viene dada por:

$$IC = \frac{(D)_1}{(D_x)_1} + \frac{(D)_2}{(D_x)_2} + \frac{(D)_1(D)_2}{(D_x)_1(D_x)_2}$$

en la que:

40 (D_x)₁ y (D_x)₂ en los denominadores son las dosis (o concentraciones) para el compuesto 1 y el compuesto 2 solos, lo que demuestra una inhibición de un x%, mientras que (D)₁ y (D)₂ en los numeradores son dosis de ambos compuestos (1 y 2) en combinación que también inhiben un x% (iso-eficaz). Un IC < 1, = 1 y > 1 indican sinergismo, efecto aditivo y antagonismo, respectivamente.

45 (D_x)₁ y (D_x)₂ se pueden calcular a partir de la ecuación de mediana-efecto de Chou y col., (J. Natl. Cancer Inst. 1994, 86: 1517-24):

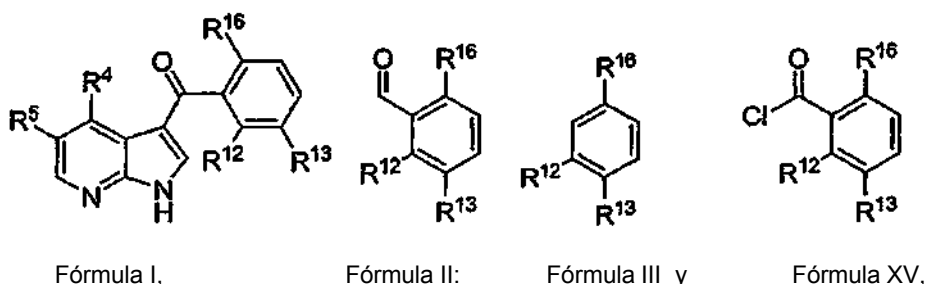
$$D_x = D_m \left(\frac{f_a}{(1 - f_a)} \right)^{1/m}$$

en la que:

D_m es la dosis mediana-efecto que se obtiene a partir del anti-log de la intersección en x de la representación mediana-efecto, $x = \log(D)$ frente a $y = \log \{f_a/(1-f_a)\}$, o $D_m = 10^{-(\text{intersección en } y)/m}$, y m es la pendiente de la representación de mediana-efecto y f_a es la fracción de células afectadas por el tratamiento.

5 Cada IC se calculará con el programa informático CalcuSyn (Biosoft, Reino Unido) a partir de la fracción afectada de mediana para cada concentración de proporción de fármaco.

Ejemplos adicionales. A menos que se indique específicamente de otro modo, la enumeración de la Fórmula y la enumeración del grupo R usadas en los siguientes ejemplos no están relacionadas con tal enumeración en otras secciones de esta solicitud. Los reactivos y disolventes usados en estos ejemplos se pueden sustituir fácilmente con alternativas apropiadas como se conoce en la técnica y el aislamiento de los productos se logra fácilmente por procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, extracción, cristalización y procedimientos cromatográficos. Para los siguientes ejemplos se definen las siguientes fórmulas:



en las que:

15 R^4 y R^5 son como se definen en el párrafo [0008];

R^{12} , R^{13} y R^{16} son como se definen en el párrafo [0103];

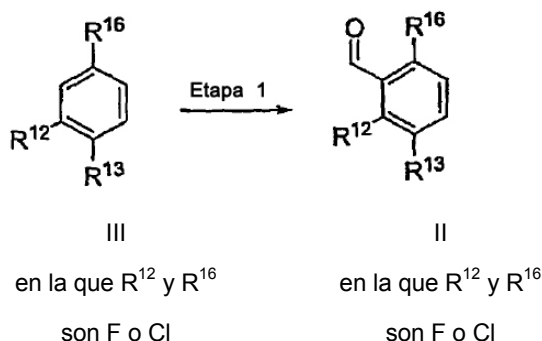
20 R^{28} es $-\text{SO}_2\text{R}^{25}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^{25}$, $-(=\text{S})\text{NR}^{25}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}^{25}$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$; en las que R^{25} y R^{26} son hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o

R^{25} y R^{26} junto con el nitrógeno forman heterocicloalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo que contienen nitrógeno de 5 ó 7 miembros opcionalmente sustituido.

R^{29} es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido; y

25 R^{30} es alquilo inferior opcionalmente sustituido o bencilo opcionalmente sustituido, en el que bencilo opcionalmente sustituido se refiere a un aralquilo opcionalmente sustituido con estructura no sustituida $-\text{CH}_2$ -fenilo.

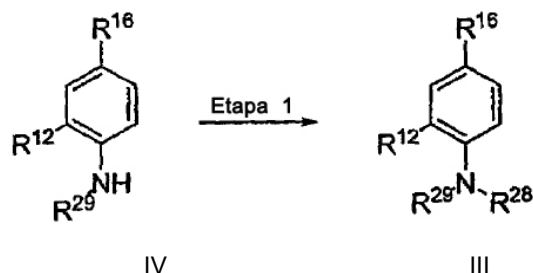
Ejemplo 77. Síntesis del compuesto de Fórmula II, en la que R^{12} y R^{16} son independientemente fluoro o cloro



Etapa 1- Síntesis del compuesto de Fórmula II

30 Se puede sintetizar el compuesto de Fórmula II, en la que R^{12} y R^{16} son fluoro o cloro, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula III con un reactivo de organolitio (por ejemplo, n-butillitio, diisopropilamina de litio) en un disolvente inerte (por ejemplo, THF), seguido por la adición de reactivo de formilación (por ejemplo, DMF). Se deja que la reacción proceda, normalmente a -78 °C, durante 1-2 horas y se aísla el producto deseado por procedimientos estándar (por ejemplo, extracción, cromatografía en gel de sílice).

Ejemplo 78. Síntesis del compuesto de Fórmula III, en la que R^{13} es $NR^{28}R^{29}$

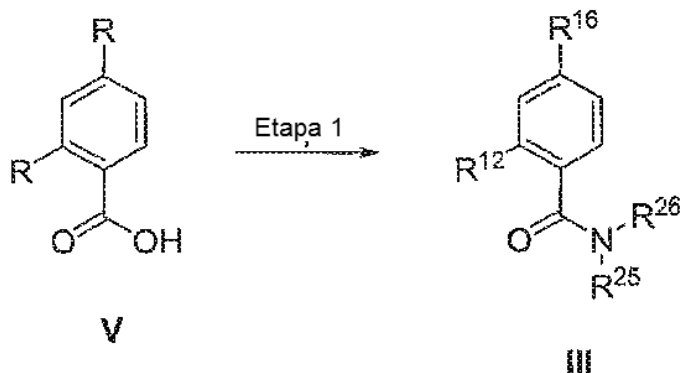


en la que R^{13} es
 $NR^{28}R^{29}$

Etapa -1- Síntesis del compuesto de Fórmula III en la que R^{13} es $NR^{28}R^{29}$

Se puede sintetizar el compuesto de Fórmula III, en la que R^{13} es $NR^{28}R^{29}$, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula IV con una base (por ejemplo, piridina, hidruro de sodio) en disolvente inerte (por ejemplo, DMF, CH_2Cl_2), seguido de un reactivo apropiado ($R^{25}SO_2Cl$, por ejemplo, cloruro de propano-1-sulfonilo; $R^{25}C(=O)Cl$, por ejemplo, cloruro de acetilo; $R^{25}NCO$, por ejemplo, isocianato de propilo; $R^{25}OC(=O)Cl$, por ejemplo, cloroformiato de bencilo; $R^{26}R^{25}NSO_2Cl$, por ejemplo, cloruro de dimetilsulfamoilo). Se deja que la reacción proceda, normalmente a temperatura ambiente, durante 8-12 horas y se aísla el producto deseado por procedimientos estándar (por ejemplo, extracción y cromatografía en gel de sílice).

10 **Ejemplo 79. Síntesis del compuesto de Fórmula III, en el que R^{13} es $CONR^{25}R^{26}$:**

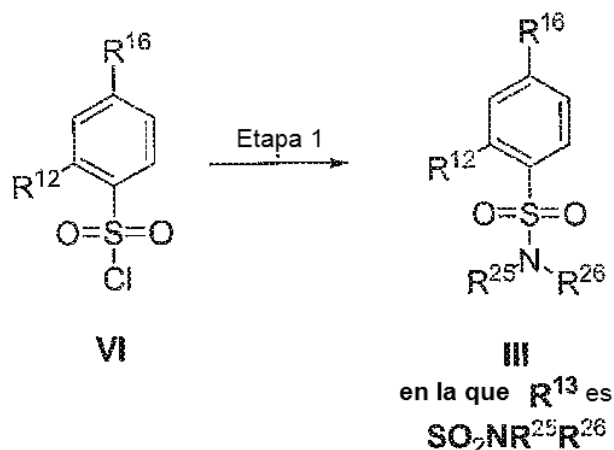


en la que R^{13} es
 $C(=O)NR^{25}R^{26}$

Etapa 1. Síntesis de compuestos de Fórmula III, en la que R^{13} es $C(=O)NR^{25}R^{26}$

El compuesto de Fórmula *Formula* III, en la que R^{13} es $C(=O)NR^{25}R^{26}$, se pueden sintetizar mediante reacción de un compuesto de fórmula V con una base (por ejemplo, N, N-diisopropiletilamina) y los reactivos de condensación (por ejemplo, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-hidrocloruro de etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol) en un disolvente inerte (por ejemplo tetrahidrofurano), seguido de una amina ($R^{25}R^{26}NH$, por ejemplo, 1-propanamina). Se deja que la reacción proceda, típicamente a temperatura ambiente, durante 8-12 horas y el producto deseado se aísla por procedimientos estándar (por ejemplo, extracción de cromatografía de gel de sílice).

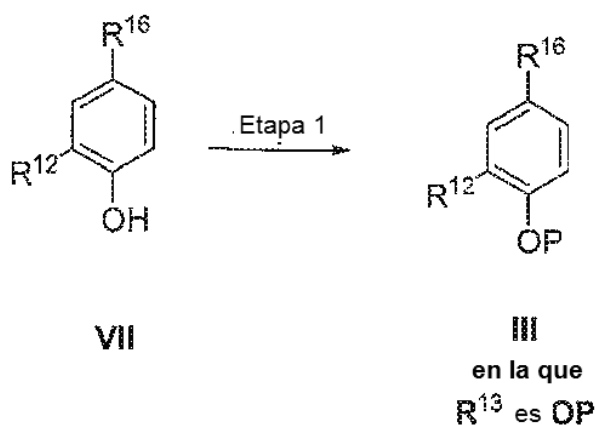
Ejemplo 80. Síntesis del compuesto de Fórmula III, en el que R^{13} es $SO_2NR^{25}R^{26}$:



Etapa - 1 Síntesis del compuesto de Fórmula III

5 El compuesto de Fórmula III, en la que R^{13} es $-\text{SO}_2\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, se sintetiza mediante la reacción de un compuesto de fórmula VI con una base (por ejemplo trietilamina) en un disolvente inerte (por ejemplo CH_2Cl_2), seguido de un reactivo apropiado ($\text{R}^{25}\text{R}^{26}\text{NH}_2$, por ejemplo 1-propanamina). Se deja que la reacción proceda, típicamente a temperatura ambiente, durante 2-5 horas y el producto deseado se aísla por procedimientos estándar (por ejemplo, extracción de cromatografía de gel de sílice).

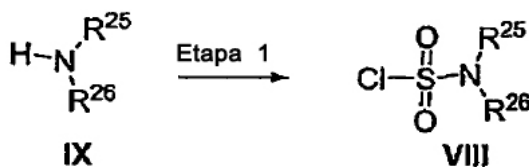
Ejemplo 81. Síntesis del compuesto de fórmula III, en el que R^{13} es OP en el que P es un grupo protector



10 *Etapa 1. Síntesis del compuesto de fórmula III, en el que R^{13} es OP y P es un grupo protector*

15 El compuesto de Fórmula III, en la que R^{13} es -OP y P es un grupo protector, se sintetiza mediante la reacción de un compuesto de fórmula VII con una base (por ejemplo, imidazol) en un disolvente polar (por ejemplo DMF), seguido de un reactivo apropiado (por ejemplo, terc butil-cloro-dimetilsilano) para introducir el grupo protector. Se deja que la reacción proceda, típicamente a temperatura ambiente, durante 8-12 horas, y el producto deseado se aísla por procedimientos estándar (por ejemplo, extracción, cromatografía en gel de sílice).

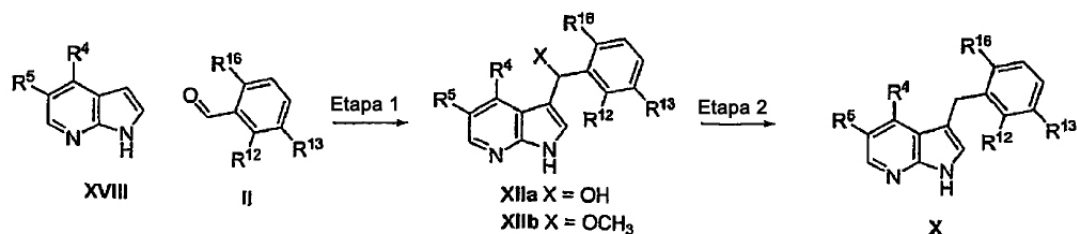
Ejemplo 82. Síntesis del compuesto de Fórmula VIII



Etapa 1- Síntesis del compuesto de Fórmula VIII

Se sintetiza el compuesto de Fórmula VIII haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula IX con una base (por ejemplo, piridina) en un disolvente inerte (por ejemplo, CH₂Cl₂, seguido de cloruro de sulfurilo. Se deja que la reacción proceda, normalmente bajo reflujo, durante 8-12 horas y se aísla el producto deseado por procedimientos estándar (por ejemplo, evaporación).

5 **Ejemplo 83. Síntesis de compuestos de Fórmula X**



Etapa 1- Preparación de compuestos de Fórmula XIIa y XIIb

10 A un compuesto de Fórmula XVIII y a un compuesto de Fórmula II se les añade un disolvente apropiado (por ejemplo, metanol) seguido de una base apropiada (por ejemplo, hidróxido de potasio, metóxido de sodio). Se deja que la reacción se agite de forma normal a temperatura ambiente durante la noche. El aislamiento por medios convencionales (por ejemplo, extracción, lavado y filtrado) permite obtener una mezcla de compuestos de Fórmula XIIa y XIIb que se pueden separar mediante cromatografía en gel de sílice si se desea.

Etapa 2- Preparación de compuestos de Fórmula X

15 A un compuesto de Fórmula XIIa o XIIb en un disolvente apropiado (por ejemplo, acetonitrilo) se le añade un agente reductor (por ejemplo, ácido trifluoroacético y trietilsilano). Normalmente, se deja que la reacción se agite a temperatura ambiente durante la noche. El aislamiento por medios convencionales (por ejemplo, extracción y cromatografía en gel de sílice) permite obtener compuestos de Fórmula X.

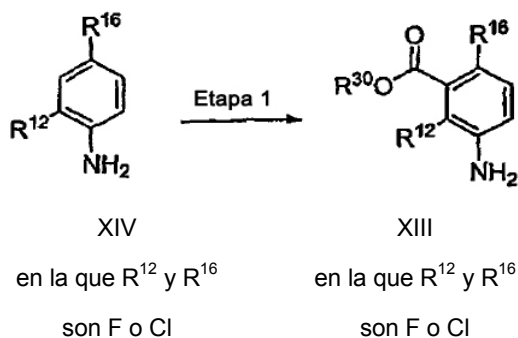
Ejemplo 84. Síntesis de compuestos de Fórmula I



20 *Etapa 1- Preparación de compuestos de Fórmula I:*

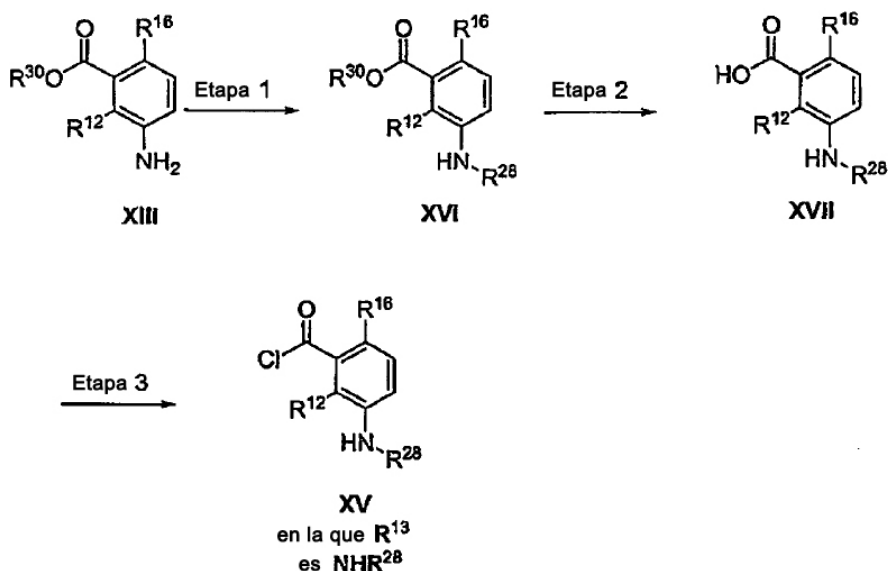
A un compuesto de Fórmula XIIa en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF) se le añade un agente oxidante (por ejemplo, peryodinato de Dess-Martin, TEMPO, DDQ). Normalmente, se deja que la reacción se agite a temperatura ambiente durante 20 minutos. El aislamiento por medios convencionales (por ejemplo, extracción y cromatografía en gel de sílice) permite obtener compuestos de Fórmula I.

25 **Ejemplo 85. Síntesis de compuestos de Fórmula XIII en la que R¹² y R¹⁶ son independientemente cloro o fluoro**



Etapa -1- Síntesis del compuesto de Fórmula XIII, en la que R¹² y R¹⁶ son cloro o fluoro

Se sintetiza el compuesto de Fórmula XIII, en la que R¹² y R¹⁶ son cloro o fluoro, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula XIV con un reactivo de organolitio (por ejemplo, n-butilitio) y un grupo protector temporal (por ejemplo, 1,2-bis-(cloro-dimetil-silanil)-etano) y DMF en un disolvente inerte (por ejemplo, THF) en atmósfera inerte (por ejemplo, argón) a -78 °C durante 2-4 horas, seguido de la retirada del grupo protector temporal usando un ácido (por ejemplo, HCl 1 N). Se aísla el producto por extracción y cromatografía en columna de gel de sílice.

Ejemplo 86. Síntesis de compuestos de Fórmula XV, en la que R¹³ es NHR²⁸*Etapa 1- Síntesis del compuesto de Fórmula XVI*

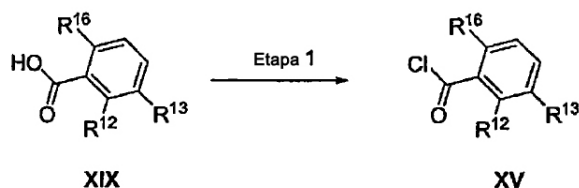
Se puede sintetizar el compuesto de Fórmula XVI haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula XIII con una base (por ejemplo, piridina, hidruro de sodio) en un disolvente inerte (por ejemplo, DMF, CH₂Cl₂, seguido de un reactivo apropiado (R²⁸SO₂Cl, por ejemplo, cloruro de propano-1-sulfonilo; R²⁵C(=O)Cl, por ejemplo, cloruro de acetilo; R²⁵NCO, por ejemplo, isocianato de propilo; R²⁵OC(=O)Cl, por ejemplo, cloroformiato de bencilo; R²⁶R²⁵NSO₂Cl, por ejemplo, cloruro de dimetilsulfamilo). Se deja que la reacción proceda, normalmente a temperatura ambiente, durante 8-12 horas y se aísla el producto deseado por procedimientos estándar (por ejemplo, extracción y cromatografía en gel de sílice).

Etapa 2- Síntesis del compuesto de Fórmula XVII

Se puede sintetizar el compuesto de Fórmula XVII, hidrolizando un compuesto de Fórmula XVI con una solución básica acuosa (por ejemplo, hidróxido de sodio). Se deja que la reacción proceda, normalmente bajo reflujo, durante 8-12 horas y se aísla el producto deseado por procedimientos estándar (por ejemplo, extracción).

Etapa 3- Síntesis del compuesto de Fórmula XV, en la que R¹³ es NHR²⁸

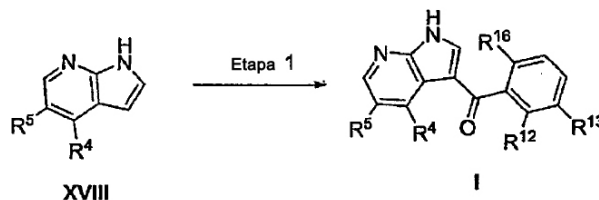
Se puede sintetizar el compuesto de Fórmula XV, en la que R¹³ es NHR²⁸, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula XVII con cloruro de tionilo. Se deja que la reacción proceda, normalmente bajo reflujo, durante 3-12 horas y se aísla el producto deseado por procedimientos estándar (por ejemplo, evaporación).

Ejemplo 87. Síntesis de compuestos de Fórmula XV*Etapa 1- Síntesis del compuesto de Fórmula XV*

Se puede sintetizar el compuesto de Fórmula XV haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula XIX con cloruro de

tionilo. Se deja que la reacción proceda, normalmente bajo reflujo, durante 3-12 horas y se aísla el producto deseado por procedimientos estándar (por ejemplo, evaporación).

Ejemplo 88. Síntesis de compuestos de Fórmula I

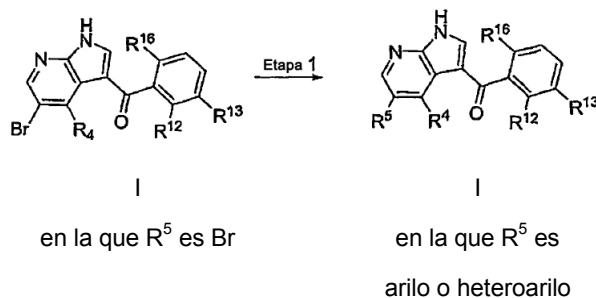


5 **Etapa -1- Síntesis del compuesto de Fórmula I**

Se sintetiza el compuesto de Fórmula I haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula XVIII con un compuesto de Fórmula XV (Ejemplo 83, por ejemplo, cloruro de benzoílo) en presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo, tricloruro de aluminio) en un disolvente inerte (por ejemplo, cloruro de metileno) bajo una atmósfera inerte (por ejemplo, argón) a temperatura ambiente o con calentamiento hasta reflujo durante 1-18 horas. Se aísla el producto por extracción y cromatografía en columna de gel de sílice.

10

Ejemplo 89. Síntesis de compuestos de Fórmula I en la que R⁵ es arilo o heteroarilo

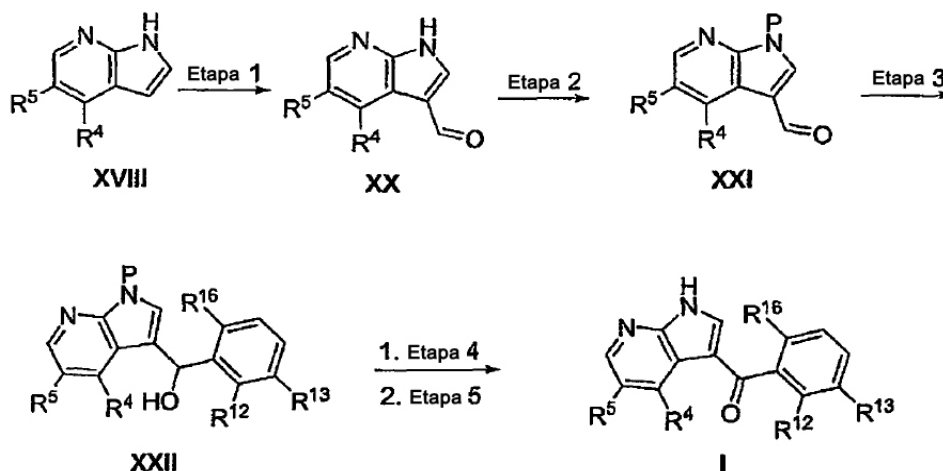


Etapa 1: Síntesis del compuesto de Fórmula I, en la que R⁵ es arilo o heteroarilo

Se prepara el compuesto de Fórmula I, en la que R⁵ es arilo o heteroarilo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula I, en la que R⁵ es bromo, bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki, con ácido borónico (por ejemplo, ácido fenilborónico) en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio) y catalizador (por ejemplo, Pd(Ph₃P)₄) en un sistema de disolvente THF/acuoso. Después de 4-12 horas con calentamiento hasta 80 °C o calentamiento en un instrumento de microondas a 120 °C durante 15 minutos, se aísla el producto por procedimientos de tratamiento estándar (por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice).

15

20 **Ejemplo 90. Síntesis de compuestos de Fórmula I**



Etapa -1- Síntesis del compuesto XX

Se puede sintetizar el compuesto de Fórmula XX haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula XVIII con hexametiltetramina y ácido acético en agua con calentamiento a reflujo durante dos horas. Después de enfriar, el producto deseado precipita y se puede recoger mediante filtración.

Etapa -2- Síntesis del compuesto de Fórmula XXI

- 5 Se sintetiza el compuesto de Fórmula XXI, en la que P es un grupo protector, haciendo reaccionar un compuesto XX con un reactivo apropiado para introducir un grupo protector (P-X, por ejemplo, cloruro de triisopropilsililo) y una base (por ejemplo, hidruro de sodio) en un disolvente (por ejemplo, THF) normalmente a temperatura ambiente durante 8-12 horas. Se aísla el producto por medios convencionales (por ejemplo, extracción).

Etapa -3- Síntesis del compuesto de Fórmula XXII

- 10 Se sintetiza el compuesto de Fórmula XXII haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula XXI en un disolvente (por ejemplo, THF) con un reactivo de organolitio (por ejemplo, fenillitio) en un disolvente (por ejemplo, THF) bajo una atmósfera inerte, se enfría hasta -78 °C. También se puede preparar un reactivo de organolitio apropiado haciendo reaccionar compuestos de Fórmula III, en la que R¹² y R¹⁶ son independientemente fluoro o cloro, con un reactivo de organolitio (por ejemplo, butyllitio) en un disolvente (por ejemplo, THF) bajo una atmósfera inerte, se enfría hasta -78 °C. Normalmente se deja que la reacción se atempere hasta temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos. Se aísla el producto por medios convencionales (por ejemplo, extracción).

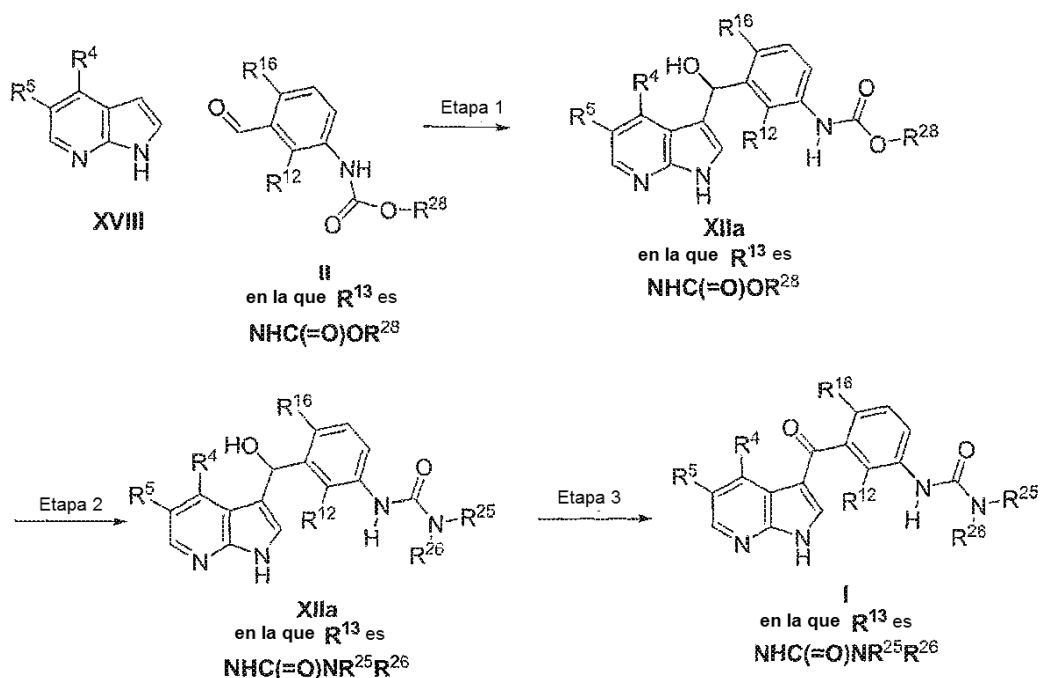
Etapa -4- Síntesis de un intermedio del compuesto de Fórmula I

- 20 Se sintetiza un intermedio de un compuesto de Fórmula I haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula XXII con un reactivo apropiado para retirar el grupo protector, P, (por ejemplo, fluoruro de tetra-n-butil amonio) en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF). Se aísla el producto final por procedimientos convencionales (por ejemplo, extracción).

Etapa -5- Síntesis del compuesto de Fórmula I

- 25 Se sintetiza el compuesto de Fórmula I haciendo reaccionar el intermedio de la etapa 4 con un agente oxidante (por ejemplo, peryodinano de Dess-Martin, TEMPO) en un disolvente aprótico (por ejemplo, THF) normalmente a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se aísla el producto por medios convencionales (por ejemplo, extracción y cromatografía en gel de sílice).

Ejemplo 91. Síntesis de compuestos de Fórmula I, en los que R¹³ es NHC(=O)NR²⁵R²⁶.



Etapa 1. Preparación de compuestos de Fórmula XIIa, en la que R¹³ es NHC(=O)OR²⁸

A UN compuesto de fórmula XVIII y un compuesto de Fórmula II, en la que R^{13} es $NHC(=O)OR^{28}$, se añade un disolvente apropiado (por ejemplo, metanol), seguido de una base apropiada (por ejemplo hidróxido de potasio). La reacción típicamente se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. El aislamiento por medio de convenciones (por ejemplo, extracción, lavado y filtrado) proporciona el compuesto de Fórmula XII bis, en la que R^{13} es $NHC(=O)OR^{28}$.

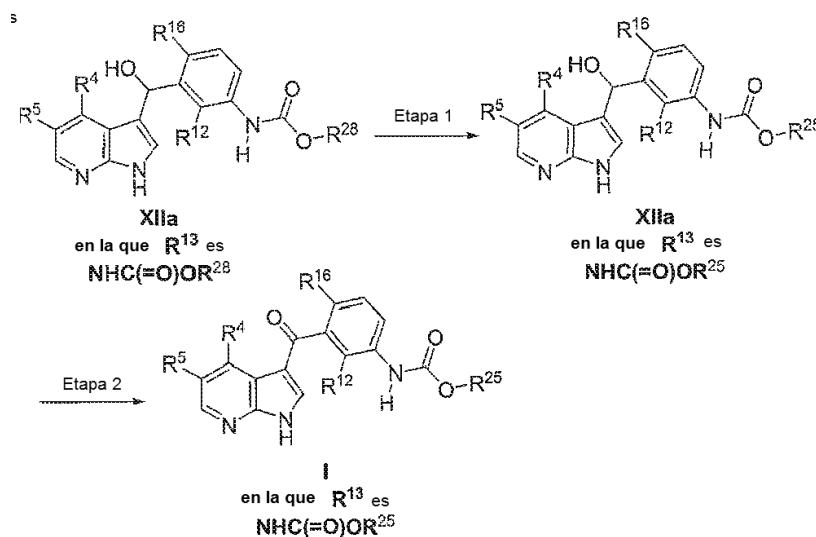
Etapa 2. Preparación de compuestos de Fórmula XIIa, en la que R^{13} es $NHC(=O)NR^{25}R^{26}$:

El compuesto de Fórmula XIIa, en la que R^{13} es $NHC(=O)NR^{25}R^{26}$ se sintetiza mediante la reacción de un compuesto de fórmula XIIa, en la que R^{13} es $NHC(=O)OR^{28}$, con una amina de la fórmula $NHR^{25}R^{26}$ por ejemplo, propilamina) en un disolvente apropiado (por ejemplo, dioxano), seguido de una base apropiada (por ejemplo, trietilamina). La reacción se calienta típicamente a $140^\circ C$ durante 15 minutos en un instrumento de microondas CEM Discover. El aislamiento por medio de convenciones (por ejemplo, extracción, lavado y filtrado) proporciona compuestos de la Fórmula XIIa, en la que R^{13} es $NHC(=O)NR^{25}R^{26}$.

Etapa 3. Preparación de compuestos de Fórmula I, en la que R^{13} es $NHC(=O)NR^{25}R^{26}$:

El compuesto de Fórmula I, en la que R^{13} es $NHC(=O)NR^{25}R^{26}$, se sintetiza mediante la reacción de un compuesto de fórmula XIIa, en la que R^{13} es $NHC(=O)NR^{25}R^{26}$, con un agente oxidante (por ejemplo peryodano Dess-Martin, TEMPO) en una disolvente apropiado (por ejemplo THF). La reacción se agita típicamente a temperatura ambiente durante 15 minutos. El aislamiento por medio de convenciones (por ejemplo, extracción, lavado y filtrado) proporciona compuestos de la Fórmula I, en la que R^{13} es $NHC(=O)NR^{25}R^{26}$.

Ejemplo 92. Síntesis de compuestos de Fórmula I, en los que R^{13} es $NHC(=O)OR^{25}$.



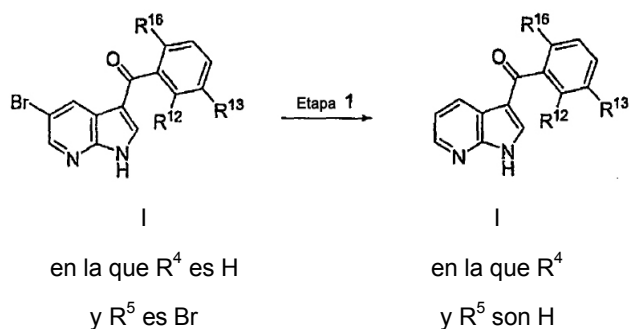
Etapa 1. Preparación de compuestos de Fórmula XIIa, en la que R^{13} es $NHC(=O)OR^{25}$:

El compuesto de Fórmula XIIa, en la que R^{13} es $NHC(=O)OR^{25}$, se sintetiza mediante la reacción de un compuesto de fórmula XIIa, en la que R^{13} es $NHC(=O)OR^{28}$, con un alcohol de la fórmula $R^{25}OH$ (por ejemplo, metanol) en un disolvente apropiado (por ejemplo, dioxano), seguido de una base apropiada (por ejemplo, trietilamina). La reacción se calienta típicamente a $140^\circ C$ durante 15 minutos en un instrumento de microondas CEM Discover. El aislamiento por medio de convenciones (por ejemplo, extracción, lavado y filtrado) proporciona compuestos de la Fórmula XIIa, en la que R^{13} es $NHC(=O)OR^{25}$.

Etapa 2. Preparación de compuestos de Fórmula I, en la que R^{13} es $NHC(=O)OR^{25}$:

El compuesto de Fórmula I, en la que R^{13} es $NHC(=O)OR^{25}$, se sintetiza mediante la reacción de un compuesto de fórmula XIIa, en la que R^{13} es $NHC(=O)OR^{25}$, con un agente oxidante (por ejemplo, peryodano de Dess-Martin, TEMPO) en una disolvente apropiado (por ejemplo THF). La reacción se agita típicamente a temperatura ambiente durante 15 minutos. El aislamiento por medio de convenciones (por ejemplo, extracción, lavado y filtrado) proporciona compuestos de la Fórmula I, en la que R^{13} es $NHC(=O)OR^{25}$.

Ejemplo 93. Síntesis de compuestos de Fórmula I, en la que R^4 y R^5 son hidrógeno.

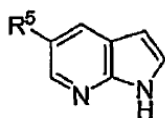


Etapa 1- Preparación de compuestos de Fórmula I en la que R⁴ y R⁵ son hidrógeno

Se sintetiza el compuesto de Fórmula I, en la que R⁴ y R⁵ son hidrógeno, hidrogenando el compuesto de Fórmula I, en la que R⁴ es hidrógeno y R⁵ es bromo, en presencia de un disolvente apropiado (por ejemplo, metanol) y catalizador (por ejemplo, 10 % de Pd/C), bajo una atmósfera de gas hidrógeno. Se deja que la reacción se agite de forma normal a temperatura ambiente durante 8-12 horas. El aislamiento por medios convencionales (por ejemplo, extracción, lavado y filtración) permite obtener compuestos de Fórmula I, en la que R⁴ y R⁵ son hidrógeno.

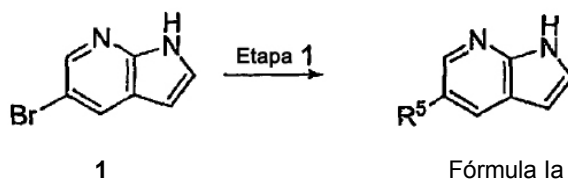
Síntesis del compuesto de Fórmula Ia:

Los compuestos de Fórmula Ia son compuestos de Fórmula XVIII en los que R⁴ es hidrógeno y R⁵ es el único sustituyente sobre estructura de núcleo. Los esquemas sintéticos ejemplares para grupos de compuestos dentro de la Fórmula Ia se muestran en los Ejemplos 91 a 99 para diferentes selecciones de R⁵.



Fórmula Ia

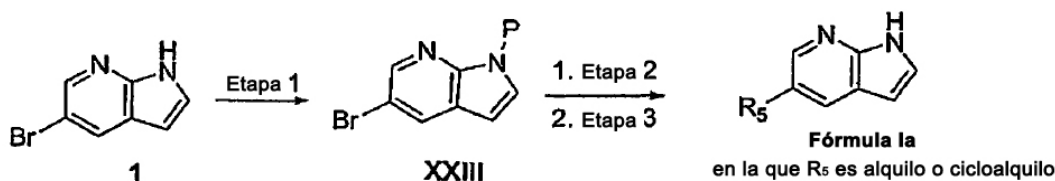
Ejemplo 94. Síntesis de compuestos de Fórmula Ia en la que R⁵ es arilo o heteroarilo



en la que R⁵ es arilo o heteroarilo

Se sintetiza el compuesto de Fórmula Ia, en la que R⁵ es arilo o heteroarilo, a partir del compuesto **1** bajo condiciones de reacción de Suzuki usando ácidos aril o heteroaril borónicos (por ejemplo, ácido fenilborónico) en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio) y un catalizador (por ejemplo, Pd (PPh₃)₄) en un sistema THF/acuoso con calentamiento térmico (por ejemplo, 80 °C durante 12 horas) o calentamiento de microondas (por ejemplo, 120 °C durante 15 minutos). Se aísla el producto por medios convencionales (por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice).

Ejemplo 95. Síntesis de compuestos de Fórmula Ia en la que R⁵ es alquilo o cicloalquilo



Etapa -1- Síntesis del compuesto de Fórmula XXIII

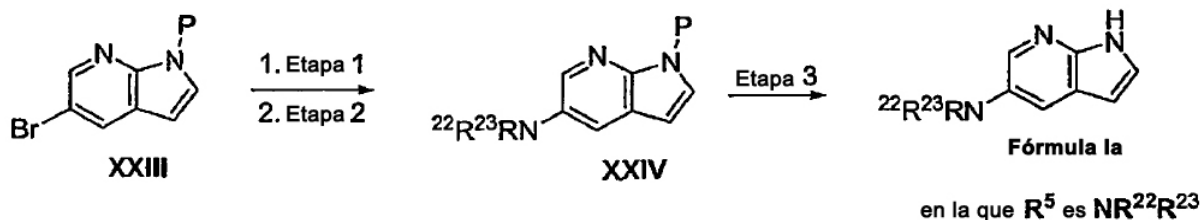
Se sintetiza el compuesto de Fórmula XXIII, en la que P es un grupo protector, haciendo reaccionar un compuesto 1 con una base (por ejemplo, hidruro de sodio) en un disolvente inerte (por ejemplo, THF), seguido de un reactivo apropiado (P-X, por ejemplo, cloruro de triisopropilsililo) para la introducción de un grupo protector. Se deja que la reacción proceda, normalmente a temperatura ambiente, durante 8-12 horas y se aísla el producto deseado por procedimientos estándar (por ejemplo, extracción) (Greene, T. W.; Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis I, 3ª ed.; John Wiley & Sons: Nueva York (1981)).

Etapa -2- Síntesis de un intermedio del compuesto de Fórmula Ia, en la que R⁵ es alquilo y cicloalquilo

Se sintetiza un intermedio del compuesto de Fórmula Ia, en la que R⁵ es alquilo o cicloalquilo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula XXIII con un reactivo de Grignard de alquilo o cicloalquilo (por ejemplo, bromuro de etilmagnesio) en presencia de catalizador (por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)fen-oceno]dicloropaladio(II) en un disolvente inerte (por ejemplo, tolueno) a baja temperatura (por ejemplo, -78 °C) o bajo reflujo durante 2-8 horas. Se aísla el producto por procedimientos estándar (por ejemplo, extracción y cromatografía en columna de gel de sílice) como se describe en la literatura. (T. Hayashi, M.Konishi, Y. Kobori, M. Kumada, T. Higuchi, K. Hirotsu; J. Am Chem. Soc. 1984, 106, 158-163).

Etapa -3- Síntesis del compuesto de Fórmula Ia, en la que R⁵ es alquilo o cicloalquilo

Se sintetiza el compuesto de Fórmula Ia, en la que R⁵ es alquilo o cicloalquilo haciendo reaccionar un intermedio del compuesto Fórmula Ia de la etapa 2 con un reactivo apropiado para retirar el grupo protector (por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio) en un disolvente apropiado (por ejemplo, tetrahidrofurano). Se aísla el producto por procedimientos estándar (por ejemplo, extracción y cromatografía en columna de gel de sílice).

Ejemplo 96. Síntesis de compuestos de Fórmula Ia en la que R⁵ es NR²²R²³*Etapa -1- Síntesis de un intermedio del compuesto de Fórmula XXIV*

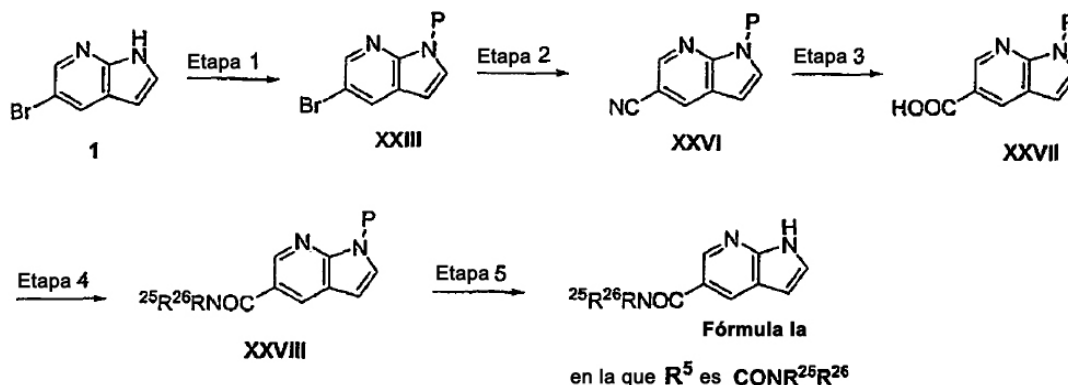
Se sintetiza un intermedio del compuesto de Fórmula XXIV, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula XXIII, con una amina de la fórmula NHR²²R²³ (por ejemplo, anilina) en un disolvente (por ejemplo, tolueno), en presencia de una base (por ejemplo, *tert*-butóxido de sodio) y un catalizador compuesto de un metal (por ejemplo, tris(dibencilidienacetona)dipaladio(0)) y un ligando (por ejemplo, tri-*tert*-butilfosfina) con calentamiento, normalmente a 95 °C, durante 8-12 horas como se describe (Thomas, y col., J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 9404) sustituyendo un compuesto de Fórmula XXIII por el N-sustituido-3,6-dibromocarbazol. Se purifica el compuesto deseado mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Este intermedio se usa directamente en la etapa 3 para proporcionar el compuesto de Fórmula Ia en la que R⁵ es NR²²R²³ y R²² y R²³ no son -C(X)R²⁰, -C(X)NR¹⁷R¹⁸, -S(O)₂R²¹, o S(O)₂NR¹⁷R¹⁸ o, de forma alternativa, puede estar adicionalmente sustituido como se describe en la etapa 2.

Etapa -2- Síntesis del compuesto de Fórmula XXIV

Se puede modificar adicionalmente el intermedio de la etapa 1 cuando R²² o R²³ se a hidrógeno. En este caso, el intermedio de la etapa 1 se puede hacer reaccionar con una base (por ejemplo, hidruro de sodio) en un disolvente (por ejemplo, N,N-dimetilformamida), seguido de la reacción con un reactivo de alquilación (por ejemplo, bromuro de bencilo) o un reactivo de acilación (por ejemplo, cloruro de benzoilo, isocianato de fenilo, isotiocianato de fenilo, cloruro de fenilsulfonilo) normalmente a temperatura ambiente o con calentamiento hasta 80 °C durante 1-12 horas. Se puede purificar el producto deseado por medios convencionales (por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice). De forma alternativa, cuando R²² o R²³ es un grupo protector adecuado (por ejemplo, bencilo), se puede retirar por un tratamiento apropiado (por ejemplo, hidrogenación) para proporcionar un compuesto en el que R²² y/o R²³ son hidrógeno, que es adecuado para una modificación adicional con un reactivo de alquilación o un reactivo de acilación como se describe en el presente documento.

Etapa -3- Síntesis del compuesto de Fórmula Ia, en la que R⁵ es -NR²²R²³

Se sintetiza el compuesto de Fórmula Ia, en la que R⁵ es -NR²²R²³, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula XXIV con un reactivo apropiado para retirar el grupo protector (por ejemplo, fluoruro de tetra-n-butilamonio) en un disolvente apropiado (por ejemplo, metanol). Se puede aislar el producto final por procedimientos convencionales (por ejemplo, extracción).

Ejemplo 97. Síntesis de compuestos de Fórmula Ia en la que R⁵ es C(O)NR²⁵R²⁶*Etapa -1- Síntesis del compuesto de Fórmula XXIII*

5 Se sintetiza el compuesto de Fórmula XIII, en la que P es un grupo protector, haciendo reaccionar un compuesto 1 con una base (por ejemplo, hidruro de sodio) en un disolvente (por ejemplo, THF), seguido de un reactivo apropiado (P-X, por ejemplo, cloruro de triisopropilsililo) para la introducción de un grupo protector. Se deja que la reacción proceda, normalmente a temperatura ambiente, durante 8-12 horas y se aísla el producto deseado por procedimientos estándar (por ejemplo, extracción y cromatografía en columna de gel de sílice) (Greene, T. W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis I*, 3^a ed.; John Wiley & Sons: Nueva York (1981).

Etapa -2- Síntesis del compuesto de Fórmula XXVI

10 Se puede sintetizar un compuesto de Fórmula XXVI haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula XXIII con cianuro de sodio en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMF) en una atmósfera inerte (por ejemplo, argón), en presencia de un catalizador (por ejemplo, yoduro cuproso o tris(dibencilidenaetona)dipaladio(0)) siguiendo el procedimiento descrito por Buchwald y col., *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 2890-2891, sustituyendo el 5-bromo-7-azaindol por 5-bromo-indol.

Etapa -3- Síntesis del compuesto de Fórmula XXVII

15 Se puede sintetizar el compuesto de Fórmula XXVII calentando un compuesto de Fórmula XXVI con base acuosa (por ejemplo, KOH ac.) en presencia de un alcohol (por ejemplo, etanol) a temperaturas altas (por ejemplo, 90 °C) por un tiempo requerido, normalmente 24 h, como se describe en *Org. Syn. Collective Volumen 2*, 292 (1943). De forma alternativa, se pueden sintetizar compuestos de Fórmula XXVII directamente a partir de un compuesto de Fórmula XXIII haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula XXIII con una base fuerte (por ejemplo, n-butilitio) y cloroforniato de bencilo en un disolvente inerte (por ejemplo, THF), y por desbencilación posterior hidrogenando el éster bencilico obtenido con hidrógeno, en presencia de un catalizador (por ejemplo, 20 % de Pd(OH)₂/C) a temperatura ambiente. Se puede aislar el producto mediante filtración y evaporación.

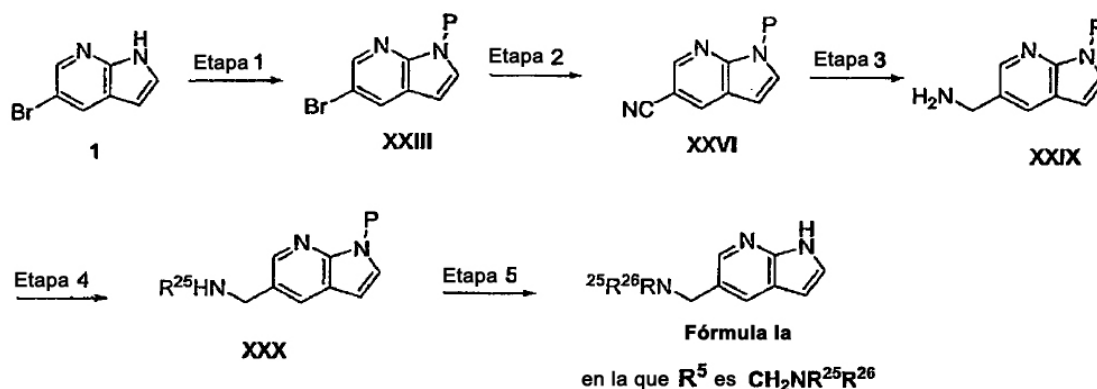
Etapa -4 - Síntesis del compuesto de Fórmula XXVIII

20 Se puede sintetizar el compuesto de Fórmula XXVIII haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula XXVII con una amina (por ejemplo, bencilamina) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMF) en una atmósfera inerte, en presencia de un agente de activación (por ejemplo, hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidino)fosfonio PyBroP) siguiendo el procedimiento descrito por Coste y col., *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 2437.

Etapa -5- Síntesis del compuesto de Fórmula Ia

30 Se puede sintetizar el compuesto de Fórmula Ia, en la que R⁵ es C(O)NR²⁵R²⁶, escindiendo el grupo protector (por ejemplo, TIPS) de un compuesto de Fórmula XXVIII con reactivos apropiados (por ejemplo, TBAF) y aislando el producto (por ejemplo, extracción y cromatografía en columna de gel de sílice).

Ejemplo 98. Síntesis de compuestos de Fórmula Ia en la que R⁵ es CH₂NHR²⁵R²⁶



Etapa -1- Síntesis del compuesto de Fórmula XXIII

- 5 Se sintetiza el compuesto de Fórmula XXIII, en la que P es un grupo protector, haciendo reaccionar un compuesto 1 con una base (por ejemplo, hidruro de sodio) en un disolvente (por ejemplo, THF), seguido de un reactivo apropiado (P-X, por ejemplo, cloruro de triisopropilsililo) para la introducción de un grupo protector. Se deja que la reacción proceda, normalmente a temperatura ambiente, durante 8-12 horas y se aísla el producto deseado por procedimientos estándar (por ejemplo, extracción y cromatografía en columna de gel de sílice) (Greene, T. W.; Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis I, 3ª ed.; John Wiley & Sons: Nueva York (1981).

Etapa -2- Síntesis del compuesto de Fórmula XXVI

- 10 Se puede sintetizar un compuesto de Fórmula XXVI haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula con cianuro de sodio en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMF) en un atmósfera inerte, en presencia de un catalizador (por ejemplo, tris(dibencilidenaetona)dipaladio(0) o yoduro cuproso) siguiendo el procedimiento descrito por Buchwald y col., J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 2890-2891, sustituyendo el 5-bromo-7-azaindol por 5-bromo-indol.

Etapa -3- Síntesis del compuesto de Fórmula XXIX

- 15 Se puede sintetizar el compuesto de Fórmula XXIX a partir de un compuesto de Fórmula XXVI bajo condiciones de hidrogenación usando un catalizador (por ejemplo, PtO_2) en una atmósfera de H_2 como lo describe Secrist III y col., J Org. Chem., 1972, 37, 335-336.

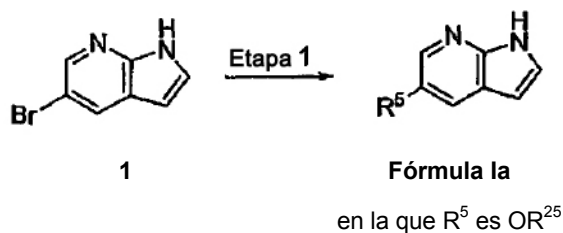
Etapa -4- Síntesis del compuesto de Fórmula XXX

- 20 Se puede sintetizar el compuesto de Fórmula XXX a partir del compuesto de Fórmula XXIX con un reactivo electrófilo (por ejemplo, bromuro de bencilo, cloruro benenosulfonilo, cloruro de benzoilo, isocianato de fenilo, isotiocianato de fenilo) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DIMLY) en una atmósfera inerte, en presencia de una base (por ejemplo, K_2CO_3 , Et_3N). Se puede aislar el producto por procedimientos estándar (por ejemplo, tratamiento acuoso y cromatografía en columna de gel de sílice).

Etapa -5- Síntesis del compuesto de Fórmula Ia

- 25 Se puede sintetizar el compuesto de Fórmula Ia, en la que R^5 es $CH_2NHR^{25}R^{26}$, a partir de un compuesto de Fórmula XXX con un reactivo electrófilo (por ejemplo, bromuro de bencilo, cloruro de benenosulfonilo, cloruro de benzoilo, isocianato de fenilo, isotiocianato de fenilo) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMF) en una atmósfera inerte, en presencia de una base (por ejemplo, K_2CO_3 , Et_3N), seguido de desprotección del grupo protector con condiciones apropiadas (por ejemplo, fluoruro de tetra-n-butilamonio) y purificación por medios convencionales (por ejemplo, cromatografía en gel de sílice).
- 30

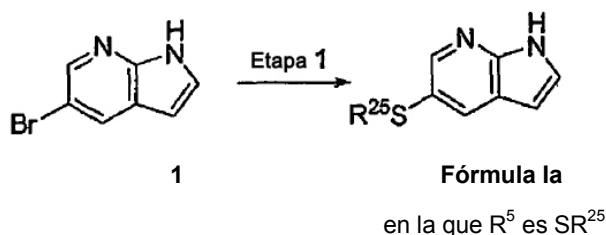
Ejemplo 99. Síntesis de compuestos de Fórmula Ia en la que R^5 es OR^{25}



Etapa - 1 - Síntesis del compuesto de Fórmula Ia, en la que R⁵ es OR²⁵

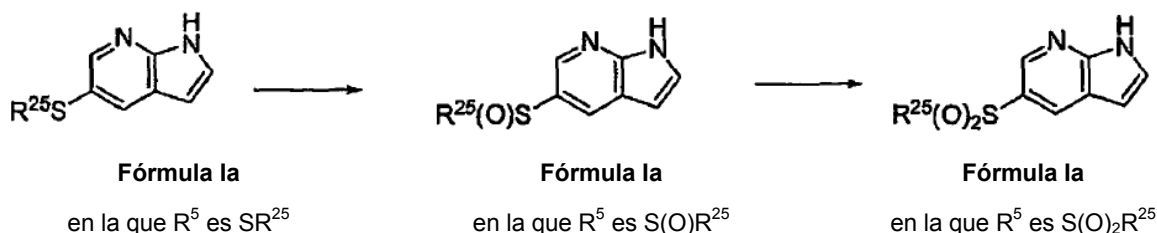
Se sintetiza un compuesto de Fórmula Ia, en la que R⁵ es OR²⁵, haciendo reaccionar un compuesto 1 con un reactivo de fórmula R²⁵OH (por ejemplo, metanol) en presencia de base (por ejemplo, metóxido de sodio) y bromuro de cobre (I) en un disolvente (por ejemplo, N, N-dimetilformamida) normalmente con calentamiento a reflujo durante 2-8 horas como lo describe Mazeas, y col., en Heterocycles, 1999, 50:1065. Se purifica el intermedio deseado por medios convencionales (por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice).

Ejemplo 100. Síntesis de compuestos de Fórmula Ia en la que R⁵ es SR²⁵



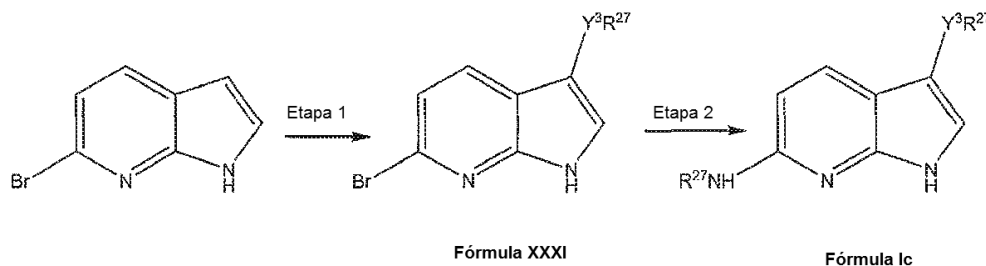
Se puede preparar un compuesto de Fórmula Ia, en la que R⁵ es SR²⁵, haciendo reaccionar un compuesto 1 con una base fuerte (por ejemplo, hidruro de potasio o *t*-butilitio) y dialquildisulfuros (por ejemplo, dimetildisulfano) o tiofenoles (por ejemplo, 4-metoxitiofenol) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) en una atmósfera inerte siguiendo el procedimiento descrito por Yang y col., Heterocycles, 1992, 34, 1169, sustituyendo 5-bromo-7-azaindol por 5-bromo-indol.

Ejemplo 101. Ejemplo 47. Síntesis de compuestos de Fórmula Ia en la que R⁵ es S(O)R²⁵ o S(O)₂R²⁵



Se pueden preparar compuestos de Fórmula Ia, en la que R⁵ es S(O)R²⁵, o S(O)₂R²⁵ haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula Ia, en la que R⁵ es SR²⁵, con 1 o 2 equivalentes de agente oxidante (por ejemplo, oxono), respectivamente, en un disolvente polar (por ejemplo, DMF), usando procedimientos estándar.

Ejemplo 102. Síntesis del compuesto de fórmula Ic, en la que Y³ es C(O) o CH₂; Y⁶ es NH; y R²⁷ es como se define en el párrafo [0020]



Etapa - 1 Síntesis del compuesto de Fórmula XXXI

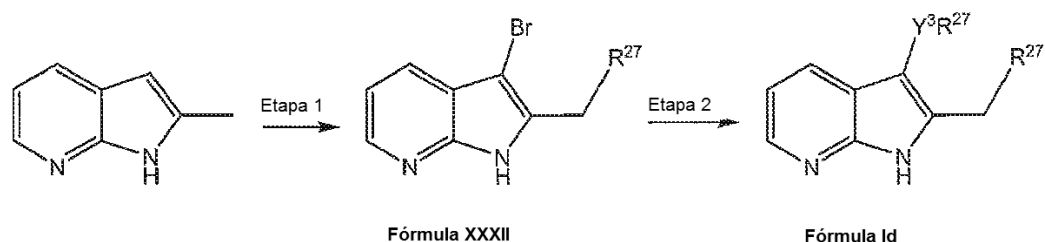
El compuesto de Fórmula XXXI, a su vez se puede preparar mediante reacción de 6-bromo-7-azaindol (Minakata, S., et al, Synthesis, 1992, p661-663) con un nucleófilo apropiado (por ejemplo, cloruros de ácido, haluros de alquilo, y similares) en disolventes apróticos polares (por ejemplo, THF, DMF) en presencia de un ácido de Lewis (por

ejemplo, AlCl_3 , InCl_3 , etc.). El producto puede aislarse siguiendo procedimientos estándar (el trabajo y la cromatografía en columna de gel de sílice).

Etapa - 2 Síntesis del compuesto de Fórmula Ic

5 El compuesto de Fórmula Ic se puede preparar mediante reacción del compuesto de Fórmula XXXI con R^{27}NH_2 en condiciones de reacción de bajo Buckwald (tetraquis trialquilfosfina de paladio y de una base). El producto puede aislarse siguiendo procedimientos estándar (procesamiento y cromatografía en columna de gel de sílice).

Ejemplo 103. Síntesis del compuesto de fórmula Id, en la que Y^3 es $\text{C}(\text{O})$ o CH_2 ; Y^2 es CH_2 ; y R^{27} es como se define en el párrafo [0024]



10

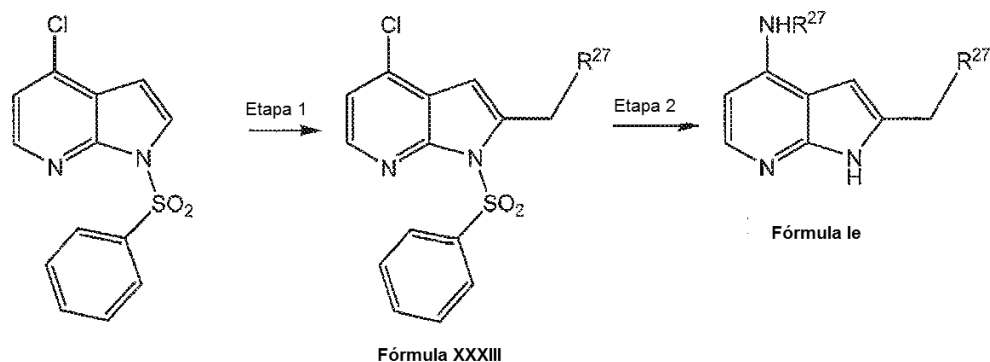
Etapa - 1 Síntesis del compuesto de Fórmula XXXIII

15 El compuesto de Fórmula XXXII se puede preparar a partir de 2-metil-7-azaindol (Clemo, S.; J. Chem.Soc, 1945, p 603-607) mediante reacción con N-bromosuccinimida en tetracloruro de carbono, seguido der la reacción del compuesto de dibromo con un nucleófilo (por ejemplo, amina, alcoxi, fenoxi, etc). El producto puede aislarse siguiendo procedimientos estándar (procesamiento y cromatografía en columna de sílice).

Etapa - 2 Síntesis del compuesto de Fórmula Id

20 El compuesto de Fórmula XXXII se puede hacer reaccionar con un reactivo de litio (por ejemplo butil-litio), seguido de la reacción con un aldehído para proporcionar el intermedio clave en el compuesto de Fórmula Id. Este intermedio se puede hacer reaccionar con un agente reductor (por ejemplo, ácido trifluoroacético y trietilsilano) edurante toda la noche temperatura ambiente para proporcionar un compuesto de Fórmula Id en el que Y^3 es CH_2 como se describe en el Ejemplo 79, etapa a 2, o con un agente oxidante (por ejemplo, peryodano de Dess-Martin, TEMPO) a temperatura ambiente durante 20 minutos para proporcionar un compuesto de Fórmula Id en en el que Y^3 es $\text{C}(\text{O})$ tal como se describe en el Ejemplo 80.

25 **Ejemplo 104. Síntesis del compuesto de fórmula Ie, en la que Y^4 es NH ; Y^2 es CH_2 ; y R^{27} es como se define en el párrafo [0027]**



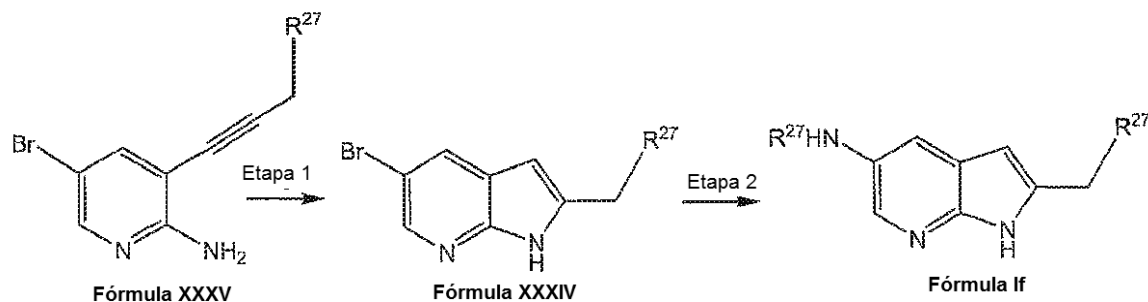
Etapa - 1 Síntesis del compuesto de Fórmula XXXIII

30 El compuesto de Fórmula XXXIII se puede preparar mediante reacción de 4-cloro-1-fenilsulfonil-7-azaindol (Mendiola, J., y col.; J. Org. Chem., 2004, p 4974-4983) con el reactivo de litio (por ejemplo LDA) a baja temperatura (por ejemplo -40°C) seguido de la adición de un haluro de alquilo (por ejemplo bromuro de bencilo). El producto puede aislarse siguiendo procedimientos estándar (procesamiento y cromatografía en columna de gel de sílice).

Etapa - 2 Síntesis del compuesto de Fórmula Ie

El compuesto de Fórmula Ie se puede preparar mediante reacción de un compuesto de Fórmula XXXIII con una amina de fórmula $R^{27}NH_2$ en condiciones de reacción de Buchwald, seguido de desprotección y aislamiento del producto siguiendo procedimientos estándar (procesamiento y cromatografía en columna de gel de sílice).

- 5 **Ejemplo 105. Síntesis del compuesto de fórmula If, en la que Y^5 es NH ; Y^2 es CH_2 ; y R^{27} es como se define en el párrafo [0030]**



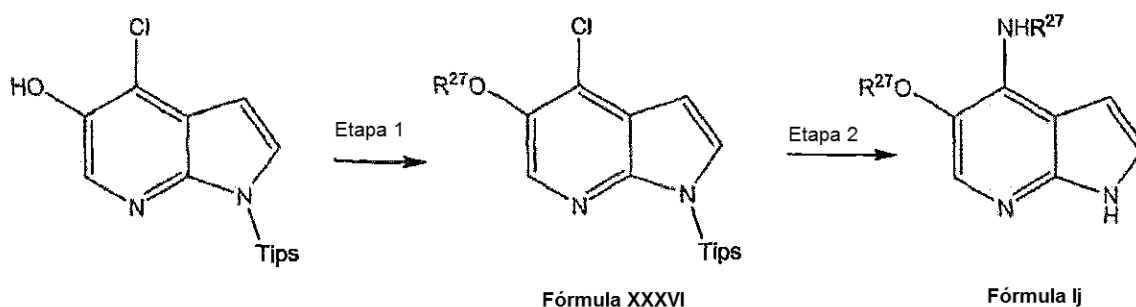
Etapa - 1 Síntesis del compuesto de Fórmula XXXIV

- 10 El compuesto de Fórmula XXXIV se puede preparar mediante reacción de un compuesto de fórmula XXXV con una base fuerte (por ejemplo, KH, terc-butóxido potásico) en un disolvente adecuado (por ejemplo NMP) a temperatura ambiente (Koradin, C., y col., Tetrahedron 2003, p1571-1588). El producto puede aislarse siguiendo procedimientos estándar (procesamiento y cromatografía en columna de gel de sílice).

Etapa - 2 Síntesis del compuesto de Fórmula If

- 15 El compuesto de Fórmula If se pueden preparar mediante reacción de un compuesto de Fórmula XXXIV con una amina de fórmula $R^{27}NH_2$ en condiciones de reacción de Buchwald, seguido de desprotección y aislamiento del producto siguiendo procedimientos estándar (trabajo y la cromatografía en columna de gel de sílice).

- Ejemplo 106. Síntesis del compuesto de fórmula Ij, en la que Y^4 es NH ; Y^5 es O; y R^{27} es como se define en el párrafo [0042]**



- 20 *Etapa - 1 Síntesis del compuesto de Fórmula XXXVI*

El compuesto de Fórmula XXXVI se puede sintetizar mediante reacción de AN-trisopropilsililo-4-cloro-5-hidroxi-7-azaindol (L'Heureux, A., Thibault, C., and Ruel, R.; Tetrahedron Letters, 2004, p2317-2319) con un alcohol (por ejemplo alcohol bencílico) en condiciones de reacción de Mitsunobu y aislar el producto siguiendo procedimientos estándar (trabajo y la cromatografía en columna de gel de sílice).

- 25 *Etapa - 2 Síntesis del compuesto de Fórmula Ij*

El compuesto de Fórmula Ij se puede preparar mediante reacción de un compuesto de fórmula XXXVI con una amina de fórmula $R^{27}NH_2$ en condiciones de reacción Buchwald seguido de desprotección y aislamiento del producto siguiendo procedimientos estándar procesamiento y cromatografía en columna de gel de sílice).

Ejemplos adicionales de ciertos procedimientos se pueden encontrar en las siguientes aplicaciones: Solicitud provisional de Estados Unidos N° 60/580.898, presentada el 17 de mayo de 2005; Solicitud provisional de Estados Unidos N.º 60/682.076, filed May 17, 2005; Solicitud provisional de Estados Unidos. N.º 60/682.058, presentada el 17 de mayo de 2005; Solicitud provisional de Estados Unidos. N.º. 60/682.063, presentada el 17 de mayo de 2005; Solicitud provisional de Estados Unidos. N.º. 60/682.051, presentada el 17 de mayo de 2005; Solicitud provisional de Estados Unidos. N.º 60/682.042, presentada el 17 de mayo de 2005; Solicitud provisional de Estados Unidos. N.º 60/692.750, presentada el 22 de junio de 2005; y Solicitud provisional de Estados Unidos. N.º 60/692.960, presentada el 22 de junio de 2005.

Todas las patentes y otras referencias mencionadas en esta memoria son indicativas del nivel de experiencia de los expertos en la técnica a la que pertenece la invención.

Será evidente para un experto en la técnica que se pueden realizar varias sustituciones y modificaciones en la invención divulgada en el presente documento sin desviarse del ámbito de la invención.

La invención que se describe ilustrativamente en el presente documento se puede practicar adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, que no se describe específicamente en el presente documento. Por tanto, por ejemplo, en cada caso en el presente documento, cualquiera de los términos "que comprende", "que consiste esencialmente en" y "que consiste en" se puede sustituir con cualquiera de los otros dos términos. Los términos y expresiones que se han empleado se usan como términos de descripción y no como limitación y no hay intención de que al usar dichos términos y expresiones se excluya cualquier equivalente de las características mostradas y descritas o porciones de las mismas, pero se reconoce que son posibles varias modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada. Por tanto, debe entenderse que aunque la presente invención se ha divulgado específicamente mediante realizaciones preferidas y características opcionales, los expertos en la técnica pueden recurrir a modificaciones y variaciones de los conceptos divulgados en el presente documento y que dichas modificaciones y variaciones se consideran dentro del ámbito de la presente invención, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

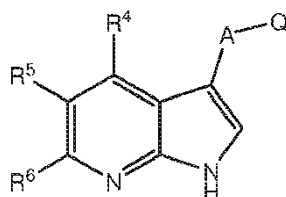
Además, cuando se describen características o aspectos de la invención en términos de grupos de Markush u otra agrupación de alternativas, los expertos en la técnica reconocerán que la invención también se describe de este modo en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo Markush o de otro grupo.

También, a menos que se indique lo contrario, cuando se proporcionan varios valores numéricos para formas de realización, formas de realización adicionales se describen mediante la adopción de 2 valores diferentes cualquiera como los puntos finales de un intervalo. Tales intervalos también están dentro del ámbito de la invención descrita.

Por lo tanto, las realizaciones adicionales están dentro del alcance de la invención y dentro de las reivindicaciones siguientes.

En las siguientes cláusulas se describen otros aspectos, formas de realización y características de la invención:

1. Un compuesto de Fórmula III que tiene la siguiente estructura:

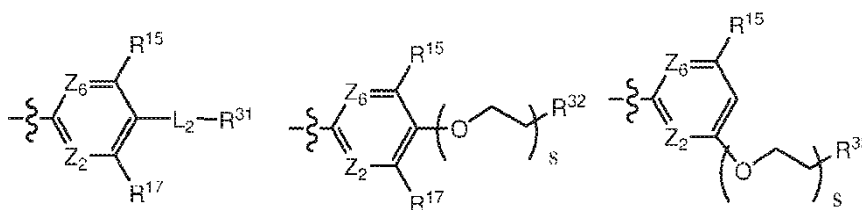


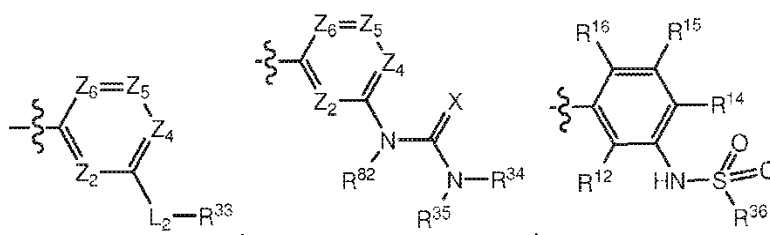
Fórmula III

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo,

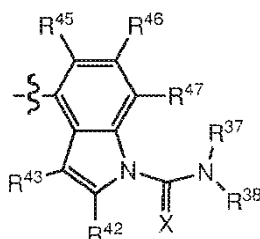
en la que:

Q tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en





y



en las que



5

indica el punto de unión de Q a A de fórmula III;

Z₂ es N o CR¹²;

Z₄ es N o CR¹⁴;

Z₅ es N o CR¹⁵;

10 Z₆ es N o CR¹⁶;

L₂ se selecciona del grupo que consiste en $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p\text{-NR}^{25}\text{-(CR}^{10}\text{R}^{11})_q-$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p\text{-O-(CR}^{10}\text{R}^{11})_q-$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p\text{-S-(CR}^{10}\text{R}^{11})_q-$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p\text{-C(O)-(CR}^{10}\text{R}^{11})_q-$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p\text{-C(S)-(CR}^{10}\text{R}^{11})_q-$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p\text{-S(O)-(CR}^{10}\text{R}^{11})_q-$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_q\text{-S(O)}_2\text{-(CR}^{10}\text{R}^{11})_q-$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p\text{-C(O)NR}^{25}\text{-(CR}^{10}\text{R}^{11})_q-$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p\text{-C(S)NR}^{25}\text{-(CR}^{10}\text{R}^{11})_q-$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p\text{-S(O)}_2\text{NR}^{25}\text{-(CR}^{10}\text{R}^{11})_q-$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p\text{-NR}^{25}\text{C(O)-(CR}^{10}\text{R}^{11})_q-$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p\text{-NR}^{25}\text{C(S)-(CR}^{10}\text{R}^{11})_q-$, y $(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p\text{-NR}^{25}\text{S(O)}_2\text{-(CR}^{10}\text{R}^{11})_q-$;

15

p y q son de forma independiente 0, 1 o 2 con la condición de que, sin embargo, al menos uno de p y q es 0;

s es 1 o 2;

X es O o S;

A se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S-, -CR^aR^b-, -NR¹-, -C(O)-, -C(S)-, -S(O)- y -S(O)₂-;

20

R^a y R^b cada vez que aparecen se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, dialquilamino, y -NR⁸R⁹, en el que la o las cadenas de alquilo del alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino o dialquilamino están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de la cadena alquilo unido a O del alcoxi, S del toalquilo o N de mono- o dialquilamino sea flúor; o

25

R^a y R^b se combinan para formar un cicloalquilo monocíclico de 3-7 miembros o heterocicloalquilo monocíclico de 5-7 miembros alquilo, en los que el cicloalquilo monocíclico o heterocicloalquilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

30

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -S(O)₂R⁷, -C(O)NHR⁷, -C(S)NHR⁷ y -S(O)₂NHR⁷, en el que alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂,

35

alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, dialquilamino, y $-NR^8R^9$, en el que la o las cadenas de alquilo de alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, o dialquilamino están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de la cadena alquilo unido al O del alcoxi, S del tialquilo o N de mono- o dialquilamino es flúor, con la condición adicional de que, sin embargo, cuando R^1 es alquilo inferior, cualquier sustitución en el carbono del alquilo inferior unido al N de $-NR^1$ es flúor, y en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-NH_2$, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, dialquilamino, y $-NR^8R^9$, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono del alquilo unido al N O del alcoxi, S del tialquilo o N de mono- o dialquilamino es flúor, con la condición adicional de que, sin embargo, cuando R^1 es alquilo inferior, cualquier sustitución en el carbono del alquilo inferior unido al N de $-C(O)NHR^7$, $-C(S)NHR^7$ o $-S(O)_2NHR^7$ es flúor, en el que la o las cadenas de alquilo del alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, o dialquilamino están opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de la cadena alquilo unido a O del alcoxi, S del tialquilo o N del mono- o dialquilamino es flúor, y en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-NH_2$, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{42} , R^{43} , R^{45} , R^{46} y R^{47} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquino inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-CN$, $-NO_2$, $-CR^aR^bR^{26}$ y $-LR^{26}$;

L cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en $-(alq)_a-S-(alq)_b-$, $-(alq)_a-O-(alq)_b-$, $-(alq)_a-NR^{25}-(alq)_b-$, $-(alq)_a-C(O)-(alq)_b-$, $-(alq)_a-C(S)-(alq)_b-$, $-(alq)_a-S(O)-(alq)_b-$, $-(alq)_a-S(O)_2-(alq)_b-$, $-(alq)_a-OC(O)-(alq)_b-$, $-(alq)_a-C(O)O-(alq)_b-$, $-(alq)_a-OC(S)-(alq)_b-$, $-(alq)_a-C(S)O-(alq)_b-$, $-(alq)_a-C(O)NR^{25}-(alq)_b-$, $-(alq)_a-C(S)NR^{25}-(alq)_b-$, $-(alq)_a-S(O)_2NR^{25}-(alq)_b-$, $-(alq)_a-NR^{25}C(O)-(alq)_b-$, $-(alq)_a-NR^{25}C(S)-(alq)_b-$, $-(alq)_a-NR^{25}S(O)_2-(alq)_b-$, $-(alq)_a-NR^{25}C(O)O-(alq)_b-$, $-(alq)_a-NR^{25}C(S)O-(alq)_b-$, $-(alq)_a-OC(O)NR^{25}-(alq)_b-$, $-(alq)_a-OC(S)NR^{25}-(alq)_b-$, $-(alq)_a-NR^{25}C(O)NR^{25}-(alq)_b-$, $-(alq)_a-NR^{25}C(S)NR^{25}-(alq)_b-$ y $-(alq)_a-NR^{25}S(O)_2NR^{25}-(alq)_b-$;

a y b son, de forma independiente, 0 o 1;

alq es alquileo C_{1-3} o alquileo C_{1-3} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, $-OH$, $-NH_2$, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, dialquilamino, y $-NR^8R^9$, en el que el alquilo inferior o la o las cadenas alquilo del alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino o dialquilamino están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de la cadena alquilo unido a O del alcoxi, S del tialquilo o N de mono- o dialquilamino es flúor;

R^{25} cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{26} cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, con la condición de que, sin embargo, el hidrógeno no esté unido a ninguno de $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)$ o $C(S)$ de L, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R^{26} es alqueno inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono de alqueno del mismo está unido a N, S, O, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)$ o $C(S)$ de L, alquino inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R^{26} es alquino inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono de alquino del mismo está unido a N, S, O, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)$ o $C(S)$ de L, cicloalquilo opcionalmente sustituido, hetero cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{10} y R^{11} cada vez que aparecen se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno,

flúor, alquilo inferior y alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, y cicloalquilamino; o

5 dos cualesquiera de R¹⁰ y R¹¹ en los mismos átomos de carbono u adyacentes se combinan para formar un cicloalquilo monocíclico de 3–7 miembros o heterocicloalquilo monocíclico de 5–7 miembros, y otros cualesquiera de R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo inferior y alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, y en el que el cicloalquilo monocíclico o
10 heterocicloalquilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

15 R⁸ y R⁹ se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5–7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior y alquiltio inferior sustituido con flúor;

R¹⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido y -OR¹⁸;

20 R³¹ y R¹³ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

25 R³⁶ se selecciona del grupo que consiste en metilo sustituido, alquilo C_{2–6} opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R³⁶ es alquenilo inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono del alqueno del mismo está unido al S(O)₂ de S(O)₂R³⁶, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R³⁶ es alquinilo inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono del alquino del mismo está unido al S(O)₂ de S(O)R³⁶, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y -NR¹⁹R²⁰;

30 R¹⁹, R²⁰, R³⁴, R³⁵, R³⁷ y R³⁸ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R¹⁹, R²⁰, R³⁴, R³¹, R³⁷ o R³⁸ es alquenilo inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono del alqueno del mismo se une al N de NR¹⁹R²⁰, NR³⁴R³⁵ o NR³⁷R³⁸, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R¹⁹, R²⁰, R³⁴, R³⁵, R³⁷, o R³⁸ es alquinilo inferior opcionalmente sustituido,
35 ningún carbono del alquino del mismo se une al N de NR¹⁹R²⁰, NR³⁴R³⁵ o NR³⁷R³⁸, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido; o

R³⁴ y R³⁵ junto con el nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilo de 5–7 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 7 miembros opcionalmente sustituido; o

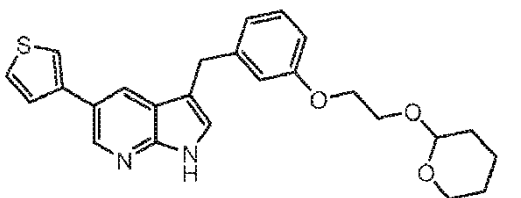
40 R³⁷ y R³⁸ junto con el nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilo de 5–7 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 7 miembros opcionalmente sustituido;

R³² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y -OR¹⁸;

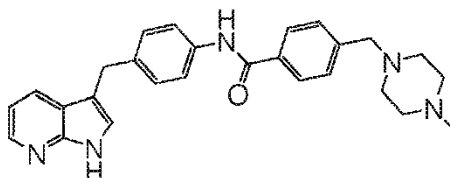
45 R⁸² se selecciona de hidrógeno o alquilo inferior; y

R¹⁸ es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido;

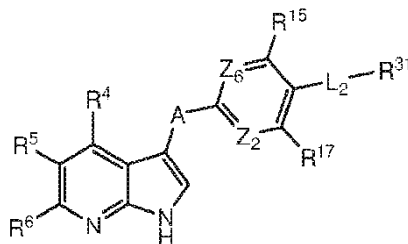
con la condición de que, sin embargo, el compuesto no sea 3–{3–[2–(tetrahidropiran–2–iloxi)–etoxi]–bencil}–5–tiofen–3–il–1H–pirrolo[2,3–b]piridina, que tiene la estructura



4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenil]-benzamida, que tiene la estructura



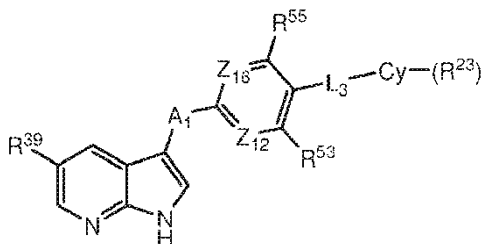
2. El compuesto de acuerdo con la cláusula 1, que tiene la estructura de Fórmula IIIa:



5

Fórmula IIIa

3. El compuesto de acuerdo con la cláusula 2, que tiene la estructura de Fórmula IIIb:



10

Fórmula IIIb

en la que:

A₁ es -O-, -CR⁴⁰R⁴¹-, -C(O)- o -NR⁴⁸-;

Z₁₂ es N o CR⁵²;

Z₁₆ es N o CR⁵⁶;

15 R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino; o

20 R⁴⁰ y R⁴¹ se combinan para formar un cicloalquilo monocíclico de 3-7 miembros o heterocicloalquilo monocíclico de 5-7 miembros, en el que el cicloalquilo monocíclico o el heterocicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino.

L₃ se selecciona del grupo que consiste en -NR⁴⁸-, -S-, -O-, -NR⁴⁸CH(R⁴⁹)-, -SCH(R⁴⁹)-, -OCH(R⁴⁹)-, -C(O)NR⁴⁸-, -S(O)₂NR⁴⁸-, -CH(R⁴⁹)NR⁴⁸-, -CH(R⁴⁹)O-, -CH(R⁴⁹)S-, -NR⁴⁸C(O)-, y -NR⁴⁸S(O)₂-;

25 R⁵³ y R⁵⁵ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o el alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino o cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución en el carbono del alquilo unido al -O- del alcoxi inferior es flúor;

R^{52} y R^{56} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor;

R^{49} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido con flúor;

Cy se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

5 R^{39} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, heteroarilo, y $NR^{50}R^{51}$, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o el alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, y en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientes R^{23} ;

R^{50} es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

15 R^{51} es arilo o heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{23} independientes;

20 R^{23} cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁷, -SR⁵⁷, -NR⁴⁸R⁵⁷, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁷, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁷, -S(O)₂R⁵⁷, -C(O)R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁷, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como R^{23} , o como sustituyentes de alquilo inferior, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁸, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸, -S(O)₂R⁵⁸, -C(O)R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y cicloalquilamino;

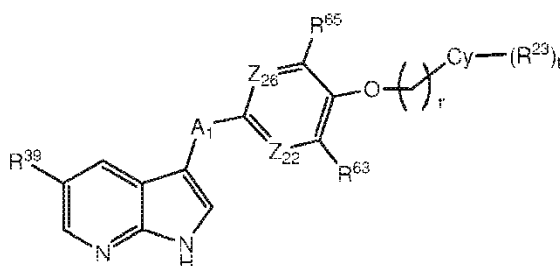
30 R^{57} se selecciona de del grupo que consiste en alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono del alquilo unido al S o N de -OR⁵⁷, -SR⁵⁷, -NR⁴⁸R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁷, o -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷ es flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como R^{57} , o como sustituyentes de alquilo inferior, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁸, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸, -S(O)₂R⁵⁸, -C(O)R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y cicloalquilamino;

40 R^{58} cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en alquilo inferior, heterocicloalquilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de alquilo unido a O, S, o N de -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, o -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸ sea flúor;

R^{48} cada vez que aparece se selecciona de forma independiente de hidrógeno o alquilo inferior; y

45 t es 0, 1, 2 o 3.

4. El compuesto de acuerdo con la cláusula 2, que tiene la estructura de Fórmula IIIp:



Fórmula IIIp

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo,

en la que:

- 5 A_1 es $-O-$, $-CR^{40}R^{41}-$, $-C(O)-$ o $-NR^{48}-$;
 Z_{22} es N o CR^{62} ;
 Z_{26} es N o CR^{66} ;
 r es 0, 1 o 2;
- 10 R^{40} y R^{41} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino; o
- 15 R^{40} y R^{41} se combinan para formar un cicloalquilo monocíclico de 3–7 miembros o heterocicloalquilo monocíclico de 5–7 miembros, en el que el cicloalquilo monocíclico o el heterocicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-NH_2$, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;
- 20 R^{62} , R^{63} , R^{65} y R^{66} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o el alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución en el carbono del alquilo unido al $-O-$ del alcoxi inferior es flúor;
- Cy se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- 25 R^{39} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, heteroarilo, y $NR^{50}R^{51}$, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o el alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, y en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientes R^{23} ;
- 30 R^{50} es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;
- R^{51} es arilo o heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{23} independientes;
- 35 R^{23} cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-S(O)_2NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-OR^{57}$, $-SR^{57}$, $-NR^{48}R^{57}$, $-NR^{48}C(O)R^{57}$, $-NR^{48}S(O)_2R^{57}$, $-S(O)_2R^{57}$, $-C(O)R^{57}$, $-C(O)OR^{57}$, $-C(O)NR^{48}R^{57}$, $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como R^{23} , o como sustituyentes de alquilo inferior, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-S(O)_2NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-OR^{58}$, $-SR^{58}$, $-NR^{48}R^{58}$, $-NR^{48}C(O)R^{58}$, $-NR^{48}S(O)_2R^{58}$, $-S(O)_2R^{58}$, $-C(O)R^{58}$, $-C(O)OR^{58}$, $-C(O)NR^{48}R^{58}$, $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido

con flúor y cicloalquilamino;

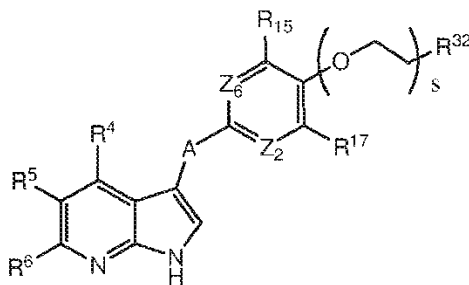
R^{57} se selecciona de del grupo que consiste en alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono del alquilo unido al S o N de $-OR^{57}$, $-SR^{57}$, $-NR^{48}R^{57}$, $-C(O)OR^{57}$, $-C(O)NR^{48}R^{57}$, o $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ es flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como R^{57} , o como sustituyentes de alquilo inferior, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-S(O)_2NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-OR^{58}$, $-SR^{58}$, $-NR^{48}R^{58}$, $-NR^{48}C(O)R^{58}$, $-NR^{48}S(O)_2R^{58}$, $-S(O)_2R^{58}$, $-C(O)R^{58}$, $-C(O)OR^{58}$, $-C(O)NR^{48}R^{58}$, $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y cicloalquilamino;

R^{58} cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en alquilo inferior, heterocicloalquilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de alquilo unido a O, S, o N de $-OR^{58}$, $-SR^{58}$, $-NR^{48}R^{58}$, $-C(O)OR^{58}$, $-C(O)NR^{48}R^{58}$, o $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ sea flúor;

R^{48} cada vez que aparece se selecciona de forma independiente de hidrógeno o alquilo inferior; y

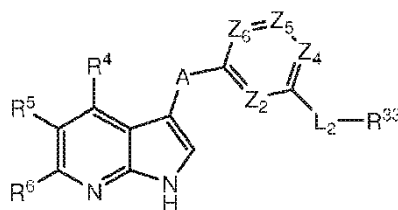
t es 0, 1, 2 o 3.

5. El compuesto de acuerdo con la cláusula 1, que tiene la estructura de Fórmula IIIc:



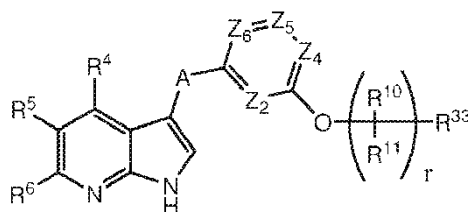
Fórmula IIIc

6. El compuesto de acuerdo con la cláusula 1, que tiene la estructura de Fórmula IIIo:



Fórmula IIIo

7. El compuesto de acuerdo con la cláusula 6, que tiene la estructura de Fórmula IIIId:

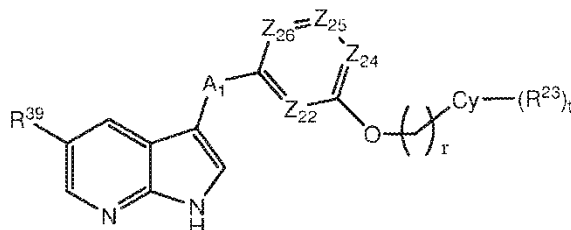


Fórmula IIIId

en la que:

r es 0, 1 o 2;

8. El compuesto de acuerdo con la cláusula 7 de la estructura de Fórmula IIIe:



5

Fórmula IIIe

en la que:

A₁ es -O-, -CR⁴⁰R⁴¹-, -C(O)- o -NR⁴⁸-;

Z₂₂ es N o CR⁶²;

Z₂₄ es N o CR⁶⁴;

10 Z₂₅ es N o CR⁶⁵;

Z₂₆ es N o CR⁶⁶;

r es 0, 1 o 2;

15 R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino; o

20 R⁴⁰ y R⁴¹ se combinan para formar un cicloalquilo monocíclico de 3–7 miembros o heterocicloalquilo monocíclico de 5–7 miembros, en el que el cicloalquilo monocíclico o el heterocicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino.

25 R⁶², R⁶⁴, R⁶⁵ y R⁶⁶ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o el alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución en el carbono del alquilo unido al -O- del alcoxi inferior es flúor;

Cy se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

30 R³⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, heteroarilo, y NR⁵⁰R⁵¹, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o el alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, y en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientes R²³;

35 R⁵⁰ es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

R⁵¹ es arilo o heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R²³ independientes;

40 R³¹ cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁷, -SR⁵⁷, -NR⁴⁸R⁵⁷, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁷, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁷, -S(O)₂R⁵⁷, -C(O)R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁷, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como R^{23} , o como sustituyentes de alquilo inferior, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -NN₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -NR⁴⁸C(O)R⁵¹, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸, -S(O)₂R⁵⁸, -C(O)R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y cicloalquilamino;

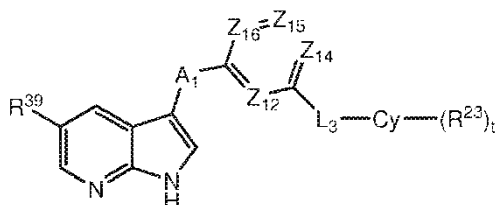
R^{57} se selecciona de del grupo que consiste en alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono del alquilo unido al S o N de -OR⁵⁷, -SR⁵⁷, -NR⁴⁸R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁷, o -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷ es flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como R^{57} , o como sustituyentes de alquilo inferior, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁸, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸, -S(O)₂R⁵⁸, -C(O)R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵¹, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y cicloalquilamino;

R^{58} cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en alquilo inferior, heterocicloalquilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de alquilo unido al O, S, o N de -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, o -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸ sea flúor;

R^{48} cada vez que aparece se selecciona de forma independiente de hidrógeno o alquilo inferior; y

t es 0, 1, 2 o 3.

9. El compuesto de acuerdo con la cláusula 6, que tiene la estructura de Fórmula IIIq:



Fórmula IIIq

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo,

en la que:

A_1 es -O-, -CR⁴⁰R⁴¹-, -C(O)- o -NR⁴⁸-;

Z_{12} es N o CR⁵²;

Z_{14} es N o CR⁵⁴;

Z_{15} es N o CR⁵⁵;

Z_{16} es N o CR⁵⁶;

R^{40} y R^{41} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino; o

R^{40} y R^{41} se combinan para formar un cicloalquilo monocíclico de 3-7 miembros o heterocicloalquilo monocíclico de 5-7 miembros, en el que el cicloalquilo monocíclico o el heterocicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino.

L_3 se selecciona del grupo que consiste en -NR⁴⁸-, -S-, -O-, -NR⁴⁸CH(R⁴⁹)-, -SCH(R⁴⁹)-, -OCH(R⁴⁹)-, -C-

$(O)NR^{48}-$, $-S(O)_2NR^{48}-$, $-CH(R^{49})NR^{48}-$, $-CH(R^{49})O-$, $-CH(R^{49})S-$, $-NR^{48}C(O)-$, y $-NR^{48}S(O)_2-$;

R^{54} y R^{55} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o el alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino o cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución en el carbono del alquilo unido al $-O-$ del alcoxi inferior es flúor;

R^{52} y R^{56} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor;

R^{49} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido con flúor;

Cy se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R^{39} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, heteroarilo, y $NR^{50}R^{51}$, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o el alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, y en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientes R^{23} ;

R^{50} es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, $-OH$, $-NH_2$, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

R^{51} es arilo o heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{23} independientes;

R^{23} cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-S(O)_2NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-OR^{57}$, $-SR^{57}$, $-NR^{48}R^{57}$, $-NR^{48}C(O)R^{57}$, $-NR^{48}S(O)_2R^{57}$, $-S(O)_2R^{57}$, $-C(O)R^{57}$, $-C(O)OR^{57}$, $-C(O)NR^{48}R^{57}$, $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como R^{23} , o como sustituyentes de alquilo inferior, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-S(O)_2NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-OR^{58}$, $-SR^{58}$, $-NR^{48}R^{58}$, $-NR^{48}C(O)R^{58}$, $-NR^{48}S(O)_2R^{58}$, $-S(O)_2R^{58}$, $-C(O)R^{58}$, $-C(O)OR^{58}$, $-C(O)NR^{48}R^{58}$, $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y cicloalquilamino;

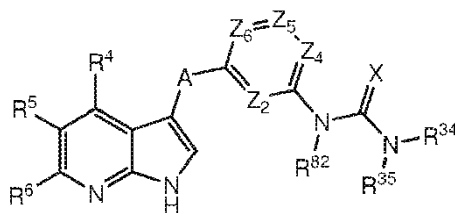
R^{57} se selecciona de del grupo que consiste en alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono del alquilo unido al S o N de $-OR^{57}$, $-SR^{57}$, $-NR^{48}R^{57}$, $-C(O)R^{57}$, $-C(O)NR^{48}R^{57}$, o $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ es flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como R^{57} , o como sustituyentes de alquilo inferior, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-S(O)_2NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-OR^{58}$, $-SR^{58}$, $-NR^{48}R^{58}$, $-NR^{48}C(O)R^{58}$, $-NR^{48}S(O)_2R^{58}$, $-S(O)_2R^{58}$, $-C(O)R^{58}$, $-C(O)OR^{58}$, $-C(O)NR^{48}R^{58}$, $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y cicloalquilamino;

R^{58} cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en alquilo inferior, heterocicloalquilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de alquilo unido al O, S, o N de $-OR^{58}$, $-SR^{58}$, $-NR^{48}R^{58}$, $-C(O)OR^{58}$, $-C(O)NR^{48}R^{58}$, o $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ sea flúor,

R^{48} cada vez que aparece se selecciona de forma independiente de hidrógeno o alquilo inferior; y

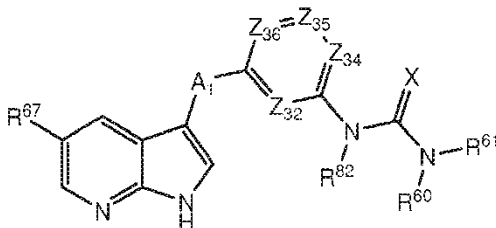
t es 0, 1, 2 o 3.

10. El compuesto de acuerdo con la cláusula 1, que tiene la estructura de Fórmula IIIf:



Fórmula IIIf

11. El compuesto de acuerdo con la cláusula 10, que tiene la estructura de Fórmula IIIg:



Fórmula IIIg

5

en la que:

A₁ es -O-, -CR⁴⁰R⁴¹-, -C(O)- o -NR⁴⁸-;

Z₃₂ es N o CR⁷²;

Z₃₄ es N o CR⁷⁴;

10 Z₃₅ es N o CR⁷⁵;

Z₃₆ es N o CR⁷⁶;

X es O o S;

R⁴⁸ cada vez que aparece se selecciona de forma independiente de hidrógeno o alquilo inferior;

15 R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino; o

20 R⁴⁰ y R⁴¹ se combinan para formar un cicloalquilo monocíclico de 3–7 miembros o heterocicloalquilo monocíclico de 5–7 miembros, en el que el cicloalquilo monocíclico o el heterocicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

25 R⁷², R⁷⁴, R⁷⁵ y R⁷⁶ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, en el que la cadena alquilo del alquilo inferior o el alcoxi inferior está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución en el carbono del alquilo unido al -O- del alcoxi inferior es flúor;

30 R⁶⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)NH₂, -NR⁶⁹C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)NH₂, -NR⁶⁹C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂NH₂, -NR⁶⁹S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)R⁶⁸ y -S(O)₂R⁶⁸;

35 uno de R⁶⁰ y R⁶¹ es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, o -(CH₂)₀₋₂R⁷⁰, y el otro de R⁶⁰ y R⁶¹ es hidrógeno o alquilo inferior; o

R⁶⁰ y R⁶¹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilo de 5–7 miembros opcionalmente

sustituido o heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 7 miembros opcionalmente sustituido;

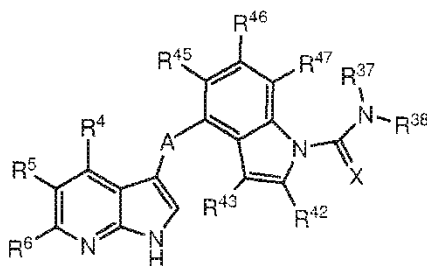
5 R^{68} se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R^{68} es alqueno inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono del alqueno del mismo está unido a N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)NH₂, -NR⁶⁹C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)NH₂, -NR⁶⁹C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂NH₂, -NR⁶⁹S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)R⁶⁸, o -S(O)₂R⁶⁸, alquino inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R^{68} es alquino inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono del alquino del mismo está unido a N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)NH₂, -NR⁶⁹C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)NH₂, -NR⁶⁹C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂NH₂, NR⁶⁹S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)R⁶⁸, S(O)R⁶⁸, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{69} es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido;

15 R^{70} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

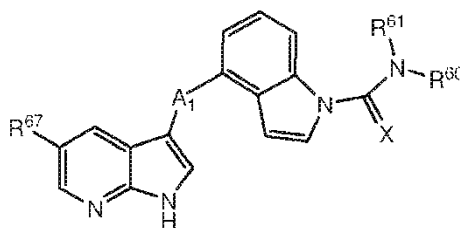
R^{82} es hidrógeno o alquilo inferior.

12. El compuesto de acuerdo con la cláusula 1, que tiene la estructura de Fórmula IIIh:



Fórmula IIIh

13. El compuesto de acuerdo con la cláusula 12, que tiene la estructura de Fórmula IIIi:



Fórmula IIIi

en la que:

25 A_1 es -O-, -CR⁴⁰R⁴¹-, -C(O)- o -NR⁴⁸-;

X es O o S;

R^{48} cada vez que aparece se selecciona de forma independiente de hidrógeno o alquilo inferior;

30 R^{40} y R^{41} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino; o

35 R^{40} y R^{41} se combinan para formar un cicloalquilo monocíclico de 3-7 miembros o heterocicloalquilo monocíclico de 5-7 miembros, en el que el cicloalquilo monocíclico o el heterocicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino.

R⁶⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)NH₂, -NR⁶⁹C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)NH₂, -NR⁶⁹C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂NH₂, -NR⁶⁹S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)R⁶⁸ y -S(O)₂R⁶⁸;

uno de R⁶⁰ y R⁶¹ es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, o -(CH₂)₀₋₂R⁷⁰, y el otro de R⁶⁰ y R⁶¹ es hidrógeno o alquilo inferior; o

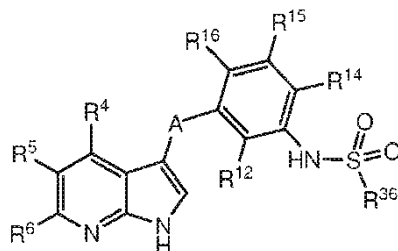
R⁶⁰ y R⁶¹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 7 miembros opcionalmente sustituido;

R⁶⁸ se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R⁶⁸ es alqueno inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono del alqueno del mismo está unido a N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)NH₂, -NR⁶⁹C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)NH₂, -NR⁶⁹C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂NH₂, -NR⁶⁹S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)R⁶⁸, o -S(O)₂R⁶⁸, alquino inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R⁶⁸ es alquino inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono del alquino del mismo está unido a N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)NH₂, -NR⁶⁹C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)NH₂, -NR⁶⁹C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂NH₂, -NR⁶⁹S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)R⁶⁸, o -S(O)₂R⁶⁸, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R⁶⁹ es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido; y

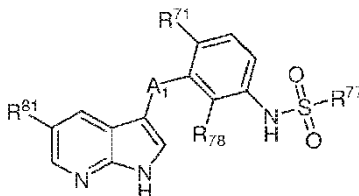
R⁷⁰ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

14. El compuesto de acuerdo con la cláusula 1, que tiene la estructura de Fórmula IIIj:



Fórmula IIIj

15. El compuesto de acuerdo con la cláusula 14, que tiene la estructura de Fórmula IIIk:



Fórmula IIIk

en la que:

A₁ es -O-, -CR⁴⁰R⁴¹-, -C(O)- o -NR⁴⁸-;

R⁸¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -

$\text{NR}^{69}\text{C(O)R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{C(S)R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{S(O)}_2\text{R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{C(O)NH}_2$, $-\text{NR}^{69}\text{C(O)NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{C(S)NH}_2$, $-\text{NR}^{69}\text{C(S)NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{S(O)}_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^{69}\text{S(O)}_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{S(O)R}^{68}$ y $-\text{S(O)}_2\text{R}^{68}$;

R^{71} y R^{78} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3} y alquilo C_{1-3} sustituido con flúor;

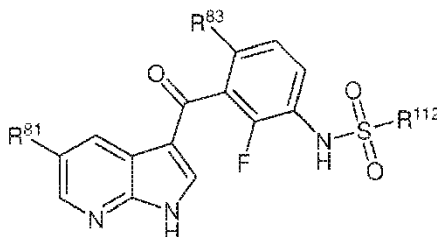
- 5 R^{77} se selecciona del grupo que consiste en metilo sustituido, alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y $-\text{NR}^{79}\text{R}^{80}$, en el que el metilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

- 10 R^{68} se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R^{68} es alqueno inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono del alqueno del mismo está unido a N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de $-\text{OR}^{68}$, $-\text{SR}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{C(O)R}^{68}$, $-\text{C(S)R}^{68}$, $-\text{C(O)OR}^{68}$, $-\text{C(O)NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{C(S)NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{C(O)R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{C(S)R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{S(O)}_2\text{R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{C(O)NH}_2$, $-\text{NR}^{69}\text{C(O)NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{C(S)NH}_2$, $-\text{NR}^{69}\text{C(S)NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{S(O)}_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^{69}\text{S(O)}_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{S(O)R}^{68}$, o $-\text{S(O)}_2\text{R}^{68}$, alquilo inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R^{68} es alquilo inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono del alquilo del mismo está unido a N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de $-\text{OR}^{68}$, $-\text{SR}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{C(O)R}^{68}$, $-\text{C(S)R}^{68}$, $-\text{C(O)OR}^{68}$, $-\text{C(O)NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{C(S)NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{C(O)R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{C(S)R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{S(O)}_2\text{R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{C(O)NH}_2$, $-\text{NR}^{69}\text{C(O)NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{C(S)NH}_2$, $-\text{NR}^{69}\text{C(S)NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{S(O)}_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^{69}\text{S(O)}_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{S(O)R}^{68}$, o $-\text{S(O)}_2\text{R}^{68}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

20 R^{69} es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido; y

R^{79} y R^{80} son de forma independiente hidrógeno o alquilo inferior sustituido opcionalmente, o R^{79} y R^{80} se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar heterocicloalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido,

- 25 16. El compuesto de acuerdo con la cláusula 15, que tiene la estructura de Fórmula III m:



Fórmula III m

en la que:

- 30 R^{81} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C(O)OH}$, $-\text{S(O)}_2\text{NH}_2$, $-\text{C(O)NH}_2$, $-\text{C(S)NH}_2$, $-\text{NHC(O)NH}_2$, $-\text{NHC(S)NH}_2$, $-\text{NHS(O)}_2\text{NH}_2$, $-\text{OR}^{68}$, $-\text{SR}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{C(O)R}^{68}$, $-\text{C(S)R}^{68}$, $-\text{C(O)OR}^{68}$, $-\text{C(O)NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{C(S)NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{C(O)R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{C(S)R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{S(O)}_2\text{R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{C(O)NH}_2$, $-\text{NR}^{69}\text{C(O)NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{C(S)NH}_2$, $-\text{NR}^{69}\text{C(S)NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{S(O)}_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^{69}\text{S(O)}_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{S(O)R}^{68}$ y $-\text{S(O)}_2\text{R}^{68}$;

R^{83} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y cloro;

R^{112} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y $-\text{NR}^{79}\text{R}^{80}$;

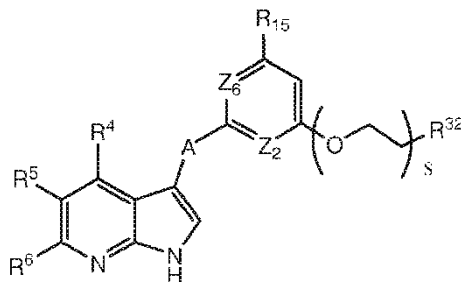
- 40 R^{68} se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R^{68} es alqueno inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono del alqueno del mismo está unido a N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de $-\text{OR}^{68}$, $-\text{SR}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{C(O)R}^{68}$, $-\text{C(S)R}^{68}$, $-\text{C(O)OR}^{68}$, $-\text{C(O)NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{C(S)NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{C(O)R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{C(S)R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{S(O)}_2\text{R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{C(O)NH}_2$, $-\text{NR}^{69}\text{C(O)NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{C(S)NH}_2$, $-\text{NR}^{69}\text{C(S)NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{S(O)}_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^{69}\text{S(O)}_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{S(O)R}^{68}$, o $-\text{S(O)}_2\text{R}^{68}$, alquilo inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R^{68} es alquilo inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono del alquilo del mismo está unido a N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de $-\text{OR}^{68}$, $-\text{SR}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{C(O)R}^{68}$, $-\text{C(S)R}^{68}$, $-\text{C(O)OR}^{68}$, $-\text{C(O)NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{C(S)NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{C(O)R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{C(S)R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{S(O)}_2\text{R}^{68}$,

$\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{68}$, o $-\text{S}(\text{O})_{2\text{R}^{68}}$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{69} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido; y

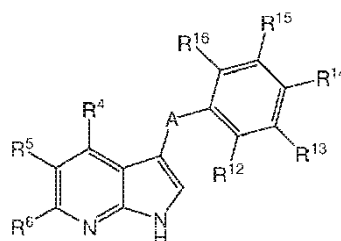
- 5 R^{79} y R^{80} son de forma independiente hidrógeno o alquilo inferior sustituido opcionalmente, o R^{79} y R^{80} se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar heterocicloalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido,

17. El compuesto de acuerdo con la cláusula 1, que tiene la estructura de Fórmula IIIa:



10 Fórmula IIIa

18. Un compuesto de Fórmula II que tiene la siguiente estructura:



Fórmula II

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo,

15 en la que:

R^2 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquino inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CR}^a\text{R}^b\text{R}^{26}$ y $-\text{LR}^{26}$;

20 R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquino inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CR}^a\text{R}^b\text{R}^{24}$, y $-\text{LR}^{24}$;

A se selecciona del grupo que consiste en $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CR}^a\text{R}^b-$, $-\text{NR}^1-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{S}(\text{O})-$ y $-\text{S}(\text{O})_2-$;

25 R^a y R^b cada vez que aparecen se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, dialquilamino, y $-\text{NR}^8\text{R}^9$, en el que la o las cadenas de alquilo del alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino o dialquilamino están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de la cadena alquilo unido a O del alcoxi, S del tioalquilo o N de mono- o dialquilamino sea flúor; o

35 R^a y R^b se combinan para formar un cicloalquilo monocíclico de 3-7 miembros o heterocicloalquilo monocíclico de 5-7 miembros, en el que el cicloalquilo monocíclico o el heterocicloalquilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, alquilo

inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino.

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -S(O)₂R⁷, -C(O)NHR⁷, -C(S)NHR⁷ y -S(O)₂NHR⁷, en el que alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, dialquilamino, y -NR⁸R⁹, en el que la o las cadenas de alquilo de alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, o dialquilamino están opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de la cadena alquilo unido al O del alcoxi, S del tialquilo o N de mono- o dialquilamino es flúor, con la condición adicional de que cuando R¹ es alquilo inferior, cualquier sustitución en el carbono del alquilo inferior unido al N de -NR¹- es flúor, y en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, dialquilamino, y -NR⁸R⁹, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono del alquilo unido al N O del alcoxi, S del tialquilo o N de mono- o dialquilamino es flúor, con la condición adicional de que, sin embargo, cuando R¹ es alquilo inferior, cualquier sustitución en el carbono del alquilo inferior unido al N de -C(O)NHR⁷, -C(S)NHR⁷ o -S(O)₂NHR⁷ es flúor, en el que la o las cadenas de alquilo del alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, o dialquilamino están opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de la cadena alquilo unido a O del alcoxi, S del tialquilo o N del mono- o dialquilamino es flúor, y en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

L cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en -(alq)_a-S-(alq)_b-, -(alq)_a-O-(alq)_b-, -(alq)_a-NR²⁵-(alq)_b-, -(alq)_a-C(O)-(alq)_b-, -(alq)_a-C(S)-(alq)_b-, -(alq)_a-S(O)-(alq)_b-, -(alq)_a-S(O)₂-(alq)_b-, -(alq)_a-OC(O)-(alq)_b-, -(alq)_a-C(O)O-(alq)_b-, -(alq)_a-OC(S)-(alq)_b-, -(alq)_a-C(S)O-(alq)_b-, -(alq)_a-C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -(alq)_a-C(S)NR²⁵-(alq)_b-, -(alq)_a-S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-, -(alq)_a-NR²⁵C(O)-(alq)_b-, -(alq)_a-NR²⁵C(S)-(alq)_b-, -(alq)_a-NR²⁵S(O)₂-(alq)_b-, -(alq)_a-NR²⁵C(O)O-(alq)_b-, -(alq)_a-NR²⁵C(S)O-(alq)_b-, -(alq)_a-OC(O)NR²⁵-(alq)_b-, -(alq)_a-OC(S)NR²⁵-(alq)_b-, -(alq)_a-NR²⁵C(O)NR²⁵-(alq)_b-, -(alq)_a-NR²⁵C(S)NR²⁵-(alq)_b- y -(alq)_a-NR²⁵S(O)₂NR²⁵-(alq)_b-;

a y b son, de forma independiente, 0 o 1;

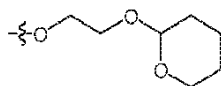
alq es alquileo C₁₋₃ o alquileo C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, dialquilamino, y -NR⁸R⁹, en el que el alquilo inferior o la o las cadenas alquilo del alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino o dialquilamino están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de la cadena alquilo unido a O del alcoxi, S del tialquilo o N de mono- o dialquilamino es flúor;

R⁸ y R⁹ se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5-7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior y alquiltio inferior sustituido con flúor;

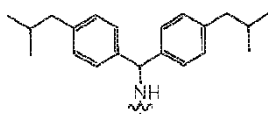
R²⁵ cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R²⁴ y R²⁶ cada vez que aparecen se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, con la condición de que, sin embargo, el hidrógeno no esté unido a ninguno de S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de L o L₁, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R²⁴ o R²⁶ es alqueno inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono de alqueno del mismo está unido a N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de L o L₁, alquilo inferior opcionalmente sustituido, con la

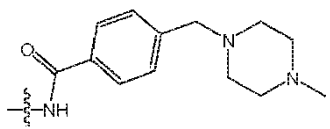
condición de que, sin embargo, cuando R^{24} o R^{26} es alquino inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono de alquino del mismo está unido a N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de L o L₁, cicloalquilo opcionalmente sustituido, hetero cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, el al menos uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} es -LR²⁴, en el que R^{24} es metilo sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, R^{13} no sea



10 o



y que R^{14} no sea



en las que



15

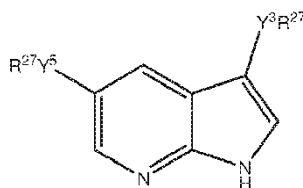
indica el enlace al anillo fenilo.

19. El compuesto de acuerdo con la cláusula 18, en el que R^{24} es alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o metilo sustituido, en el que el metilo está sustituido con cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

20. El compuesto de la cláusula 19, en el que R^5 es distinto de hidrógeno.

21. El compuesto de la cláusula 20, en el que R^4 y R^6 son de hidrógeno.

22. Un compuesto de Fórmula la que tiene la siguiente estructura:



25

Fórmula la

todas las sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo,

en la que:

Y^3R^{27} es -A-Ar-L₁-R²⁴;

30 Y^5R^{27} es halógeno, -R²⁶, -CR^aR^bR²⁶, o -LR²⁶;

A se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S-, -CR^aR^b-, -NR¹-, -C(O)-, -C(S)-, -S(O)- y -S(O)₂-;

L₁ es -(CR^aR^b)_v- o L, en el que v es 1, 2, o 3;

Ar se selecciona del grupo que consiste en arileno opcionalmente sustituido y heteroarileno opcionalmente sustituido;

L cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en $-(\text{alq})_a\text{-S-}(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-O-}(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-NR}^{25}\text{-}(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-C(O)-}(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-C(S)-}(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-S(O)-}(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-S(O)}_2\text{-}(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-OC(O)-}(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-C(O)O-}(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-OC(S)-}(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-C(S)O-}(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-C(O)NR}^{25}\text{-}(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-C(S)NR}^{25}\text{-}(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-S(O)}_2\text{NR}^{25}\text{-}(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-NR}^{25}\text{C(O)-}(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-NR}^{25}\text{C(S)-}(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-NR}^{25}\text{S(O)}_2\text{-}(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-NR}^{25}\text{C(O)O-}(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-NR}^{25}\text{C(S)O-}(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-OC(O)NR}^{25}\text{-}(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-OC(S)NR}^{25}\text{-}(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-NR}^{25}\text{C(O)NR}^{25}\text{-}(\text{alq})_b-$, $-(\text{alq})_a\text{-NR}^{25}\text{C(S)NR}^{25}\text{-}(\text{alq})_b-$ y $-(\text{alq})_a\text{-NR}^{25}\text{S(O)}_2\text{NR}^{25}\text{-}(\text{alq})_b-$;

10 a y b son, de forma independiente, 0 o 1;

alq es alquileo C_{1-3} o alquileo C_{1-3} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, dialquilamino, y -NR⁸R⁹, en el que el alquilo inferior o la o las cadenas alquilo del alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino o dialquilamino están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de la cadena alquilo unido a O del alcoxi, S del tialquilo o N de mono- o dialquilamino es flúor;

20 R^a y R^b cada vez que aparecen se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, dialquilamino, y -NR⁸R⁹, en el que la o las cadenas de alquilo del alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino o dialquilamino están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de la cadena alquilo unido a O del alcoxi, S del tialquilo o N de mono- o dialquilamino sea flúor; o

30 R^a y R^b se combinan para formar un cicloalquilo monocíclico de 3–7 miembros o heterocicloalquilo monocíclico de 5–7 miembros, en el que el cicloalquilo monocíclico o el heterocicloalquilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

35 R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -S(O)₂R⁷, -C(O)NHR⁷, -C(S)NHR⁷ y -S(O)₂NHR⁷, en el que alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, dialquilamino, y -NR⁸R⁹, en el que la o las cadenas de alquilo de alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, o dialquilamino están opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de la cadena alquilo unido al O del alcoxi, S del tialquilo o N de mono- o dialquilamino es flúor, con la condición adicional de que cuando R¹ es alquilo inferior, cualquier sustitución en el carbono del alquilo inferior unido al N de -NR¹- es flúor, y en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

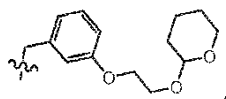
50 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, dialquilamino, y -NR⁸R⁹, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono del alquilo unido al N O del alcoxi, S del tialquilo o N de mono- o dialquilamino es flúor, con la condición adicional de que, sin embargo, cuando R¹ es alquilo inferior, cualquier sustitución en el carbono del alquilo inferior unido al N de -C(O)NHR⁷, -C(S)NHR⁷ o -S(O)₂NHR⁷ es flúor, en el que la o las cadenas de alquilo del alcoxi inferior, alquiltio inferior, monoalquilamino, o dialquilamino están opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de la cadena alquilo unido a O del alcoxi, S del tialquilo o N del mono- o dialquilamino es flúor, y en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

R⁸ y R⁹ se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5-7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior y alquiltio inferior sustituido con flúor;

5 R²⁵ cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

10 R²⁴ y R²⁶ cada vez que aparecen se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, con la condición de que, sin embargo, el hidrógeno no esté unido a ninguno de S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de L o L₁, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R²⁴ o R²⁶ es alquenilo inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono de alqueno del mismo está unido a N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de L o L₁, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R²⁴ o R²⁶ es alquinilo inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono de alquino del mismo está unido a N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de L o L₁, cicloalquilo opcionalmente sustituido, hetero cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando Y⁵R²⁷ es R²⁶, R²⁶ es distinto de hidrógeno; y

15 R²⁴ es metilo sustituido, alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R²⁴ es alquenilo inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono de alqueno del mismo está unido a N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de L, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R²⁴ es alquinilo inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono de alquino del mismo está unido a N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) o C(S) de L₁, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo A-Ar-L₁-R²⁴ no sea



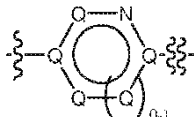
25 en la que



Indica el punto de unión en la posición 3 del anillo azaindol.

30 23. El compuesto de la cláusula 22, en el que R²⁴ es alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o metilo sustituido, en el que el metilo está sustituido con cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

24. El compuesto de la cláusula 23, en el que cuando Ar es heteroarileno opcionalmente sustituido, el anillo heteroarileno no es un anillo de cinco o seis miembros que tiene la estructura



35 en la que



indica el punto de unión a A y



40 indica el punto de unión a L₁, y en el que el N indicado es =N- o -N=, y en el que cada Q es de forma independiente un átomo del anillo heteroarilo **que puede estar opcionalmente sustituido.**

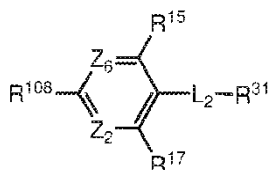
25. Una composición que comprende:

un vehículo farmacéuticamente aceptable; y

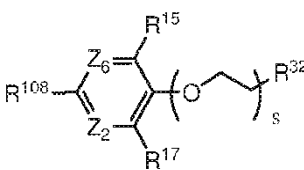
un compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-24.

26. Un kit que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-24 o una composición de acuerdo con la cláusula 25.

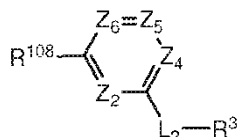
27. Un compuesto útil como intermedio en la preparación de compuestos de acuerdo con la cláusula 1, teniendo dicho compuesto una estructura seleccionada del grupo que consiste en la Fórmula IV, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmula VII, la Fórmula VIII y fórmula IX de la siguiente forma:



Fórmula IV

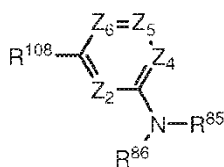


Fórmula V

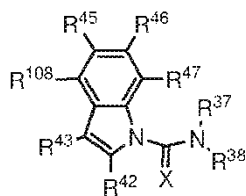


Fórmula VI

10

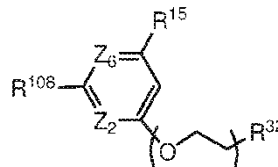


Fórmula VII



Fórmula VIII

y



Fórmula IX

en las que:

15 R^{108} se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)R^{84}$, $-CH_2I$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2OH$ y $-CH_2OS(O)_2R^{109}$;

R^{109} se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior y arilo;

R^{84} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi inferior, $-OH$ y $-Cl$;

R^{85} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo protector de nitrógeno, $-S(O)_2R^{87}$, $-C(O)NR^{88}R^{89}$ y $-C(S)NR^{88}R^{89}$;

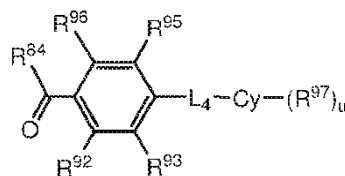
20 R^{86} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y un grupo protector de nitrógeno;

R^{87} se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R^{87} es alqueno inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono del alqueno del mismo está unido a $S(O)_2$, alquilo inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que, sin embargo, cuando R^{87} es alquilo inferior opcionalmente sustituido, ningún carbono del alquilo del mismo está unido a $S(O)_2$, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y $-NR^{90}R^{91}$; y

25 R^{88} , R^{89} , R^{90} y R^{91} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o

30 R^{88} y R^{89} junto con el nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 7 miembros opcionalmente sustituido;

28. El compuesto de acuerdo con la cláusula 27, que tiene la estructura de Fórmula IVa



Fórmula IVa

en la que:

R⁸⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi inferior, -OH y -Cl;

5 R⁹², R⁹³, R⁹⁵ y R⁹⁶ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor;

L₄ se selecciona del grupo que consiste en -NR⁴⁸-, -S-, -O-, -NR⁴⁸CH(R⁴⁹)-, -SCH(R⁴⁹)-, -OCH(R⁴⁹)-, -C(O)NR⁴⁸-, -S(O)₂NR⁴⁸-, -CH(R⁴⁹)NR⁴⁸-, -CH(R⁴⁹)O-, -CH(R⁴⁹)S-, -NR⁴⁸C(O)-, y -NR⁴⁸S(O)₂-;

Cy se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

10 R⁹⁷ cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁷, -SR⁵⁷, -NR⁴⁸R⁵⁷, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁷, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁷, -S(O)₂R⁵⁷, -C(O)R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁷, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como R⁹⁷, o como sustituyentes de alquilo inferior, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -NN₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁸, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸, -S(O)₂R⁵⁸, -C(O)R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y cicloalquilamino;

20 R⁴⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido con flúor;

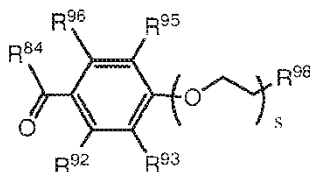
25 R⁵⁷ se selecciona de del grupo que consiste en alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono del alquilo unido a O, S, o N de -OR⁵⁷, -SR⁵⁷, -NR⁴⁸R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁷, o -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷ es flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como R⁵⁷, o como sustituyentes de alquilo inferior, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁸, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸, -S(O)₂R⁵⁸, -C(O)R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y cicloalquilamino;

35 R⁵⁸ cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en alquilo inferior, heterocicloalquilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de alquilo unido a O, S, o N de -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, o -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸ sea flúor;

R⁴⁸ cada vez que aparece se selecciona de forma independiente de hidrógeno o alquilo inferior; y

u es 0, 1, 2 o 3.

40 **29.** El compuesto de acuerdo con la cláusula 27, que tiene la estructura de Fórmula Va



Fórmula Va

en la que:

R⁸⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi inferior, -OH y -Cl;

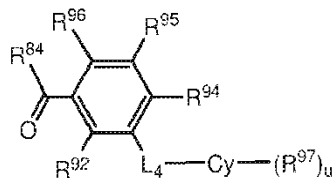
45 R¹², R⁹³, R⁹⁵, y R⁹⁶ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor;

R⁹⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor; y

s es 0, 1 o 2;

30. El compuesto de acuerdo con la cláusula 27, que tiene la estructura de Fórmula VIa:

5



Fórmula VIa

en la que:

R⁸⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi inferior, -OH y -Cl;

10 R⁹², R⁹⁴, R⁹⁵ y R⁹⁶ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor;

L₄ se selecciona del grupo que consiste en -NR⁴⁸-, -S-, -O-, -NR⁴⁸CH(R⁴⁹)-, -SCH(R⁴⁹)-, -OCH(R⁴⁹)-, -C(O)NR⁴⁸-, -S(O)₂NR⁴⁸-, -CH(R⁴⁹)NR⁴⁸-, -CH(R⁴⁹)O-, -CH(R⁴⁹)S-, -NR⁴⁸C(O)-, y -NR⁴⁸S(O)₂-;

Cy se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

15 R⁹⁷ cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁷, -SR⁵⁷, -NR⁴⁸R⁵⁷, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁷, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁷, -S(O)₂R⁵⁷, -C(O)R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁷, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como R⁹⁷, o como sustituyentes de alquilo inferior, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -NN₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -NR⁴⁸C(O)R⁵¹, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸, -S(O)₂R⁵⁸, -C(O)R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y cicloalquilamino;

20

25

R⁴⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido con flúor;

R⁵⁷ se selecciona de del grupo que consiste en alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono del alquilo unido a O, S, o N de -OR⁵⁷, -SR⁵⁷, -NR⁴⁸R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁷, o -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷ es flúor, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como R⁵⁷, o como sustituyentes de alquilo inferior, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁸, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸, -S(O)₂R⁵⁸, -C(O)R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor y cicloalquilamino;

30

35

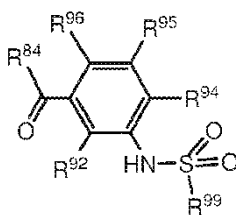
R⁵⁸ cada vez que aparece se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en alquilo inferior, heterocicloalquilo y heteroarilo, en el que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, sin embargo, cualquier sustitución del carbono de alquilo unido a O, S, o N de -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, o -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸ sea flúor;

40

R⁴⁸ cada vez que aparece se selecciona de forma independiente de hidrógeno o alquilo inferior; y

45 u es 0, 1, 2 o 3.

31. El compuesto de acuerdo con la cláusula 27, que tiene la estructura de Fórmula VIIa:



Fórmula VIIa

en la que:

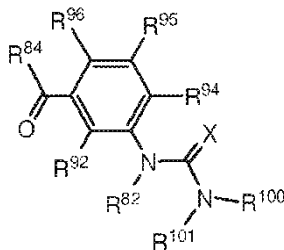
R^{84} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi inferior, -OH y -Cl;

5 R^{92} , R^{94} , R^{95} y R^{96} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor;

R^{99} se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, y $-NR^{79}R^{80}$; y

10 R^{79} y R^{80} son de forma independiente hidrógeno o alquilo inferior sustituido opcionalmente, o R^{79} y R^{80} se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar heterocicloalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido;

32. El compuesto de acuerdo con la cláusula 27, que tiene la estructura de Fórmula VIIb:



Fórmula VIIb

15 en la que:

X es O o S;

R^{84} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi inferior, -OH y -Cl;

R^{92} , R^{94} , R^{95} y R^{96} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor;

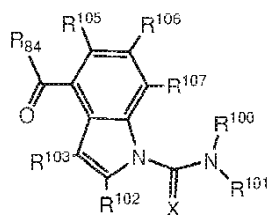
20 R^{82} es hidrógeno o alquilo inferior;

uno de R^{100} y R^{101} es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, o $-(CH_2)_{0-2}R^{70}$, y el otro de R^{100} y R^{101} es hidrógeno o alquilo inferior; o

R^{100} y R^{101} junto con el nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 7 miembros opcionalmente sustituido; y

25 R^{70} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

33. El compuesto de acuerdo con la cláusula 27, que tiene la estructura de Fórmula VIIIa:



Fórmula VIIIa

en la que:

X es O o S;

5 R^{84} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi inferior, -OH y -Cl;

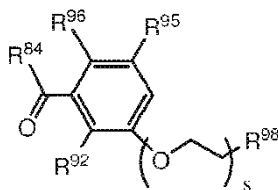
R^{102} , R^{103} , R^{105} , R^{106} y R^{107} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor;

uno de R^{100} y R^{101} es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, o $-(CH_2)_{0-2}R^{70}$, y el otro de R^{100} y R^{101} es hidrógeno o alquilo inferior; o

10 R^{100} y R^{101} junto con el nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilo de 5–7 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 7 miembros opcionalmente sustituido; y

R^{70} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

34. El compuesto de acuerdo con la cláusula 27, que tiene la estructura de Fórmula IXa:



Fórmula IXa

en la que:

R^{84} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi inferior, -OH y -Cl;

20 R^{92} , R^{95} , y R^{96} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor;

R^{98} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor; y

s es 0, 1 o 2.

25 35. Un procedimiento para tratar a un sujeto que padece una enfermedad o afección mediada por proteína cinasa o que está en riesgo de padecerla, que comprende:

administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-24 o una composición de acuerdo con la cláusula 25.

30 36. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-24 o una composición de acuerdo con la cláusula 25 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección para la que la modulación de la actividad de cinasa proporciona un beneficio terapéutico.

35 37. El procedimiento o uso de acuerdo con la cláusula 35 o 36, en el que dicha proteína cinasa se selecciona del grupo que consiste en Ab1, Akt 1, At2, Akt3, ALK, Alk5, B-Raf, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Fli1, Fli3, Fli4, Fms, Fyn, Gsk3 α , Gsk3 β , HCK, Her2/ErbB2, Her4/ErbB4, IGF1R, IKK beta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Kdr, Kit, LCK, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAP2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC alpha, PKC beta, PKC theta, Plkl, Pyk2, Ret, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, Yes, y Zap70

38. El procedimiento o uso de acuerdo con la cláusula 37, en el que dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en ictus isquémico, isquémica cerebrovascular, demencia multiinfarto, lesión cerebral, lesión en la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, demencia senil, corea senil, enfermedad de Huntington; enfermedad neoplásica, complicaciones con la enfermedad neoplásica, hipoxia inducida por quimioterapias, tumores estromales gastrointestinales, tumores de próstata, tumores de mastocitos, tumores de mastocitos caninos, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, melanoma, mastocitosis, glioma, glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, sarcomas, sarcomas de origen neuroectodérmico, leiomiomas, carcinoma de pulmón, carcinoma de mama, carcinoma pancreático, carcinoma de colon, carcinoma hepatocelular, carcinoma renal, carcinoma del tracto genital femenino, carcinoma de células escamosas, carcinoma *in situ*, linfoma, linfoma histiocítico, linfoma no Hodgkin, síndromes MEN2, neurofibromatosis, neoplasia de células de Schwann, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral, cáncer de tiroides, cáncer de hígado, cáncer de huesos, cáncer de piel, cáncer de cerebro, cáncer del sistema nervioso central, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de próstata, cáncer del tracto gastrointestinal, cáncer del endometrio, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de testículos, cáncer de ovarios, dolor de origen neuropático, dolor de origen inflamatorio, dolor agudo, dolor crónico, migraña; enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, trombosis, síndromes de microangiopatía trombótica, aterosclerosis, daño por reperfusión, isquemia, isquemia cerebrovascular, isquemia hepática, inflamación, poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, artritis reumatoide, rinitis alérgica, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, granulomatosis de Wegener, psoriasis, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, miastenia gravis, esclerosis múltiple, artrosis, endometriosis, cicatrización dérmica, cicatrización tisular, reestenosis vascular, trastornos fibróticos, hipereosinofilia, inflamación del SNC, pancreatitis, nefritis, dermatitis atópica, hepatitis; enfermedades por inmunodeficiencia, inmunodeficiencia combinada severa, rechazo de trasplante de órgano, enfermedad del injerto contra el huésped, enfermedad renal, enfermedad prostática, nefropatía diabética, nefroesclerosis, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, hiperplasia prostática, insuficiencia renal crónica, necrosis tubular, complicaciones renales asociadas con la diabetes, hipertrofia renal asociada, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, obesidad, esteatosis hepática, resistencia a la insulina, hiperglucemia, lipólisis, obesidad, infección, infección por *Helicobacter pylori*, virus de la gripe, fiebre, septicemia; enfermedades pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, asma, alergia, bronquitis, enfisema, fibrosis pulmonar, enfermedades genéticas del desarrollo, síndrome de Noonan, síndrome de Crouzon, acrocefalo-sindactilia de tipo I, síndrome de Pfeiffer, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de Costello, (síndrome faciocutaneoesquelético), síndrome de lentiginosis múltiple, síndrome cardio-faciocutáneo, anomalías del síndrome de la cresta neural que causan enfermedades cardiovasculares, esqueléticas, intestinales, de la piel, el cabello o endocrinas, trastornos de la estructura ósea o mineralización, osteoporosis, aumento del riesgo de fracturas, hipercalcemia, metástasis óseas, enfermedad de Graves, enfermedad de Hirschsprung; linfedema; defecto selectivo de linfocitos T, agammaglobulinemia ligada al cromosoma X; retinopatía diabética, alopecia; disfunción eréctil; y esclerosis tuberosa.

39. El procedimiento o uso de acuerdo con la cláusula 35 o la cláusula 36, en el que dicha proteína cinasa se selecciona del grupo que consiste en B-Raf, c-Raf-1, Fms, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Kit, y cualquier mutación de las mismas.

40. El procedimiento o uso de acuerdo con la cláusula 39, en el que dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en ictus isquémico, isquemia cerebrovascular, demencia multiinfarto, lesión cerebral, lesión en la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, demencia senil, corea senil, enfermedad de Huntington, hipoxia inducida por quimioterapia, tumores estromales gastrointestinales, tumores de próstata, tumores de mastocitos, tumores de mastocitos caninos, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple, melanoma, mastocitosis, gliomas, glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, sarcomas, carcinomas de pulmón, carcinomas de mama, carcinomas pancreáticos, carcinomas renales, carcinomas del tracto genital femenino, carcinoma *in situ*, linfoma, linfoma histiocítico, neurofibromatosis, neoplasia de células de Schwann, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral, cánceres de tiroides, hígado, hueso, piel, cerebro, páncreas, pulmón, de mama, de colon, de próstata, de testículos y de ovarios, cáncer de pulmón microcítico, dolor de origen neuropático o inflamatorio, dolor agudo, dolor crónico, migraña, insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, trombosis, síndromes de microangiopatía trombótica, aterosclerosis, daño por reperfusión, isquemia cerebrovascular, isquemia hepática, inflamación, poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, artritis reumatoide, rinitis alérgica, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, granulomatosis de Wegener, psoriasis, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, miastenia gravis, esclerosis múltiple, artrosis, endometriosis, cicatrización, reestenosis vascular, trastornos fibróticos, hipereosinofilia, inflamación del SNC, pancreatitis, nefritis, dermatitis atópica, hepatitis; enfermedades por inmunodeficiencia, rechazo de trasplante de órgano, enfermedad del injerto contra el huésped, nefropatía diabética, nefroesclerosis, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, hiperplasia prostática, insuficiencia renal crónica, necrosis tubular, complicaciones renales asociadas con la diabetes, hipertrofia; diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, obesidad, esteatosis hepática, resistencia a la insulina, hiperglucemia, lipólisis, obesidad, infección por *Helicobacter pylori*, infección por el virus de la gripe, fiebre, septicemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de dificultad

respiratoria aguda, asma, alergia, bronquitis, enfisema, fibrosis pulmonar, síndrome de Noonan, síndrome de Costello, síndrome de lentiginosis múltiple, síndrome cardio-faciocutáneo, anomalías del síndrome de la cresta neural que causan enfermedades cardiovasculares, esqueléticas, intestinales, de la piel, el cabello o endocrinas, osteoporosis, aumento del riesgo de fracturas, hipercalcemia y metástasis óseas.

5

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> PLEXXIKON, INC.

5 <120> COMPUESTOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA MODULACIÓN DE CINASAS E INDICACIONES DE LOS MISMOS

<130> 039363-2804

<140> PCT/US06/024524

10 <141> 2006-06-21

<150> 60/692.960

<151> 2005-06-22

15 <150> 60/731.528

<151> 2005-10-28

<160> 126

20 <170> PatentIn Ver. 3,3

<210> 1

<211> 26

<212> ADN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

30 <400> 1

caccacggtg tgtccccaa ctacga 26

<210> 2

<211> 34

35 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

ES 2 565 992 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

<400> 2

5 gtcacgtcga ctcagacgcc ttggtccccc agct 34

<210> 3

<211> 987

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Plásmido sintético

15 <220>

<221> CDS

<222> (88)..(978)

<400> 3

20 taatagcact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaaataatt 60

tgtttaactt taagaaggag atatacc atg ggt cac cac cat cac cac cac ggt 114

ES 2 565 992 T3

																Met	Gly	His	His	His	His	His	Gly		
																1						5			
gtg	tcc	ccc	aac	tac	gac	aag	tgg	gag	atg	gaa	cgc	acg	gac	atc	acc	162									
Val	Ser	Pro	Asn	Tyr	Asp	Lys	Trp	Glu	Met	Glu	Arg	Thr	Asp	Ile	Thr										
10					15					20				25											
atg	aag	cac	aag	ctg	ggc	ggg	ggc	cag	tac	ggg	gag	gtg	tac	gag	ggc	210									
Met	Lys	His	Lys	Leu	Gly	Gly	Gly	Gln	Tyr	Gly	Glu	Val	Tyr	Glu	Gly										
				30					35					40											
gtg	tgg	aag	aaa	tac	agc	ctg	acg	gtg	gcc	gtg	aag	acc	ttg	aag	gag	258									
Val	Trp	Lys	Lys	Tyr	Ser	Leu	Thr	Val	Ala	Val	Lys	Thr	Leu	Lys	Glu										
			45					50					55												
gac	acc	atg	gag	gtg	gaa	gag	ttc	ttg	aaa	gaa	gct	gca	gtc	atg	aaa	306									
Asp	Thr	Met	Glu	Val	Glu	Glu	Phe	Leu	Lys	Glu	Ala	Ala	Val	Met	Lys										
		60					65					70													
gag	atc	aaa	cac	cct	aac	ctg	gtg	cag	ctc	ctt	ggg	gtc	tgc	acc	cgg	354									
Glu	Ile	Lys	His	Pro	Asn	Leu	Val	Gln	Leu	Leu	Gly	Val	Cys	Thr	Arg										
	75					80					85														
gag	ccc	ccg	ttc	tat	atc	atc	act	gag	ttc	atg	acc	tac	ggg	aac	ctc	402									
Glu	Pro	Pro	Phe	Tyr	Ile	Ile	Thr	Glu	Phe	Met	Thr	Tyr	Gly	Asn	Leu										
	90				95					100					105										
ctg	gac	tac	ctg	agg	gag	tgc	aac	cgg	cag	gag	gtg	aac	gcc	gtg	gtg	450									
Leu	Asp	Tyr	Leu	Arg	Glu	Cys	Asn	Arg	Gln	Glu	Val	Asn	Ala	Val	Val										
				110					115					120											
ctg	ctg	tac	atg	gcc	act	cag	atc	tcg	tca	gcc	atg	gag	tac	ctg	gag	498									
Leu	Leu	Tyr	Met	Ala	Thr	Gln	Ile	Ser	Ser	Ala	Met	Glu	Tyr	Leu	Glu										
			125					130					135												
aag	aaa	aac	ttc	atc	cac	aga	gat	ctt	gct	gcc	cga	aac	tgc	ctg	gta	546									
Lys	Lys	Asn	Phe	Ile	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Cys	Leu	Val										
		140					145					150													
ggg	gag	aac	cac	ttg	gtg	aag	gta	gct	gat	ttt	ggc	ctg	agc	agg	ttg	594									
Gly	Glu	Asn	His	Leu	Val	Lys	Val	Ala	Asp	Phe	Gly	Leu	Ser	Arg	Leu										
		155				160					165														
atg	aca	ggg	gac	acc	tac	aca	gcc	cat	gct	gga	gcc	aag	ttc	ccc	atc	642									
Met	Thr	Gly	Asp	Thr	Tyr	Thr	Ala	His	Ala	Gly	Ala	Lys	Phe	Pro	Ile										
	170				175					180				185											
aaa	tgg	act	gca	ccc	gag	agc	ctg	gcc	tac	aac	aag	ttc	tcc	atc	aag	690									
Lys	Trp	Thr	Ala	Pro	Glu	Ser	Leu	Ala	Tyr	Asn	Lys	Phe	Ser	Ile	Lys										
				190					195				200												
tcc	gac	gtc	tgg	gca	ttt	gga	gta	ttg	ctt	tgg	gaa	att	gct	acc	tat	738									
Ser	Asp	Val	Trp	Ala	Phe	Gly	Val	Leu	Leu	Trp	Glu	Ile	Ala	Thr	Tyr										
			205					210					215												
ggc	atg	tcc	cct	tac	ccg	gga	att	gac	ctg	tcc	cag	gtg	tat	gag	ctg	786									
Gly	Met	Ser	Pro	Tyr	Pro	Gly	Ile	Asp	Leu	Ser	Gln	Val	Tyr	Glu	Leu										
		220					225					230													
cta	gag	aag	gac	tac	cgc	atg	gag	cgc	cca	gaa	ggc	tgc	cca	gag	aag	834									
Leu	Glu	Lys	Asp	Tyr	Arg	Met	Glu	Arg	Pro	Glu	Gly	Cys	Pro	Glu	Lys										
		235				240					245														
gtc	tat	gaa	ctc	atg	cga	gca	tgt	tgg	cag	tgg	aat	ccc	tct	gac	cgg	882									

ES 2 565 992 T3

Val	Tyr	Glu	Leu	Met	Arg	Ala	Cys	Trp	Gln	Trp	Asn	Pro	Ser	Asp	Arg	
250					255					260					265	
ccc	tcc	ttt	gct	gaa	atc	cac	caa	gcc	ttt	gaa	aca	atg	ttc	cag	gaa	930
Pro	Ser	Phe	Ala	Glu	Ile	His	Gln	Ala	Phe	Glu	Thr	Met	Phe	Gln	Glu	
				270				275						280		
tcc	agt	atc	tca	gac	gaa	gtg	gaa	aag	gag	ctg	ggg	aaa	caa	ggc	gtc	978
Ser	Ser	Ile	Ser	Asp	Glu	Val	Glu	Lys	Glu	Leu	Gly	Lys	Gln	Gly	Val	
			285					290						295		
tgagtcgac																987

<210> 4

<211> 297

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Construcción de proteína sintética

10

<400> 4

ES 2 565 992 T3

Met Gly His His His His His His Gly Val Ser Pro Asn Tyr Asp Lys
 1 5 10 15

Trp Glu Met Glu Arg Thr Asp Ile Thr Met Lys His Lys Leu Gly Gly
 20 25 30

Gly Gln Tyr Gly Glu Val Tyr Glu Gly Val Trp Lys Lys Tyr Ser Leu
 35 40 45

Thr Val Ala Val Lys Thr Leu Lys Glu Asp Thr Met Glu Val Glu Glu
 50 55 60

Phe Leu Lys Glu Ala Ala Val Met Lys Glu Ile Lys His Pro Asn Leu
 65 70 75 80

Val Gln Leu Leu Gly Val Cys Thr Arg Glu Pro Pro Phe Tyr Ile Ile
 85 90 95

Thr Glu Phe Met Thr Tyr Gly Asn Leu Leu Asp Tyr Leu Arg Glu Cys
 100 105 110

Asn Arg Gln Glu Val Asn Ala Val Val Leu Leu Tyr Met Ala Thr Gln
 115 120 125

Ile Ser Ser Ala Met Glu Tyr Leu Glu Lys Lys Asn Phe Ile His Arg
 130 135 140

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

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

Ala His Ala Gly Ala Lys Phe Pro Ile Lys Trp Thr Ala Pro Glu Ser
 180 185 190

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

Val Leu Leu Trp Glu Ile Ala Thr Tyr Gly Met Ser Pro Tyr Pro Gly

ES 2 565 992 T3

210		215		220												
Ile	Asp	Leu	Ser	Gln	Val	Tyr	Glu	Leu	Leu	Glu	Lys	Asp	Tyr	Arg	Met	
225					230					235					240	
Glu	Arg	Pro	Glu	Gly	Cys	Pro	Glu	Lys	Val	Tyr	Glu	Leu	Met	Arg	Ala	
				245					250					255		
Cys	Trp	Gln	Trp	Asn	Pro	Ser	Asp	Arg	Pro	Ser	Phe	Ala	Glu	Ile	His	
			260					265					270			
Gln	Ala	Phe	Glu	Thr	Met	Phe	Gln	Glu	Ser	Ser	Ile	Ser	Asp	Glu	Val	
		275					280						285			
Glu	Lys	Glu	Leu	Gly	Lys	Gln	Gly	Val								
290						295										

<210> 5

<211> 33

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

10

<400> 5

acgggacat atggatgatt gggagattcc tga 33

<210> 6

15 <211> 33

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Descripción de la secuencia artificial: sebador sintético

<400> 6

cactggtcga ctatttggc aatgagcggg cca 33

25 <210> 7

<211> 29

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 7

ggtctagcta cagaaaaatc tcgatggag 29

10 <210> 8

<211> 29

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 8

ctccatcgag attttctgt agctagacc 29

20

<210> 9

<211> 1006

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Plásmido sintético

<220>

30 <221> CDS

<222> (56)..(961)

<400> 9

ES 2 565 992 T3

tattccggat tattcataacc gtcccaccat cgggcgcgga tctcggtcgcg aaacc atg	58
	Met
	1
tcg tac tac cat cac cat cac cat cac gat tac gat atc cca acg acc	106
Ser Tyr Tyr His His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr Thr	
	5 10 15
gaa aac ctg tat ttt cag ggc cat atg gat gat tgg gag att cct gat	154
Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His Met Asp Asp Trp Glu Ile Pro Asp	
	20 25 30
ggg cag att aca gtg gga caa aga att gga tct gga tca ttt gga aca	202
Gly Gln Ile Thr Val Gly Gln Arg Ile Gly Ser Gly Ser Phe Gly Thr	
	35 40 45
gtc tac aag gga aag tgg cat ggt gat gtg gca gtg aaa atg ttg aat	250
Val Tyr Lys Gly Lys Trp His Gly Asp Val Ala Val Lys Met Leu Asn	
	50 55 60 65
gtg aca gca cct aca cct cag cag tta caa gcc ttc aaa aat gaa gta	298
Val Thr Ala Pro Thr Pro Gln Gln Leu Gln Ala Phe Lys Asn Glu Val	
	70 75 80
gga gta ctc agg aaa aca cga cat gtg aat atc cta ctc ttc atg ggc	346
Gly Val Leu Arg Lys Thr Arg His Val Asn Ile Leu Leu Phe Met Gly	
	85 90 95
tat tcc aca aag cca caa ctg gct att gtt acc cag tgg tgt gag ggc	394
Tyr Ser Thr Lys Pro Gln Leu Ala Ile Val Thr Gln Trp Cys Glu Gly	
	100 105 110
tcc agc ttg tat cac cat ctc cat atc att gag acc aaa ttt gag atg	442
Ser Ser Leu Tyr His His Leu His Ile Ile Glu Thr Lys Phe Glu Met	
	115 120 125
atc aaa ctt ata gat att gca cga cag act gca cag ggc atg gat tac	490
Ile Lys Leu Ile Asp Ile Ala Arg Gln Thr Ala Gln Gly Met Asp Tyr	
	130 135 140 145
tta cac gcc aag tca atc atc cac aga gac ctc aag agt aat aat ata	538
Leu His Ala Lys Ser Ile Ile His Arg Asp Leu Lys Ser Asn Asn Ile	
	150 155 160

ES 2 565 992 T3

ttt ctt cat gaa gac ctc aca gta aaa ata ggt gat ttt ggt cta gct	586
Phe Leu His Glu Asp Leu Thr Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala	
165 170 175	
aca gaa aaa tct cga tgg agt ggg tcc cat cag ttt gaa cag ttg tct	634
Thr Glu Lys Ser Arg Trp Ser Gly Ser His Gln Phe Glu Gln Leu Ser	
180 185 190	
gga tcc att ttg tgg atg goa cca gaa gtc atc aga atg caa gat aaa	682
Gly Ser Ile Leu Trp Met Ala Pro Glu Val Ile Arg Met Gln Asp Lys	
195 200 205	
aat cca tac agc ttt cag tca gat gta tat gca ttt gga att gtt ctg	730
Asn Pro Tyr Ser Phe Gln Ser Asp Val Tyr Ala Phe Gly Ile Val Leu	
210 215 220 225	
tat gaa ttg atg act gga cag tta cct tat tca aac atc aac aac agg	778
Tyr Glu Leu Met Thr Gly Gln Leu Pro Tyr Ser Asn Ile Asn Asn Arg	
230 235 240	
gac cag ata att ttt atg gtg gga cga gga tac ctg tct cca gat ctc	826
Asp Gln Ile Ile Phe Met Val Gly Arg Gly Tyr Leu Ser Pro Asp Leu	
245 250 255	
agt aag gta cgg agt aac tgt cca aaa gcc atg aag aga tta atg gca	874
Ser Lys Val Arg Ser Asn Cys Pro Lys Ala Met Lys Arg Leu Met Ala	
260 265 270	
gag tgc ctc aaa aag aaa aga gat gag aga cca ctc ttt ccc caa att	922
Glu Cys Leu Lys Lys Lys Arg Asp Glu Arg Pro Leu Phe Pro Gln Ile	
275 280 285	
ctc gcc tct att gag ctg ctg gcc cgc tca ttg cca aaa tagtcgacta	971
Leu Ala Ser Ile Glu Leu Leu Ala Arg Ser Leu Pro Lys	
290 295 300	
gagcctgcag tctcgaggca tgcgggtacca agctt	1006

<210> 10

<211> 302

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Construcción de proteína sintética

10

<400> 10

ES 2 565 992 T3

Met Ser Tyr Tyr His His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr
1 5 10 15

Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His Met Asp Asp Trp Glu Ile Pro
20 25 30

Asp Gly Gln Ile Thr Val Gly Gln Arg Ile Gly Ser Gly Ser Phe Gly
35 40 45

Thr Val Tyr Lys Gly Lys Trp His Gly Asp Val Ala Val Lys Met Leu
50 55 60

Asn Val Thr Ala Pro Thr Pro Gln Gln Leu Gln Ala Phe Lys Asn Glu
65 70 75 80

Val Gly Val Leu Arg Lys Thr Arg His Val Asn Ile Leu Leu Phe Met
85 90 95

Gly Tyr Ser Thr Lys Pro Gln Leu Ala Ile Val Thr Gln Trp Cys Glu
100 105 110

Gly Ser Ser Leu Tyr His His Leu His Ile Ile Glu Thr Lys Phe Glu
115 120 125

Met Ile Lys Leu Ile Asp Ile Ala Arg Gln Thr Ala Gln Gly Met Asp
130 135 140

Tyr Leu His Ala Lys Ser Ile Ile His Arg Asp Leu Lys Ser Asn Asn
145 150 155 160

Ile Phe Leu His Glu Asp Leu Thr Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu
165 170 175

Ala Thr Glu Lys Ser Arg Trp Ser Gly Ser His Gln Phe Glu Gln Leu
180 185 190

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

Lys Asn Pro Tyr Ser Phe Gln Ser Asp Val Tyr Ala Phe Gly Ile Val
210 215 220

Leu Tyr Glu Leu Met Thr Gly Gln Leu Pro Tyr Ser Asn Ile Asn Asn
225 230 235 240

Arg Asp Gln Ile Ile Phe Met Val Gly Arg Gly Tyr Leu Ser Pro Asp
245 250 255

Leu Ser Lys Val Arg Ser Asn Cys Pro Lys Ala Met Lys Arg Leu Met
260 265 270

Ala Glu Cys Leu Lys Lys Lys Arg Asp Glu Arg Pro Leu Phe Pro Gln
275 280 285

Ile Leu Ala Ser Ile Glu Leu Leu Ala Arg Ser Leu Pro Lys
290 295 300

<210> 11

<211> 30

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 11

10 ggcagcccat atggcggcgg cggcggcggc 30

<210> 12

<211> 31

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

20 <400> 12

tgtccgtcga catttaagat ctgtatcctg g 31

<210> 13

<211> 1232

25 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Plásmido sintético

30

<220>

<221> CDS

<222> (88)..(1221)

35 <400> 13

taatagact cactataggg gaattgtgag cggataaca ttcccctcta gaaataatt 60

ES 2 565 992 T3

tggttaactt taagaaggag atatacc atg ggc agc agc cat cat cat cat cat	114
Met Gly Ser Ser His His His His His	
1 5	
cac agc agc ggc ctg gtg ccg cgc ggc agc cat atg gcg gcg gcg gcg	162
His Ser Ser Gly Leu Val Pro Arg Gly Ser His Met Ala Ala Ala Ala	
10 15 20 25	
ggc gcg ggc ccg gag atg gtc cgc ggg cag gtg ttc gac gtg ggg ccg	210
Gly Ala Gly Pro Glu Met Val Arg Gly Gln Val Phe Asp Val Gly Pro	
30 35 40	
cgc tac acc aac ctc tcg tac atc ggc gag ggc gcc tac ggc atg gtg	258
Arg Tyr Thr Asn Leu Ser Tyr Ile Gly Glu Gly Ala Tyr Gly Met Val	
45 50 55	
tgc tct gct tat gat aat gtc aac aaa gtt cga gta gct atc aag aaa	306
Cys Ser Ala Tyr Asp Asn Val Asn Lys Val Arg Val Ala Ile Lys Lys	
60 65 70	
atc agc ccc ttt gag cac cag acc tac tgc cag aga acc ctg agg gag	354
Ile Ser Pro Phe Glu His Gln Thr Tyr Cys Gln Arg Thr Leu Arg Glu	
75 80 85	
ata aaa atc tta ctg cgc ttc aga cat gag aac atc att gga atc aat	402
Ile Lys Ile Leu Leu Arg Phe Arg His Glu Asn Ile Ile Gly Ile Asn	
90 95 100 105	
gac att att cga gca cca acc atc gag caa atg aaa gat gta tat ata	450
Asp Ile Ile Arg Ala Pro Thr Ile Glu Gln Met Lys Asp Val Tyr Ile	
110 115 120	
gta cag gac ctc atg gaa aca gat ctt tac aag ctc ttg aag aca caa	498
Val Gln Asp Leu Met Glu Thr Asp Leu Tyr Lys Leu Leu Lys Thr Gln	
125 130 135	
cac ctc agc aat gac cat atc tgc tat ttt ctc tac cag atc ctc aga	546
His Leu Ser Asn Asp His Ile Cys Tyr Phe Leu Tyr Gln Ile Leu Arg	
140 145 150	
ggg tta aaa tat atc cat tca gct aac gtt ctg cac cgt gac ctc aag	594

ES 2 565 992 T3

Gly	Leu	Lys	Tyr	Ile	His	Ser	Ala	Asn	Val	Leu	His	Arg	Asp	Leu	Lys		
	155					160					165						
cct	tcc	aac	ctg	ctg	ctc	aac	acc	acc	tgt	gat	ctc	aag	atc	tgt	gac	642	
Pro	Ser	Asn	Leu	Leu	Leu	Asn	Thr	Thr	Cys	Asp	Leu	Lys	Ile	Cys	Asp		
170					175					180					185		
ttt	ggc	ctg	gcc	cgt	gtt	gca	gat	cca	gac	cat	gat	cac	aca	ggg	ttc	690	
Phe	Gly	Leu	Ala	Arg	Val	Ala	Asp	Pro	Asp	His	Asp	His	Thr	Gly	Phe		
				190					195					200			
ctg	aca	gaa	tat	gtg	gcc	aca	cgt	tgg	tac	agg	gct	cca	gaa	att	atg	738	
Leu	Thr	Glu	Tyr	Val	Ala	Thr	Arg	Trp	Tyr	Arg	Ala	Pro	Glu	Ile	Met		
			205					210					215				
ttg	aat	tcc	aag	ggc	tac	acc	aag	tcc	att	gat	att	tgg	tct	gta	ggc	786	
Leu	Asn	Ser	Lys	Gly	Tyr	Thr	Lys	Ser	Ile	Asp	Ile	Trp	Ser	Val	Gly		
		220					225						230				
tgc	att	ctg	gca	gaa	atg	ctt	tct	aac	agg	ccc	atc	ttt	cca	ggg	aag	834	
Cys	Ile	Leu	Ala	Glu	Met	Leu	Ser	Asn	Arg	Pro	Ile	Phe	Pro	Gly	Lys		
	235					240					245						
cat	tat	ctt	gac	cag	ctg	aac	cac	att	ttg	ggt	att	ctt	gga	tcc	cca	882	
His	Tyr	Leu	Asp	Gln	Leu	Asn	His	Ile	Leu	Gly	Ile	Leu	Gly	Ser	Pro		
	250				255					260					265		
tca	caa	gaa	gac	ctg	aat	tgt	ata	ata	aat	tta	aaa	gct	agg	aac	tat	930	
Ser	Gln	Glu	Asp	Leu	Asn	Cys	Ile	Ile	Asn	Leu	Lys	Ala	Arg	Asn	Tyr		
				270					275					280			
ttg	ctt	tct	ctt	cca	cac	aaa	aat	aag	gtg	cca	tgg	aac	agg	ctg	ttc	978	
Leu	Leu	Ser	Leu	Pro	His	Lys	Asn	Lys	Val	Pro	Trp	Asn	Arg	Leu	Phe		
			285					290					295				
cca	aat	gct	gac	tcc	aaa	gct	ctg	gac	tta	ttg	gac	aaa	atg	ttg	aca	1026	
Pro	Asn	Ala	Asp	Ser	Lys	Ala	Leu	Asp	Leu	Leu	Asp	Lys	Met	Leu	Thr		
		300					305					310					
ttc	aac	cca	cac	aag	agg	att	gaa	gta	gaa	cag	gct	ctg	gcc	cac	cca	1074	
Phe	Asn	Pro	His	Lys	Arg	Ile	Glu	Val	Glu	Gln	Ala	Leu	Ala	His	Pro		
	315					320					325						
tat	ctg	gag	cag	tat	tac	gac	ccg	agt	gac	gag	ccc	atc	gcc	gaa	gca	1122	
Tyr	Leu	Glu	Gln	Tyr	Tyr	Asp	Pro	Ser	Asp	Glu	Pro	Ile	Ala	Glu	Ala		
	330				335					340					345		
cca	ttc	aag	ttc	gac	atg	gaa	ttg	gat	gac	ttg	cct	aag	gaa	aag	ctc	1170	
Pro	Phe	Lys	Phe	Asp	Met	Glu	Leu	Asp	Asp	Leu	Pro	Lys	Glu	Lys	Leu		
				350					355					360			
aaa	gaa	cta	att	ttt	gaa	gag	act	gct	aga	ttc	cag	cca	gga	tac	aga	1218	
Lys	Glu	Leu	Ile	Phe	Glu	Glu	Thr	Ala	Arg	Phe	Gln	Pro	Gly	Tyr	Arg		
			365					370					375				
tct	taa	atg	tca	g												1232	
Ser																	

<210> 14

<211> 378

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Construcción de proteína sintética

<400> 14

ES 2 565 992 T3

Met Gly Ser Ser His His His His His His Ser Ser Gly Leu Val Pro
1 5 10 15

Arg Gly Ser His Met Ala Ala Ala Ala Gly Ala Gly Pro Glu Met Val
20 25 30

Arg Gly Gln Val Phe Asp Val Gly Pro Arg Tyr Thr Asn Leu Ser Tyr
35 40 45

Ile Gly Glu Gly Ala Tyr Gly Met Val Cys Ser Ala Tyr Asp Asn Val
50 55 60

Asn Lys Val Arg Val Ala Ile Lys Lys Ile Ser Pro Phe Glu His Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Cys Gln Arg Thr Leu Arg Glu Ile Lys Ile Leu Leu Arg Phe
85 90 95

Arg His Glu Asn Ile Ile Gly Ile Asn Asp Ile Ile Arg Ala Pro Thr
100 105 110

Ile Glu Gln Met Lys Asp Val Tyr Ile Val Gln Asp Leu Met Glu Thr
115 120 125

Asp Leu Tyr Lys Leu Leu Lys Thr Gln His Leu Ser Asn Asp His Ile
130 135 140

Cys Tyr Phe Leu Tyr Gln Ile Leu Arg Gly Leu Lys Tyr Ile His Ser
145 150 155 160

Ala Asn Val Leu His Arg Asp Leu Lys Pro Ser Asn Leu Leu Leu Asn
165 170 175

Thr Thr Cys Asp Leu Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Val Ala
180 185 190

Asp Pro Asp His Asp His Thr Gly Phe Leu Thr Glu Tyr Val Ala Thr
195 200 205

Arg Trp Tyr Arg Ala Pro Glu Ile Met Leu Asn Ser Lys Gly Tyr Thr
210 215 220

Lys Ser Ile Asp Ile Trp Ser Val Gly Cys Ile Leu Ala Glu Met Leu
225 230 235 240

Ser Asn Arg Pro Ile Phe Pro Gly Lys His Tyr Leu Asp Gln Leu Asn
245 250 255

His Ile Leu Gly Ile Leu Gly Ser Pro Ser Gln Glu Asp Leu Asn Cys
260 265 270

Ile Ile Asn Leu Lys Ala Arg Asn Tyr Leu Leu Ser Leu Pro His Lys
275 280 285

Asn Lys Val Pro Trp Asn Arg Leu Phe Pro Asn Ala Asp Ser Lys Ala
290 295 300

Leu Asp Leu Leu Asp Lys Met Leu Thr Phe Asn Pro His Lys Arg Ile
305 310 315 320

ES 2 565 992 T3

Glu Val Glu Gln Ala Leu Ala His Pro Tyr Leu Glu Gln Tyr Tyr Asp

325

330

335

Pro Ser Asp Glu Pro Ile Ala Glu Ala Pro Phe Lys Phe Asp Met Glu
340 345 350

Leu Asp Asp Leu Pro Lys Glu Lys Leu Lys Glu Leu Ile Phe Glu Glu
355 360 365

Thr Ala Arg Phe Gln Pro Gly Tyr Arg Ser
370 375

<210> 15

5 <211> 32

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 15

gctggatcca ccagggatta tgagattcaa ag 32

15 <210> 16

<211> 34

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 16

gttctgtcg actactgagc ctctctcc tcca 34

25

<210> 17

<211> 1066

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

ES 2 565 992 T3

<223> Descripción de la secuencia artificial: Plásmido sintético

<220>

<221> CDS

<222> (56)..(964)

5

<220>

<221> CDS

<222> (968)..(1051)

10 <400> 17

```
tattcgggat tattcataacc gtcccacccat cgggogcgga tctcgggtccg aaacc atg 58
                                         Met
                                         1

tcg tac tac cat cac cat cac cat cac gat tac gat atc cca acg acc 106
Ser Tyr Tyr His His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr Thr
          5                10                15
```


ES 2 565 992 T3

aaa tgc tgg gcc tat gac ccc agc agg egg ccc agg ttt act gaa ctt 922
 Lys Cys Trp Ala Tyr Asp Pro Ser Arg Arg Pro Arg Phe Thr Glu Leu
 275 280 285

aaa gct cag ctc agc aca atc ctg gag gaa gag aag gct cag tag tcg 970
 Lys Ala Gln Leu Ser Thr Ile Leu Glu Glu Glu Lys Ala Gln Ser
 290 295 300

acg agc tca cta gtc gcg gcc gct ttc gaa tct aga gcc tgc agt ctc 1018
 Thr Ser Ser Leu Val Ala Ala Ala Phe Glu Ser Arg Ala Cys Ser Leu
 305 310 315 320

gag gca tgc ggt acc aag ctt gtc gag aag tac tagaggatca taatc 1066
 Glu Ala Cys Gly Thr Lys Leu Val Glu Lys Tyr
 325 330

<210> 18

<211> 303

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Construcción de proteína sintética

10 <400> 18

ES 2 565 992 T3

Met Ser Tyr Tyr His His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr
 1 5 10 15

Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Met Gly Ser Thr Arg Asp Tyr
 20 25 30

Glu Ile Gln Arg Glu Arg Ile Glu Leu Gly Arg Cys Ile Gly Glu Gly
 35 40 45

Gln Phe Gly Asp Val His Gln Gly Ile Tyr Met Ser Pro Glu Asn Pro
 50 55 60

Ala Leu Ala Val Ala Ile Lys Thr Cys Lys Asn Cys Thr Ser Asp Ser
 65 70 75 80

Val Arg Glu Lys Phe Leu Gln Glu Ala Leu Thr Met Arg Gln Phe Asp
 85 90 95

His Pro His Ile Val Lys Leu Ile Gly Val Ile Thr Glu Asn Pro Val
 100 105 110

Trp Ile Ile Met Glu Leu Cys Thr Leu Gly Glu Leu Arg Ser Phe Leu
 115 120 125

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

Tyr Gln Leu Ser Thr Ala Leu Ala Tyr Leu Glu Ser Lys Arg Phe Val
 145 150 155 160

His Arg Asp Ile Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Ser Ser Asn Asp Cys
 165 170 175

Val Lys Leu Gly Asp Phe Gly Leu Ser Arg Tyr Met Glu Asp Ser Thr
 180 185 190

Tyr Tyr Lys Ala Ser Lys Gly Lys Leu Pro Ile Lys Trp Met Ala Pro

ES 2 565 992 T3

	195		200		205												
Glu	Ser	Ile	Asn	Phe	Arg	Arg	Phe	Thr	Ser	Ala	Ser	Asp	Val	Trp	Met		
	210						215					220					
Phe	Gly	Val	Cys	Met	Trp	Glu	Ile	Leu	Met	His	Gly	Val	Lys	Pro	Phe		
225					230					235					240		
Gln	Gly	Val	Lys	Asn	Asn	Asp	Val	Ile	Gly	Arg	Ile	Glu	Asn	Gly	Glu		
				245					250					255			
Arg	Leu	Pro	Met	Pro	Pro	Asn	Cys	Pro	Pro	Thr	Leu	Tyr	Ser	Leu	Met		
			260					265					270				
Thr	Lys	Cys	Trp	Ala	Tyr	Asp	Pro	Ser	Arg	Arg	Pro	Arg	Phe	Thr	Glu		
		275					280					285					
Leu	Lys	Ala	Gln	Leu	Ser	Thr	Ile	Leu	Glu	Glu	Glu	Lys	Ala	Gln			
	290					295						300					

<210> 19

<211> 33

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

10

<400> 19

gactcctcat atggcagggg tctctgagta tga 33

<210> 20

15 <211> 34

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 20

caggtcgtcg actactcctg gttggaggtc aagg 34

<210> 21

<211> 28

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

10

<400> 21

ctgggagagg ggcggttgg gcaggtgg 28

<210> 22

15 <211> 28

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 22

ccacctgccc aaacgcgccc tctcccag 28

25 <210> 23

<211> 29

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 23

cagggctgga atacagctac aaccccagc 29

35

<210> 24

ES 2 565 992 T3

<211> 29

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 24

gctgggggtg tagctgtatt ccagccctg 29

10

<210> 25

<211> 1061

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Plásmido sintético

<220>

20 <221> CDS

<222> (88)..(1038)

<400> 25

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaaataatt 60

tgtttaactt taagaaggag atatacc atg ggt cac cac cat cac cat cat atg 114
Met Gly His His His His His His Met
1 5

gca ggg gtc tct gag tat gag ctt ccc gaa gac cct cgc tgg gag ctg 162
Ala Gly Val Ser Glu Tyr Glu Leu Pro Glu Asp Pro Arg Trp Glu Leu
10 15 20 25

cct cgg gac aga ctg gtc tta ggc aaa ccc ctg gga gag ggc gcg ttt 210
Pro Arg Asp Arg Leu Val Leu Gly Lys Pro Leu Gly Glu Gly Ala Phe
30 35 40

ggg cag gtg gtg ttg gca gag gct atc ggg ctg gac aag gac aaa ccc 258

25

ES 2 565 992 T3

Gly	Gln	Val	Val	Leu	Ala	Glu	Ala	Ile	Gly	Leu	Asp	Lys	Asp	Lys	Pro		
			45					50					55				
aac	cgt	gtg	acc	aaa	gtg	gct	gtg	aag	atg	ttg	aag	tcg	gac	gca	aca	306	
Asn	Arg	Val	Thr	Lys	Val	Ala	Val	Lys	Met	Leu	Lys	Ser	Asp	Ala	Thr		
		60					65					70					
gag	aaa	gac	ttg	tca	gac	ctg	atc	tca	gaa	atg	gag	atg	atg	aag	atg	354	
Glu	Lys	Asp	Leu	Ser	Asp	Leu	Ile	Ser	Glu	Met	Glu	Met	Met	Lys	Met		
	75					80					85						
atc	ggg	aag	cat	aag	aat	atc	atc	aac	ctg	ctg	ggg	gcc	tgc	acg	cag	402	
Ile	Gly	Lys	His	Lys	Asn	Ile	Ile	Asn	Leu	Leu	Gly	Ala	Cys	Thr	Gln		
	90				95					100					105		
gat	ggt	ccc	ttg	tat	gtc	atc	gtg	gag	tat	gcc	tcc	aag	ggc	aac	ctg	450	
Asp	Gly	Pro	Leu	Tyr	Val	Ile	Val	Glu	Tyr	Ala	Ser	Lys	Gly	Asn	Leu		
				110					115					120			
cgg	gag	tac	ctg	cag	gcc	cgg	agg	ccc	cca	ggg	ctg	gaa	tac	agc	tac	498	
Arg	Glu	Tyr	Leu	Gln	Ala	Arg	Arg	Pro	Pro	Gly	Leu	Glu	Tyr	Ser	Tyr		
			125					130					135				
aac	ccc	agc	cac	aac	cca	gag	gag	cag	ctc	tcc	tcc	aag	gac	ctg	gtg	546	
Asn	Pro	Ser	His	Asn	Pro	Glu	Glu	Gln	Leu	Ser	Ser	Lys	Asp	Leu	Val		
		140					145					150					
tcc	tgc	gcc	tac	cag	gtg	gcc	cga	ggc	atg	gag	tat	ctg	gcc	tcc	aag	594	
Ser	Cys	Ala	Tyr	Gln	Val	Ala	Arg	Gly	Met	Glu	Tyr	Leu	Ala	Ser	Lys		
	155					160					165						
aag	tgc	ata	cac	cga	gac	ctg	gca	gcc	agg	aat	gtc	ctg	gtg	aca	gag	642	
Lys	Cys	Ile	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Val	Leu	Val	Thr	Glu		
	170				175					180					185		
gac	aat	gtg	atg	aag	ata	gca	gac	ttt	ggc	ctc	gca	cgg	gac	att	cac	690	
Asp	Asn	Val	Met	Lys	Ile	Ala	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Arg	Asp	Ile	His		
				190					195					200			
cac	atc	gac	tac	tat	aaa	aag	aca	acc	aac	ggc	cga	ctg	cct	gtg	aag	738	
His	Ile	Asp	Tyr	Tyr	Lys	Lys	Thr	Thr	Asn	Gly	Arg	Leu	Pro	Val	Lys		
			205					210						215			
tgg	atg	gca	ccc	gag	gca	tta	ttt	gac	cgg	atc	tac	acc	cac	cag	agt	786	
Trp	Met	Ala	Pro	Glu	Ala	Leu	Phe	Asp	Arg	Ile	Tyr	Thr	His	Gln	Ser		
		220					225						230				
gat	gtg	tgg	tct	ttc	ggg	gtg	ctc	ctg	tgg	gag	atc	ttc	act	ctg	ggc	834	
Asp	Val	Trp	Ser	Phe	Gly	Val	Leu	Leu	Trp	Glu	Ile	Phe	Thr	Leu	Gly		
	235					240					245						
ggc	tcc	cca	tac	ccc	ggt	gtg	cct	gtg	gag	gaa	ctt	ttc	aag	ctg	ctg	882	
Gly	Ser	Pro	Tyr	Pro	Gly	Val	Pro	Val	Glu	Glu	Leu	Phe	Lys	Leu	Leu		
	250				255					260					265		
aag	gag	ggt	cac	cgc	atg	gac	aag	ccc	agt	aac	tgc	acc	aac	gag	ctg	930	
Lys	Glu	Gly	His	Arg	Met	Asp	Lys	Pro	Ser	Asn	Cys	Thr	Asn	Glu	Leu		
				270				275						280			
tac	atg	atg	atg	cgg	gac	tgc	tgg	cat	gca	gtg	ccc	tca	cag	aga	ccc	978	
Tyr	Met	Met	Met	Arg	Asp	Cys	Trp	His	Ala	Val	Pro	Ser	Gln	Arg	Pro		
			285					290					295				
acc	ttc	aag	cag	ctg	gtg	gaa	gac	ctg	gac	cgc	atc	gtg	gcc	ttg	acc	1026	

ES 2 565 992 T3

Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg Ile Val Ala Leu Thr
300 305 310

tcc aac cag gag tagtcgacga aggagatata tcc 1061
Ser Asn Gln Glu
315

<210> 26

<211> 317

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Construcción de proteína sintética

10

<400> 26

ES 2 565 992 T3

Met Gly His His His His His His Met Ala Gly Val Ser Glu Tyr Glu
 1 5 10 15

Leu Pro Glu Asp Pro Arg Trp Glu Leu Pro Arg Asp Arg Leu Val Leu
 20 25 30

Gly Lys Pro Leu Gly Glu Gly Ala Phe Gly Gln Val Val Leu Ala Glu
 35 40 45

Ala Ile Gly Leu Asp Lys Asp Lys Pro Asn Arg Val Thr Lys Val Ala
 50 55 60

Val Lys Met Leu Lys Ser Asp Ala Thr Glu Lys Asp Leu Ser Asp Leu
 65 70 75 80

Ile Ser Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys His Lys Asn Ile
 85 90 95

Ile Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Asp Gly Pro Leu Tyr Val Ile
 100 105 110

Val Glu Tyr Ala Ser Lys Gly Asn Leu Arg Glu Tyr Leu Gln Ala Arg
 115 120 125

Arg Pro Pro Gly Leu Glu Tyr Ser Tyr Asn Pro Ser His Asn Pro Glu
 130 135 140

Glu Gln Leu Ser Ser Lys Asp Leu Val Ser Cys Ala Tyr Gln Val Ala
 145 150 155 160

Arg Gly Met Glu Tyr Leu Ala Ser Lys Lys Cys Ile His Arg Asp Leu
 165 170 175

Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asp Asn Val Met Lys Ile Ala
 180 185 190

Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile His His Ile Asp Tyr Tyr Lys Lys
 195 200 205

Thr Thr Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ala Leu
 210 215 220

Phe Asp Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val
 225 230 235 240

Leu Leu Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Val

ES 2 565 992 T3

				245					250					255		
Pro	Val	Glu	Glu	Leu	Phe	Lys	Leu	Leu	Lys	Glu	Gly	His	Arg	Met	Asp	
			260					265					270			
Lys	Pro	Ser	Asn	Cys	Thr	Asn	Glu	Leu	Tyr	Met	Met	Met	Arg	Asp	Cys	
		275					280					285				
Trp	His	Ala	Val	Pro	Ser	Gln	Arg	Pro	Thr	Phe	Lys	Gln	Leu	Val	Glu	
	290					295					300					
Asp	Leu	Asp	Arg	Ile	Val	Ala	Leu	Thr	Ser	Asn	Gln	Glu				
305					310					315						

<210> 27

<211> 30

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

10

<400> 27

atcaattcat atggaccag atgaagtcc 30

<210> 28

15 <211> 34

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 28

atgtagtca cctaactcg ttgtacatt gctt 34

25 <210> 29

<211> 1353

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

ES 2 565 992 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Plásmido sintético

<220>

5 <221> CDS

<222> (88)..(1212)

<400> 29

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaaataatt 60

10

tgtttaactt taagaaggag atatacc atg ggt cac cac cat cac cat cat atg 114
Met Gly His His His His His His Met
1 5

gac cca gat gaa gtt cct ttg gat gag cag tgt gag cgg ctc cct tat 162
Asp Pro Asp Glu Val Pro Leu Asp Glu Gln Cys Glu Arg Leu Pro Tyr

ES 2 565 992 T3

10	15	20	25	
gat gcc agc aag tgg gag ttt gcc cgg gag aga ctt aaa ctg ggc aaa				210
Asp Ala Ser Lys Trp Glu Phe Ala Arg Glu Arg Leu Lys Leu Gly Lys	30	35	40	
tca ctt gga aga ggg gct ttt gga aaa gtg gtt caa gca tca gca ttt				258
Ser Leu Gly Arg Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Gln Ala Ser Ala Phe	45	50	55	
ggc att aag aaa tca cct acg tgc cgg act gtg gct gtg aaa atg ctg				306
Gly Ile Lys Lys Ser Pro Thr Cys Arg Thr Val Ala Val Lys Met Leu	60	65	70	
aaa gag ggg gcc acg gcc agc gag tac aaa gct ctg atg act gag cta				354
Lys Glu Gly Ala Thr Ala Ser Glu Tyr Lys Ala Leu Met Thr Glu Leu	75	80	85	
aaa atc ttg acc cac att ggc cac cat ctg aac gtg gtt aac ctg ctg				402
Lys Ile Leu Thr His Ile Gly His His Leu Asn Val Val Asn Leu Leu	90	95	100	105
gga gcc tgc acc aag caa gga ggg cct ctg atg gtg att gtt gaa tac				450
Gly Ala Cys Thr Lys Gln Gly Gly Pro Leu Met Val Ile Val Glu Tyr	110	115	120	
tgc aaa tat gga aat ctc tcc aac tac ctc aag agc aaa cgt gac tta				498
Cys Lys Tyr Gly Asn Leu Ser Asn Tyr Leu Lys Ser Lys Arg Asp Leu	125	130	135	
ttt ttt ctc aac aag gat gca gca cta cac atg gag cct aag aaa gaa				546
Phe Phe Leu Asn Lys Asp Ala Ala Leu His Met Glu Pro Lys Lys Glu	140	145	150	
aaa atg gag cca ggc ctg gaa caa ggc aag aaa cca aga cta gat agc				594
Lys Met Glu Pro Gly Leu Glu Gln Gly Lys Lys Pro Arg Leu Asp Ser	155	160	165	
gtc acc agc agc gaa agc ttt gcg agc tcc ggc ttt cag gaa gat aaa				642
Val Thr Ser Ser Glu Ser Phe Ala Ser Ser Gly Phe Gln Glu Asp Lys	170	175	180	185
agt ctg agt gat gtt gag gaa gag gag gat tct gac ggt ttc tac aag				690
Ser Leu Ser Asp Val Glu Glu Glu Glu Asp Ser Asp Gly Phe Tyr Lys	190	195	200	
gag ccc atc act atg gaa gat ctg att tct tac agt ttt caa gtg gcc				738
Glu Pro Ile Thr Met Glu Asp Leu Ile Ser Tyr Ser Phe Gln Val Ala	205	210	215	
aga ggc atg gag ttc ctg tct tcc aga aag tgc att cat cgg gac ctg				786
Arg Gly Met Glu Phe Leu Ser Ser Arg Lys Cys Ile His Arg Asp Leu	220	225	230	
gca gcg aga aac att ctt tta tct gag aac aac gtg gtg aag att tgt				834
Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Ser Glu Asn Asn Val Val Lys Ile Cys	235	240	245	
gat ttt ggc ctt gcc cgg gat att tat aag aac ccc gat tat gtg aga				882
Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Tyr Lys Asn Pro Asp Tyr Val Arg	250	255	260	265
aaa gga gat act cga ctt cct ctg aaa tgg atg gct ccc gaa tct atc				930
Lys Gly Asp Thr Arg Leu Pro Leu Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile				

ES 2 565 992 T3

	270		275		280	
ttt gac aaa atc tac agc acc aag agc gac gtg tgg tct tac gga gta						978
Phe Asp Lys Ile Tyr Ser Thr Lys Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val						
	285		290		295	
ttg ctg tgg gaa atc ttc tcc tta ggt ggg tct cca tac cca gga gta						1026
Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Val						
	300		305		310	
caa atg gat gag gac ttt tgc agt cgc ctg agg gaa ggc atg agg atg						1074
Gln Met Asp Glu Asp Phe Cys Ser Arg Leu Arg Glu Gly Met Arg Met						
	315		320		325	
aga gct cct gag tac tct act cct gaa atc tat cag atc atg ctg gac						1122
Arg Ala Pro Glu Tyr Ser Thr Pro Glu Ile Tyr Gln Ile Met Leu Asp						
	330		335		340	345
tgc tgg cac aga gac cca aaa gaa agg cca aga ttt gca gaa ctt gtg						1170
Cys Trp His Arg Asp Pro Lys Glu Arg Pro Arg Phe Ala Glu Leu Val						
	350		355		360	
gaa aaa cta ggt gat ttg ctt caa gca aat gta caa cag gat						1212
Glu Lys Leu Gly Asp Leu Leu Gln Ala Asn Val Gln Gln Asp						
	365		370		375	
taggtcgacc accaccacca ccaccactga gatccggctg gccctactgg ccgaaaggaa						1272
ttcgaggcca gcagggccac cgctgagcaa taactagcat aacccttgg ggctctaaa						1332
cgggctcttga ggggtttttt g						1353

<210> 30

<211> 375

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Construcción de proteína sintética

10 <400> 30

ES 2 565 992 T3

Met Gly His His His His His His Met Asp Pro Asp Glu Val Pro Leu
 1 5 10 15

Asp Glu Gln Cys Glu Arg Leu Pro Tyr Asp Ala Ser Lys Trp Glu Phe
 20 25 30

Ala Arg Glu Arg Leu Lys Leu Gly Lys Ser Leu Gly Arg Gly Ala Phe
 35 40 45

Gly Lys Val Val Gln Ala Ser Ala Phe Gly Ile Lys Lys Ser Pro Thr
 50 55 60

Cys Arg Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Gly Ala Thr Ala Ser
 65 70 75 80

Glu Tyr Lys Ala Leu Met Thr Glu Leu Lys Ile Leu Thr His Ile Gly
 85 90 95

His His Leu Asn Val Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Lys Gln Gly
 100 105 110

Gly Pro Leu Met Val Ile Val Glu Tyr Cys Lys Tyr Gly Asn Leu Ser

ES 2 565 992 T3

	115		120		125														
Asn	Tyr	Leu	Lys	Ser	Lys	Arg	Asp	Leu	Phe	Phe	Leu	Asn	Lys	Asp	Ala				
	130					135					140								
Ala	Leu	His	Met	Glu	Pro	Lys	Lys	Glu	Lys	Met	Glu	Pro	Gly	Leu	Glu				
145					150					155					160				
Gln	Gly	Lys	Lys	Pro	Arg	Leu	Asp	Ser	Val	Thr	Ser	Ser	Glu	Ser	Phe				
				165					170					175					
Ala	Ser	Ser	Gly	Phe	Gln	Glu	Asp	Lys	Ser	Leu	Ser	Asp	Val	Glu	Glu				
			180					185					190						
Glu	Glu	Asp	Ser	Asp	Gly	Phe	Tyr	Lys	Glu	Pro	Ile	Thr	Met	Glu	Asp				
		195					200					205							
Leu	Ile	Ser	Tyr	Ser	Phe	Gln	Val	Ala	Arg	Gly	Met	Glu	Phe	Leu	Ser				
	210					215					220								
Ser	Arg	Lys	Cys	Ile	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Ile	Leu	Leu				
225					230					235					240				
Ser	Glu	Asn	Asn	Val	Val	Lys	Ile	Cys	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Arg	Asp				
				245					250						255				
Ile	Tyr	Lys	Asn	Pro	Asp	Tyr	Val	Arg	Lys	Gly	Asp	Thr	Arg	Leu	Pro				
			260					265					270						
Leu	Lys	Trp	Met	Ala	Pro	Glu	Ser	Ile	Phe	Asp	Lys	Ile	Tyr	Ser	Thr				
		275					280					285							
Lys	Ser	Asp	Val	Trp	Ser	Tyr	Gly	Val	Leu	Leu	Trp	Glu	Ile	Phe	Ser				
	290					295					300								
Leu	Gly	Gly	Ser	Pro	Tyr	Pro	Gly	Val	Gln	Met	Asp	Glu	Asp	Phe	Cys				
305					310					315					320				
Ser	Arg	Leu	Arg	Glu	Gly	Met	Arg	Met	Arg	Ala	Pro	Glu	Tyr	Ser	Thr				
				325					330					335					
Pro	Glu	Ile	Tyr	Gln	Ile	Met	Leu	Asp	Cys	Trp	His	Arg	Asp	Pro	Lys				
			340					345					350						
Glu	Arg	Pro	Arg	Phe	Ala	Glu	Leu	Val	Glu	Lys	Leu	Gly	Asp	Leu	Leu				
		355					360					365							
Gln	Ala	Asn	Val	Gln	Gln	Asp													
	370					375													

<210> 31

<211> 41

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

5

<400> 31

atgtacgaag ttcagtgga agttgtgaa gaaatcaacg g 41

<210> 32

10 <211> 46

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 32

ggtcgaatg aacgtagtg ttaccgtga ttcttcaac aactt 46

20 <210> 33

<211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 33

aacaactacg ttacatcga cccgaccag ctgccgtacg ac 42

30

<210> 34

<211> 43

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 34

gttacgcggg aactccatt tgtggtcgta cggcagctgg gtc 43

5

<210> 35

<211> 43

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 35

15 aaatgggagt tccgcgtaa ccgtctgtct ttcgtaaaa ccc 43

<210> 36

<211> 41

<212> ADN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

25 <400> 36

accgaacgca cccgcaccca gggtttacc gaaagacaga c 41

<210> 37

<211> 43

30 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

35

<400> 37

ggtgCGGGtg cgttcGGtaa agttgtgaa gCGaccgCgt acg 43

<210> 38

<211> 41

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

10

<400> 38

gCCgCgtcag attgatcag accgtacgCg gtcgCtcaa c 41

<210> 39

15 <211> 43

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 39

CtgatCaaat ctgacgCgCg gatgaccgtt gCggttaaaa tgc 43

25 <210> 40

<211> 43

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 40

gtcaggtgCg cagacggtt cagcatttA accgCaacgG tea 43

35

<210> 41

<211> 43

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 41

aaaccgtctg cgcacctgac cgaacgtgaa gcgctgatgt ctg 43

10

<210> 42

<211> 44

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 42

20 ccaggaaga cagaacttc agttcagaca tcagcgcttc acgt 44

<210> 43

<211> 44

<212> ADN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

30 <400> 43

ctgaaagtc tgtcttacct ggtaaccac atgaacatcg ttaa 44

<210> 44

<211> 41

35 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

5 <400> 44

ggtgcacgca cccagcaggt taacgatggt catgtggta c 41

<210> 45

<211> 43

10 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

15

<400> 45

ctgctgggtg cgtgcacat cgggtgtccg accctggta tca 43

<210> 46

20 <211> 43

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 46

gtcaccgtag cagcagtatt cggtgataac cagggtcgga cca 43

30 <210> 47

<211> 43

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 47

gaatactgct gctacggtga cctgctgaac ttctgcgctc gta 43

5 <210> 48

<211> 43

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 48

agagcagatg aaagagtcac gtttacgacg caggaagtc agc 43

15

<210> 49

<211> 43

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 49

25 cgtgactctt tcatctgctc taaacaggaa gaccacgcgg aag 43

<210> 50

<211> 43

<212> ADN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

35 <400> 50

cagcaggttt ttgtacagcg ccgctccgc gtggtcttc tgt 43

<210> 51

<211> 44

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

10 <400> 51

gcgctgtaca aaaacctgct gcactctaaa gaattctctt gctc 44

<210> 52

<211> 45

15 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

20

<400> 52

ccatgtattc gttgtagag tcagagcaag aagattcttt agagt 45

<210> 53

25 <211> 44

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 53

gactctacca acgaatacat ggacatgaaa ccgggtgttt cttta 44

35 <210> 54

<211> 43

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 54

tccgcttgg tcggaacaac gtaagaaaca cccggttca tgt 43

10 <210> 55

<211> 43

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 55

gtgttccga ccaaagcga caaacgtcgt tctgtcgta tcg 43

20

<210> 56

<211> 46

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 56

30 taacgtcacg ttcgatgtaa gaaccgatac gaacagaacg acgttt 46

<210> 57

<211> 43

<212> ADN

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 57

5 tcttaccatcg aacgtgacgt taccccgcg atcatggaag acg 43

<210> 58

<211> 40

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

15 <400> 58

ccaggtccag cgccagttcg tcgtctcca tgatcgccgg 40

<210> 59

<211> 43

20 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

25

<400> 59

gaactggcgc tggacctgga agacctgctg tcttctctt acc 43

<210> 60

30 <211> 44

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 60

gaacgccata cctttcgcaa cctggtaaga gaaagacagc aggt 44

<210> 61

5 <211> 44

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 61

gttgcgaaag gtaggcggtt cctggcgtct aaaaactgca tcca 44

15 <210> 62

<211> 39

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 62

cgcgccgcca ggtcacggtg gatgcagttt ttagacgcc 39

25

<210> 63

<211> 41

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 63

35 cgtgacctgg cggcgcgtaa catcctgctg acccacggtc g 41

<210> 64

<211> 43

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 64

10 accgaagtcg cagatcttgg tgatacgacc gtgggtcagc agg 43

<210> 65

<211> 43

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

20 <400> 65

accaaaatct gcgacttcgg tctggcgcgt gacatcaaaa acg 43

<210> 66

<211> 46

25 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

30

<400> 66

gttaccttta acaacgtagt tagagtcgtt ttgatgtca cgcgcc 46

<210> 67

35 <211> 44

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

5

<400> 67

tctaactacg ttgttaaagg taacgcgcgt ctgccggta aatg 44

<210> 68

10 <211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 68

gaagatagat tccggcgcca tccattaac cggcagacgc gc 42

20 <210> 69

<211> 44

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 69

atggcgccgg aatctatctt caactgcgtt tacacctcg aatc 44

30

<210> 70

<211> 43

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 70

gataccgtaa gaccaaactg cagattcgaa ggtgtaaactg cag 43

5

<210> 71

<211> 43

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 71

15 gacgtttggt ctacggat ctctctggtg gaactgttct ctc 43

<210> 72

<211> 41

<212> ADN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

25 <400> 72

cctgtgggaa ctgtctctc tgggtcttc tccgtaccg g 41

<210> 73

<211> 45

30 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

35

<400> 73

ggtctctctc cgtaccggg tatgccggt gactctaaat tctat 45

<210> 74

<211> 45

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

10

<400> 74

cggaaacctt cttgatcat ttgtagaat ttagagcaa ccggc 45

<210> 75

15 <211> 43

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 75

aaaatgatca aagaaggtt ccgatgctg tctccggaac acg 43

25 <210> 76

<211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 76

atgtcgtaca ttccgccgg cgcgtgtcc ggagacagca ta 42

35

<210> 77

<211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 77

ccggcggaaa tgtacgacat catgaaaacc tgctgggacg cg 42

10

<210> 78

<211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 78

20 aaggctcggac gtttcagcgg gtccgcgtcc cagcaggttt tc 42

<210> 79

<211> 43

<212> ADN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

30 <400> 79

ccgctgaaac gtccgacctt caaacagatc gttcagctga tcg 43

<210> 80

<211> 46

35 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

5 <400> 80

ftggtagatt cagagatctg ttttcgatc agctgaacga tctgft 46

<210> 81

<211> 44

10 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

15

<400> 81

aaacagatct ctgaatctac caaccacatc tactctaacc tggc 44

<210> 82

20 <211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 82

tgacggttcg gagagcagtt cgccaggta gagtagatgt gg 42

30 <210> 83

<211> 43

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 83

aactgctctc cgaaccgtca gaaaccgggt gttgaccact ctg 43

5 <210> 84

<211> 45

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 84

gtagaaccaa cagagttgat acgaacagag tggtaacaa ccggt 45

15

<210> 85

<211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 85

25 cgtatcaact ctgttggttc taccgctct tcttctcagc cg 42

<210> 86

<211> 40

<212> ADN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

35 <400> 86

aacgtcgtcg tgaaccagca gcggtgaga agaagacgcg 40

<210> 87

<211> 32

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

10 <400> 87

gtgtttcat atgtacgaag ttcagtgga ag 32

<210> 88

<211> 36

15 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

20

<400> 88

gtgtttgtc gactaaacgt cgtcgtgaac cagcag 36

<210> 89

25 <211> 34

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 89

gttctgtcg actatttctg acggttcgga gagc 34

35 <210> 90

<211> 1325

ES 2 565 992 T3

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Plásmido sintético

<220>

<221> CDS

<222> (88)..(1302)

10

<400> 90

taatagcact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaaataatt 60

tgtttaactt taagaaggag atatacc atg ggt cac cac cat cac cat cat atg 114
Met Gly His His His His His His Met
1 5

tac gaa gtt cag tgg aaa gtt gtt gaa gaa atc aac ggt aac aac tac 162
Tyr Glu Val Gln Trp Lys Val Val Glu Glu Ile Asn Gly Asn Asn Tyr
10 15 20 25

gtt tac atc gac ccg acc cag ctg ccg tac gac cac aaa tgg gag ttc 210
Val Tyr Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asp His Lys Trp Glu Phe

15

<210> 91

<211> 405

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Construcción de proteína sintética

<400> 91

ES 2 565 992 T3

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

ES 2 565 992 T3

	115		120		125										
Tyr	Cys	Cys	Tyr	Gly	Asp	Leu	Leu	Asn	Phe	Leu	Arg	Arg	Lys	Arg	Asp
	130					135					140				
Ser	Phe	Ile	Cys	Ser	Lys	Gln	Glu	Asp	His	Ala	Glu	Ala	Ala	Leu	Tyr
145					150					155					160
Lys	Asn	Leu	Leu	His	Ser	Lys	Glu	Ser	Ser	Cys	Ser	Asp	Ser	Thr	Asn
				165					170					175	
Glu	Tyr	Met	Asp	Met	Lys	Pro	Gly	Val	Ser	Tyr	Val	Val	Pro	Thr	Lys
			180					185					190		
Ala	Asp	Lys	Arg	Arg	Ser	Val	Arg	Ile	Gly	Ser	Tyr	Ile	Glu	Arg	Asp
		195					200					205			
Val	Thr	Pro	Ala	Ile	Met	Glu	Asp	Asp	Glu	Leu	Ala	Leu	Asp	Leu	Glu
	210					215					220				
Asp	Leu	Leu	Ser	Phe	Ser	Tyr	Gln	Val	Ala	Lys	Gly	Met	Ala	Phe	Leu
225					230					235					240
Ala	Ser	Lys	Asn	Cys	Ile	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Ile	Leu
				245					250					255	
Leu	Thr	His	Gly	Arg	Ile	Thr	Lys	Ile	Cys	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Arg
			260					265					270		
Asp	Ile	Lys	Asn	Asp	Ser	Asn	Tyr	Val	Val	Lys	Gly	Asn	Ala	Arg	Leu
		275					280					285			
Pro	Val	Lys	Trp	Met	Ala	Pro	Glu	Ser	Ile	Phe	Asn	Cys	Val	Tyr	Thr
	290					295					300				
Phe	Glu	Ser	Asp	Val	Trp	Ser	Tyr	Gly	Ile	Phe	Leu	Trp	Glu	Leu	Phe
305					310					315					320
Ser	Leu	Gly	Ser	Ser	Pro	Tyr	Pro	Gly	Met	Pro	Val	Asp	Ser	Lys	Phe
				325					330					335	
Tyr	Lys	Met	Ile	Lys	Glu	Gly	Phe	Arg	Met	Leu	Ser	Pro	Glu	His	Ala
			340					345					350		
Pro	Ala	Glu	Met	Tyr	Asp	Ile	Met	Lys	Thr	Cys	Trp	Asp	Ala	Asp	Pro
		355					360					365			
Leu	Lys	Arg	Pro	Thr	Phe	Lys	Gln	Ile	Val	Gln	Leu	Ile	Glu	Lys	Gln
	370					375					380				
Ile	Ser	Glu	Ser	Thr	Asn	His	Ile	Tyr	Ser	Asn	Leu	Ala	Asn	Cys	Ser
385					390					395					400
Pro	Asn	Arg	Gln	Lys											
				405											

<210> 92

<211> 35

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

10 <400> 92

catcctacat atgggggact ctgatatac cagtc 35

<210> 93

<211> 39

15 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

20

<400> 93

ctagcaggtc gactaccaa tgaaagtaga gaagatcgc 39

<210> 94

25 <211> 1049

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Descripción de la secuencia artificial: Plásmido sintético

<220>

<221> CDS

<222> (88)..(1041)

35

<400> 94

ES 2 565 992 T3

taatagcact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaaataatt 60

tgtttaactt taagaaggag atataacc atg ggt cac cac cat cac cat cat atg	114
Met Gly His His His His His His Met	
1 5	
ggg gac tct gat ata tcc agt cca tta ctg caa aat act gtc cac att	162
Gly Asp Ser Asp Ile Ser Ser Pro Leu Leu Gln Asn Thr Val His Ile	
10 15 20 25	
gac ctc agt gct cta aat cca gag ctg gtc cag gca gtg cag cat gta	210
Asp Leu Ser Ala Leu Asn Pro Glu Leu Val Gln Ala Val Gln His Val	
30 35 40	
gtg att ggg ccc agt agc ctg att gtg cat ttc aat gaa gtc ata gga	258
Val Ile Gly Pro Ser Ser Leu Ile Val His Phe Asn Glu Val Ile Gly	
45 50 55	
aga ggg cat ttt ggt tgt gta tat cat ggg act ttg ttg gac aat gat	306
Arg Gly His Phe Gly Cys Val Tyr His Gly Thr Leu Leu Asp Asn Asp	
60 65 70	
ggc aag aaa att cac tgt gct gtg aaa tcc ttg aac aga atc act gac	354
Gly Lys Lys Ile His Cys Ala Val Lys Ser Leu Asn Arg Ile Thr Asp	
75 80 85	
ata gga gaa gtt tcc caa ttt ctg acc gag gga atc atc atg aaa gat	402
Ile Gly Glu Val Ser Gln Phe Leu Thr Glu Gly Ile Ile Met Lys Asp	
90 95 100 105	
ttt agt cat ccc aat gtc ctc tcg ctc ctg gga atc tgc ctg cga agt	450

ES 2 565 992 T3

Phe	Ser	His	Pro	Asn	Val	Leu	Ser	Leu	Leu	Gly	Ile	Cys	Leu	Arg	Ser	
				110					115					120		
gaa	ggg	tct	ccg	ctg	gtg	gtc	cta	cca	tac	atg	aaa	cat	gga	gat	ctt	498
Glu	Gly	Ser	Pro	Leu	Val	Val	Leu	Pro	Tyr	Met	Lys	His	Gly	Asp	Leu	
			125					130					135			
cga	aat	ttc	att	cga	aat	gag	act	cat	aat	cca	act	gta	aaa	gat	ctt	546
Arg	Asn	Phe	Ile	Arg	Asn	Glu	Thr	His	Asn	Pro	Thr	Val	Lys	Asp	Leu	
		140					145					150				
att	ggc	ttt	ggt	ctt	caa	gta	gcc	aaa	ggc	atg	aaa	tat	ctt	gca	agc	594
Ile	Gly	Phe	Gly	Leu	Gln	Val	Ala	Lys	Gly	Met	Lys	Tyr	Leu	Ala	Ser	
	155					160					165					
aaa	aag	ttt	gtc	cac	aga	gac	ttg	gct	gca	aga	aac	tgt	atg	ctg	gat	642
Lys	Lys	Phe	Val	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Cys	Met	Leu	Asp	
170					175					180					185	
gaa	aaa	ttc	aca	gtc	aag	gtt	gct	gat	ttt	ggc	ctt	gcc	aga	gac	atg	690
Glu	Lys	Phe	Thr	Val	Lys	Val	Ala	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Arg	Asp	Met	
				190					195					200		
tat	gat	aaa	gaa	tac	tat	agt	gta	cac	aac	aaa	aca	ggt	gca	aag	ctg	738
Tyr	Asp	Lys	Glu	Tyr	Tyr	Ser	Val	His	Asn	Lys	Thr	Gly	Ala	Lys	Leu	
			205					210					215			
cca	gtg	aag	tgg	atg	gct	ttg	gaa	agt	ctg	caa	act	caa	aag	ttt	acc	786
Pro	Val	Lys	Trp	Met	Ala	Leu	Glu	Ser	Leu	Gln	Thr	Gln	Lys	Phe	Thr	
		220					225					230				
acc	aag	tca	gat	gtg	tgg	tcc	ttt	ggc	gtg	ctc	ctc	tgg	gag	ctg	atg	834
Thr	Lys	Ser	Asp	Val	Trp	Ser	Phe	Gly	Val	Leu	Leu	Trp	Glu	Leu	Met	
	235					240					245					
aca	aga	gga	gcc	cca	cct	tat	cct	gat	gta	aac	acc	ttt	gat	ata	act	882
Thr	Arg	Gly	Ala	Pro	Pro	Tyr	Pro	Asp	Val	Asn	Thr	Phe	Asp	Ile	Thr	
250					255					260					265	
gtt	tac	ttg	ttg	caa	ggg	aga	aga	ctc	cta	caa	ccc	gaa	tac	tgc	cca	930
Val	Tyr	Leu	Leu	Gln	Gly	Arg	Arg	Leu	Leu	Gln	Pro	Glu	Tyr	Cys	Pro	
				270					275					280		
gac	ccc	tta	tat	gaa	gta	atg	cta	aaa	tgc	tgg	cac	cct	aaa	gcc	gaa	978
Asp	Pro	Leu	Tyr	Glu	Val	Met	Leu	Lys	Cys	Trp	His	Pro	Lys	Ala	Glu	
			285					290					295			
atg	cgc	cca	tcc	ttt	tct	gaa	ctg	gtg	tcc	cgg	ata	tca	gcg	atc	ttc	1026
Met	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Glu	Leu	Val	Ser	Arg	Ile	Ser	Ala	Ile	Phe	
		300					305					310				
tct	act	ttc	att	ggg	tagtcgac											1049
Ser	Thr	Phe	Ile	Gly												
		315														

<210> 95

<211> 318

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Construcción de proteína sintética

10 <400> 95

ES 2 565 992 T3

Met Gly His His His His His His Met Gly Asp Ser Asp Ile Ser Ser
1 5 10 15

Pro Leu Leu Gln Asn Thr Val His Ile Asp Leu Ser Ala Leu Asn Pro
20 25 30

Glu Leu Val Gln Ala Val Gln His Val Val Ile Gly Pro Ser Ser Leu
35 40 45

Ile Val His Phe Asn Glu Val Ile Gly Arg Gly His Phe Gly Cys Val
50 55 60

Tyr His Gly Thr Leu Leu Asp Asn Asp Gly Lys Lys Ile His Cys Ala
65 70 75 80

Val Lys Ser Leu Asn Arg Ile Thr Asp Ile Gly Glu Val Ser Gln Phe
85 90 95

Leu Thr Glu Gly Ile Ile Met Lys Asp Phe Ser His Pro Asn Val Leu
100 105 110

Ser Leu Leu Gly Ile Cys Leu Arg Ser Glu Gly Ser Pro Leu Val Val
115 120 125

Leu Pro Tyr Met Lys His Gly Asp Leu Arg Asn Phe Ile Arg Asn Glu
130 135 140

Thr His Asn Pro Thr Val Lys Asp Leu Ile Gly Phe Gly Leu Gln Val
145 150 155 160

Ala Lys Gly Met Lys Tyr Leu Ala Ser Lys Lys Phe Val His Arg Asp
165 170 175

Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Asp Glu Lys Phe Thr Val Lys Val
180 185 190

Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Met Tyr Asp Lys Glu Tyr Tyr Ser
195 200 205

Val His Asn Lys Thr Gly Ala Lys Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Leu
210 215 220

Glu Ser Leu Gln Thr Gln Lys Phe Thr Thr Lys Ser Asp Val Trp Ser
225 230 235 240

Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Leu Met Thr Arg Gly Ala Pro Pro Tyr
245 250 255

Pro Asp Val Asn Thr Phe Asp Ile Thr Val Tyr Leu Leu Gln Gly Arg
260 265 270

Arg Leu Leu Gln Pro Glu Tyr Cys Pro Asp Pro Leu Tyr Glu Val Met
275 280 285

Leu Lys Cys Trp His Pro Lys Ala Glu Met Arg Pro Ser Phe Ser Glu
290 295 300

Leu Val Ser Arg Ile Ser Ala Ile Phe Ser Thr Phe Ile Gly
305 310 315

<210> 96

<211> 30

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 96

10 ccggatccat atgtctcagg agaggccac 30

<210> 97

<211> 33

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

20 <400> 97

gaaaccctcg agtcaggact ccatctcttc ttg 33

<210> 98

<211> 1236

25 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Plásmido sintético

30

<220>

<221> CDS

<222> (88)..(1227)

35 <400> 98

taatagcact cactataggg gaattgtgag cggataaca ttcccctcta gaaataatt 60

ES 2 565 992 T3

tgtttaactt taagaaggag atataacc atg ggc agc agc cat cat cat cat cat	114
Met Gly Ser Ser His His His His His	
1 5	
cac agc agc ggc ctg gtg ccg cgc ggc agc cat atg tct cag gag agg	162
His Ser Ser Gly Leu Val Pro Arg Gly Ser His Met Ser Gln Glu Arg	
10 15 20 25	
ccc acg ttc tac cgg cag gag ctg aac aag aca atc tgg gag gtg ccc	210
Pro Thr Phe Tyr Arg Gln Glu Leu Asn Lys Thr Ile Trp Glu Val Pro	
30 35 40	
gag cgt tac cag aac ctg tct cca gtg ggc tct ggc gcc tat ggc tct	258
Glu Arg Tyr Gln Asn Leu Ser Pro Val Gly Ser Gly Ala Tyr Gly Ser	
45 50 55	
gtg tgt gct gct ttt gac aca aaa acg ggg tta cgt gtg gca gtg aag	306
Val Cys Ala Ala Phe Asp Thr Lys Thr Gly Leu Arg Val Ala Val Lys	
60 65 70	
aag ctc tcc aga cca ttt cag tcc atc att cat gcg aaa aga acc tac	354
Lys Leu Ser Arg Pro Phe Gln Ser Ile Ile His Ala Lys Arg Thr Tyr	
75 80 85	

ES 2 565 992 T3

aga gaa ctg cgg tta ctt aaa cac atg aaa cat gaa aat gtg att ggt	402
Arg Glu Leu Arg Leu Leu Lys His Met Lys His Glu Asn Val Ile Gly	
90 95 100 105	
ctg ttg gac gtt ttt aca cct gca agg tct ctg gag gaa ttc aat gat	450
Leu Leu Asp Val Phe Thr Pro Ala Arg Ser Leu Glu Glu Phe Asn Asp	
110 115 120	
gtg tat ctg gtg acc cat ctc atg ggg gca gat ctg aac aac att gtg	498
Val Tyr Leu Val Thr His Leu Met Gly Ala Asp Leu Asn Asn Ile Val	
125 130 135	
aaa tgt cag aag ctt aca gat gac cat gtt cag ttc ctt atc tac caa	546
Lys Cys Gln Lys Leu Thr Asp Asp His Val Gln Phe Leu Ile Tyr Gln	
140 145 150	
att ctc cga ggt cta aag tat ata cat tca gct gac ata att cac agg	594
Ile Leu Arg Gly Leu Lys Tyr Ile His Ser Ala Asp Ile Ile His Arg	
155 160 165	
gac cta aaa cct agt aat cta gct gtg aat gaa gac tgt gag ctg aag	642
Asp Leu Lys Pro Ser Asn Leu Ala Val Asn Glu Asp Cys Glu Leu Lys	
170 175 180 185	
att ctg gat ttt gga ctg gct cgg cac aca gat gat gaa atg aca ggc	690
Ile Leu Asp Phe Gly Leu Ala Arg His Thr Asp Asp Glu Met Thr Gly	
190 195 200	
tac gtg gcc act agg tgg tac agg gct cct gag atc atg ctg aac tgg	738
Tyr Val Ala Thr Arg Trp Tyr Arg Ala Pro Glu Ile Met Leu Asn Trp	
205 210 215	
atg cat tac aac cag aca gtt gat att tgg tca gtg gga tgc ata atg	786
Met His Tyr Asn Gln Thr Val Asp Ile Trp Ser Val Gly Cys Ile Met	
220 225 230	
gcc gag ctg ttg act gga aga aca ttg ttt cct ggt aca gac cat att	834
Ala Glu Leu Leu Thr Gly Arg Thr Leu Phe Pro Gly Thr Asp His Ile	
235 240 245	
gat cag ttg aag ctc att tta aga ctc gtt gga acc cca ggg gct gag	882
Asp Gln Leu Lys Leu Ile Leu Arg Leu Val Gly Thr Pro Gly Ala Glu	
250 255 260 265	
ctt ttg aag aaa atc tcc tca gag tct gca aga aac tat att cag tct	930
Leu Leu Lys Lys Ile Ser Ser Glu Ser Ala Arg Asn Tyr Ile Gln Ser	
270 275 280	
ttg act cag atg ccg aag atg aac ttt gcg aat gta ttt att ggt gcc	978
Leu Thr Gln Met Pro Lys Met Asn Phe Ala Asn Val Phe Ile Gly Ala	
285 290 295	
aat ccc ctg gct gtc gac ttg ctg gag aag atg ctt gta ttg gac tca	1026
Asn Pro Leu Ala Val Asp Leu Leu Glu Lys Met Leu Val Leu Asp Ser	
300 305 310	
gat aag aga att aca gcg gcc caa gcc ctt gca cat gcc tac ttt gct	1074
Asp Lys Arg Ile Thr Ala Ala Gln Ala Leu Ala His Ala Tyr Phe Ala	
315 320 325	
cag tac cac gat cct gat gat gaa cca gtg gcc gat cct tat gat cag	1122
Gln Tyr His Asp Pro Asp Asp Glu Pro Val Ala Asp Pro Tyr Asp Gln	
330 335 340 345	

ES 2 565 992 T3

```
tcc ttt gaa agc agg gac ctc ctt ata gat gag tgg aaa agc ctg acc 1170
Ser Phe Glu Ser Arg Asp Leu Leu Ile Asp Glu Trp Lys Ser Leu Thr
          350                      355                      360

tat gat gaa gtc atc agc ttt gtg cca cca ccc ctt gac caa gaa gag 1218
Tyr Asp Glu Val Ile Ser Phe Val Pro Pro Pro Leu Asp Gln Glu Glu
          365                      370                      375

atg gag tcc tgactcgac 1236
Met Glu Ser
          380
```

<210> 99

<211> 380

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Construcción de proteína sintética

10

<400> 99

ES 2 565 992 T3

Met Gly Ser Ser His His His His His His Ser Ser Gly Leu Val Pro
 1 5 10 15

Arg Gly Ser His Met Ser Gln Glu Arg Pro Thr Phe Tyr Arg Gln Glu
 20 25 30

Leu Asn Lys Thr Ile Trp Glu Val Pro Glu Arg Tyr Gln Asn Leu Ser
 35 40 45

Pro Val Gly Ser Gly Ala Tyr Gly Ser Val Cys Ala Ala Phe Asp Thr
 50 55 60

Lys Thr Gly Leu Arg Val Ala Val Lys Lys Leu Ser Arg Pro Phe Gln
 65 70 75 80

Ser Ile Ile His Ala Lys Arg Thr Tyr Arg Glu Leu Arg Leu Leu Lys
 85 90 95

His Met Lys His Glu Asn Val Ile Gly Leu Leu Asp Val Phe Thr Pro
 100 105 110

Ala Arg Ser Leu Glu Glu Phe Asn Asp Val Tyr Leu Val Thr His Leu
 115 120 125

Met Gly Ala Asp Leu Asn Asn Ile Val Lys Cys Gln Lys Leu Thr Asp
 130 135 140

Asp His Val Gln Phe Leu Ile Tyr Gln Ile Leu Arg Gly Leu Lys Tyr
 145 150 155 160

Ile His Ser Ala Asp Ile Ile His Arg Asp Leu Lys Pro Ser Asn Leu
 165 170 175

Ala Val Asn Glu Asp Cys Glu Leu Lys Ile Leu Asp Phe Gly Leu Ala
 180 185 190

Arg His Thr Asp Asp Glu Met Thr Gly Tyr Val Ala Thr Arg Trp Tyr
 195 200 205

Arg Ala Pro Glu Ile Met Leu Asn Trp Met His Tyr Asn Gln Thr Val

ES 2 565 992 T3

210						215										220
Asp	Ile	Trp	Ser	Val	Gly	Cys	Ile	Met	Ala	Glu	Leu	Leu	Thr	Gly	Arg	
225					230					235					240	
Thr	Leu	Phe	Pro	Gly	Thr	Asp	His	Ile	Asp	Gln	Leu	Lys	Leu	Ile	Leu	
				245					250					255		
Arg	Leu	Val	Gly	Thr	Pro	Gly	Ala	Glu	Leu	Leu	Lys	Lys	Ile	Ser	Ser	
			260					265					270			
Glu	Ser	Ala	Arg	Asn	Tyr	Ile	Gln	Ser	Leu	Thr	Gln	Met	Pro	Lys	Met	
		275					280					285				
Asn	Phe	Ala	Asn	Val	Phe	Ile	Gly	Ala	Asn	Pro	Leu	Ala	Val	Asp	Leu	
	290					295					300					
Leu	Glu	Lys	Met	Leu	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Lys	Arg	Ile	Thr	Ala	Ala	
305					310					315					320	
Gln	Ala	Leu	Ala	His	Ala	Tyr	Phe	Ala	Gln	Tyr	His	Asp	Pro	Asp	Asp	
				325					330					335		
Glu	Pro	Val	Ala	Asp	Pro	Tyr	Asp	Gln	Ser	Phe	Glu	Ser	Arg	Asp	Leu	
			340					345					350			
Leu	Ile	Asp	Glu	Trp	Lys	Ser	Leu	Thr	Tyr	Asp	Glu	Val	Ile	Ser	Phe	
		355					360					365				
Val	Pro	Pro	Pro	Leu	Asp	Gln	Glu	Glu	Met	Glu	Ser					
	370					375					380					

<210> 100

<211> 34

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

10

<400> 100

gctggcgcat atgaaggaga aggagcccct ggag 34

<210> 101

15 <211> 33

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

5

<400> 101

gaaagggctg actttgctgg gccccggcga cag 33

<210> 102

10 <211> 1108

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: plásmido sintético

<220>

<221> CDS

<222> (113)..(994)

20

<400> 102

agatcgatct cgatcccgcg aaattaatac gactcactat aggggaattg tgagcggata 60

ES 2 565 992 T3

acaattcccc tctagaaata attttgttta actttaagaa ggagatatac at atg aag 118
Met Lys
1

gag aag gag ccc ctg gag tcg cag tac cag gtg ggc ccg cta ctg ggc 166
Glu Lys Glu Pro Leu Glu Ser Gln Tyr Gln Val Gly Pro Leu Leu Gly
5 10 15

agc ggc ggc ttc ggc tcg gtc tac tca ggc atc cgc gtc tcc gac aac 214
Ser Gly Gly Phe Gly Ser Val Tyr Ser Gly Ile Arg Val Ser Asp Asn
20 25 30

ttg ccg gtg gcc atc aaa cac gtg gag aag gac cgg att tcc gac tgg 262
Leu Pro Val Ala Ile Lys His Val Glu Lys Asp Arg Ile Ser Asp Trp
35 40 45 50

gga gag ctg cct aat ggc act cga gtg ccc atg gaa gtg gtc ctg ctg 310
Gly Glu Leu Pro Asn Gly Thr Arg Val Pro Met Glu Val Val Leu Leu
55 60 65

aag aag gtg agc tcg ggt ttc tcc ggc gtc att agg ctc ctg gac tgg 358
Lys Lys Val Ser Ser Gly Phe Ser Gly Val Ile Arg Leu Leu Asp Trp
70 75 80

ttc gag agg ccc gac agt ttc gtc ctg atc ctg gag agg ccc gag ccg 406
Phe Glu Arg Pro Asp Ser Phe Val Leu Ile Leu Glu Arg Pro Glu Pro
85 90 95

gtg caa gat ctc ttc gac ttc atc acg gaa agg gga gcc ctg caa gag 454
Val Gln Asp Leu Phe Asp Phe Ile Thr Glu Arg Gly Ala Leu Gln Glu
100 105 110

gag ctg gcc ccg agc ttc ttc tgg cag gtg ctg gag gcc gtg ccg cac 502
Glu Leu Ala Arg Ser Phe Phe Trp Gln Val Leu Glu Ala Val Arg His
115 120 125 130

tgc cac aac tgc ggg gtg ctc cac cgc gac atc aag gac gaa aac atc 550
Cys His Asn Cys Gly Val Leu His Arg Asp Ile Lys Asp Glu Asn Ile
135 140 145

ctt atc gac ctc aat cgc ggc gag ctc aag ctc atc gac ttc ggg tcg 598
Leu Ile Asp Leu Asn Arg Gly Glu Leu Lys Leu Ile Asp Phe Gly Ser
150 155 160

ggg gcg ctg ctc aag gac acc gtc tac acg gac ttc gat ggg acc cga 646
Gly Ala Leu Leu Lys Asp Thr Val Tyr Thr Asp Phe Asp Gly Thr Arg
165 170 175

gtg tat agc cct cca gag tgg atc cgc tac cat cgc tac cat ggc agg 694
Val Tyr Ser Pro Pro Glu Trp Ile Arg Tyr His Arg Tyr His Gly Arg
180 185 190

tcg gcg gca gtc tgg tcc ctg ggg atc ctg ctg tat gat atg gtg tgt 742

ES 2 565 992 T3

Ser	Ala	Ala	Val	Trp	Ser	Leu	Gly	Ile	Leu	Leu	Tyr	Asp	Met	Val	Cys	
195					200					205					210	
gga	gat	att	cct	ttc	gag	cat	gac	gaa	gag	atc	atc	agg	ggc	cag	gtt	790
Gly	Asp	Ile	Pro	Phe	Glu	His	Asp	Glu	Glu	Ile	Ile	Arg	Gly	Gln	Val	
				215					220					225		
ttc	ttc	agg	cag	agg	gtc	tct	tca	gaa	tgt	cag	cat	ctc	att	aga	tgg	838
Phe	Phe	Arg	Gln	Arg	Val	Ser	Ser	Glu	Cys	Gln	His	Leu	Ile	Arg	Trp	
			230						235					240		
tgc	ttg	gcc	ctg	aga	cca	tca	gat	agg	cca	acc	ttc	gaa	gaa	atc	cag	886
Cys	Leu	Ala	Leu	Arg	Pro	Ser	Asp	Arg	Pro	Thr	Phe	Glu	Glu	Ile	Gln	
		245						250					255			
aac	cat	cca	tgg	atg	caa	gat	gtt	ctc	ctg	ccc	cag	gaa	act	gct	gag	934
Asn	His	Pro	Trp	Met	Gln	Asp	Val	Leu	Leu	Pro	Gln	Glu	Thr	Ala	Glu	
	260						265				270					
atc	cac	ctc	cac	agc	ctg	tcg	ccg	ggg	ccc	agc	aaa	gtc	gac	cac	cac	982
Ile	His	Leu	His	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	Val	Asp	His	His	
275					280					285					290	
cac	cac	cac	cac	tgagatccgg	ctgctaacaa	agccccgaaag	gaattcgagt									1034
His	His	His	His													
tggtgctgc	caccgctgag	caataactag	cataaccct	tggggectct	aaacgggtct											1094
tgagggggtt	tttg															1108

<210> 103

<211> 294

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Construcción de proteína sintética

10

<400> 103

ES 2 565 992 T3

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

ES 2 565 992 T3

Arg His Cys His Asn Cys Gly Val Leu His Arg Asp Ile Lys Asp Glu
 130 135 140

Asn Ile Leu Ile Asp Leu Asn Arg Gly Glu Leu Lys Leu Ile Asp Phe
 145 150 155 160

Gly Ser Gly Ala Leu Leu Lys Asp Thr Val Tyr Thr Asp Phe Asp Gly
 165 170 175

Thr Arg Val Tyr Ser Pro Pro Glu Trp Ile Arg Tyr His Arg Tyr His
 180 185 190

Gly Arg Ser Ala Ala Val Trp Ser Leu Gly Ile Leu Leu Tyr Asp Met
 195 200 205

Val Cys Gly Asp Ile Pro Phe Glu His Asp Glu Glu Ile Ile Arg Gly
 210 215 220

Gln Val Phe Phe Arg Gln Arg Val Ser Ser Glu Cys Gln His Leu Ile
 225 230 235 240

Arg Trp Cys Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Arg Pro Thr Phe Glu Glu
 245 250 255

Ile Gln Asn His Pro Trp Met Gln Asp Val Leu Leu Pro Gln Glu Thr
 260 265 270

Ala Glu Ile His Leu His Ser Leu Ser Pro Gly Pro Ser Lys Val Asp
 275 280 285

His His His His His His
 290

<210> 104

<211> 33

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

10

<400> 104

gttcttcata tgcacaagtt tgcccacaag cca 33

<210> 105

15 <211> 40

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

5

<400> 105

gttcttgtag accctcttaa ccatcatctt ctccaggct 40

<210> 106

10 <211> 1285

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: Plásmido sintético

<220>

<221> CDS

<222> (89)..(1171)

20

<400> 106

taatagact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaaataatt 60

ES 2 565 992 T3

tg	tta	actt	taaga	agg	gag	atata	cat	atg	cac	aag	ttt	gcc	cac	aag	cca	112
								Met	His	Lys	Phe	Ala	His	Lys	Pro	
								1							5	
ccc	atc	tcc	tca	gct	gag	atg	acc	ttc	cgg	agg	ccc	gcc	cag	gcc	ttc	160
Pro	Ile	Ser	Ser	Ala	Glu	Met	Thr	Phe	Arg	Arg	Pro	Ala	Gln	Ala	Phe	
	10					15					20					
ccg	gtc	agc	tac	tcc	tct	tcc	ggt	gcc	cgc	cgg	ccc	tcg	ctg	gac	tcc	208
Pro	Val	Ser	Tyr	Ser	Ser	Ser	Gly	Ala	Arg	Arg	Pro	Ser	Leu	Asp	Ser	
	25				30					35					40	
atg	gag	aac	cag	gtc	tcc	gtg	gat	gcc	ttc	aag	atc	ctg	gag	gat	cca	256
Met	Glu	Asn	Gln	Val	Ser	Val	Asp	Ala	Phe	Lys	Ile	Leu	Glu	Asp	Pro	
				45					50					55		
aag	tgg	gaa	ttc	cct	cgg	aag	aac	ttg	gtt	ctt	gga	aaa	act	cta	gga	304
Lys	Trp	Glu	Phe	Pro	Arg	Lys	Asn	Leu	Val	Leu	Gly	Lys	Thr	Leu	Gly	
			60					65					70			
gaa	ggc	gaa	ttt	gga	aaa	gtg	gtc	aag	gca	acg	gcc	ttc	cat	ctg	aaa	352
Glu	Gly	Glu	Phe	Gly	Lys	Val	Val	Lys	Ala	Thr	Ala	Phe	His	Leu	Lys	
		75				80						85				
ggc	aga	gca	ggg	tac	acc	acg	gtg	gcc	gtg	aag	atg	ctg	aaa	gag	aac	400
Gly	Arg	Ala	Gly	Tyr	Thr	Thr	Val	Ala	Val	Lys	Met	Leu	Lys	Glu	Asn	
	90					95					100					
gcc	tcc	ccg	agt	gag	ctt	cga	gac	ctg	ctg	tca	gag	ttc	aac	gtc	ctg	448
Ala	Ser	Pro	Ser	Glu	Leu	Arg	Asp	Leu	Leu	Ser	Glu	Phe	Asn	Val	Leu	
105					110					115					120	
aag	cag	gtc	aac	cac	cca	cat	gtc	atc	aaa	ttg	tat	ggg	gcc	tgc	agc	496
Lys	Gln	Val	Asn	His	Pro	His	Val	Ile	Lys	Leu	Tyr	Gly	Ala	Cys	Ser	
				125					130					135		
cag	gat	ggc	ccg	ctc	ctc	ctc	atc	gtg	gag	tac	gcc	aaa	tac	ggc	tcc	544
Gln	Asp	Gly	Pro	Leu	Leu	Leu	Ile	Val	Glu	Tyr	Ala	Lys	Tyr	Gly	Ser	
			140					145					150			
ctg	cgg	ggc	ttc	ctc	cgc	gag	agc	cgc	aaa	gtg	ggg	cct	ggc	tac	ctg	592
Leu	Arg	Gly	Phe	Leu	Arg	Glu	Ser	Arg	Lys	Val	Gly	Pro	Gly	Tyr	Leu	
		155				160						165				
ggc	agt	gga	ggc	agc	cgc	aac	tcc	agc	tcc	ctg	gac	cac	ccg	gat	gag	640
Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Arg	Asn	Ser	Ser	Ser	Leu	Asp	His	Pro	Asp	Glu	
	170					175					180					
cgg	gcc	ctc	acc	atg	ggc	gac	ctc	atc	tca	ttt	gcc	tgg	cag	atc	tca	688
Arg	Ala	Leu	Thr	Met	Gly	Asp	Leu	Ile	Ser	Phe	Ala	Trp	Gln	Ile	Ser	

ES 2 565 992 T3

185		190		195		200	
cag ggg atg cag tat ctg gcc gag atg aag ctc gtt cat cgg gac ttg							736
Gln Gly Met Gln Tyr Leu Ala Glu Met Lys Leu Val His Arg Asp Leu							
		205		210		215	
gca gcc aga aac atc ctg gta gct gag ggg cgg aag atg aag att tcg							784
Ala Ala Arg Asn Ile Leu Val Ala Glu Gly Arg Lys Met Lys Ile Ser							
		220		225		230	
gat ttc ggc ttg tcc cga gat gtt tat gaa gag gat tcc tac gtg aag							832
Asp Phe Gly Leu Ser Arg Asp Val Tyr Glu Glu Asp Ser Tyr Val Lys							
		235		240		245	
agg agc cag ggt cgg att cca gtt aaa tgg atg gca att gaa tcc ctt							880
Arg Ser Gln Gly Arg Ile Pro Val Lys Trp Met Ala Ile Glu Ser Leu							
		250		255		260	
ttt gat cat atc tac acc acg caa agt gat gta tgg tct ttt ggt gtc							928
Phe Asp His Ile Tyr Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val							
		265		270		275	280
ctg ctg tgg gag atc gtg acc cta ggg gga aac ccc tat cct ggg att							976
Leu Leu Trp Glu Ile Val Thr Leu Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Gly Ile							
		285		290		295	
cct cct gag cgg ctc ttc aac ctt ctg aag acc ggc cac cgg atg gag							1024
Pro Pro Glu Arg Leu Phe Asn Leu Leu Lys Thr Gly His Arg Met Glu							
		300		305		310	
agg cca gac aac tgc agc gag gag atg tac cgc ctg atg ctg caa tgc							1072
Arg Pro Asp Asn Cys Ser Glu Glu Met Tyr Arg Leu Met Leu Gln Cys							
		315		320		325	
tgg aag cag gag ccg gac aaa agg ccg gtg ttt gcg gac atc agc aaa							1120
Trp Lys Gln Glu Pro Asp Lys Arg Pro Val Phe Ala Asp Ile Ser Lys							
		330		335		340	
gac ctg gag aag atg atg gtt aag agg gtc gac cac cac cac cac							1168
Asp Leu Glu Lys Met Met Val Lys Arg Val Asp His His His His His							
		345		350		355	360
cac tgagatccgg ctggcctac tggccgaaag gaattogagg ccagcagggc							1221
His							
caccgctgag caataactag cataaccct tggggcctct aaacgggtct tgaggggttt							1281
tttg							1285

<210> 107

<211> 361

ES 2 565 992 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Construcción de proteína sintética

<400> 107

```
Met His Lys Phe Ala His Lys Pro Pro Ile Ser Ser Ala Glu Met Thr
  1           5           10           15
Phe Arg Arg Pro Ala Gln Ala Phe Pro Val Ser Tyr Ser Ser Ser Gly
```

ES 2 565 992 T3

	20		25		30
Ala Arg Arg	Pro Ser Leu Asp	Ser Met Glu Asn Gln	Val Ser Val Asp		
	35		40		45
Ala Phe Lys	Ile Leu Glu Asp	Pro Lys Trp Glu	Phe Pro Arg Lys Asn		
	50		55		60
Leu Val Leu	Gly Lys Thr Leu	Gly Glu Gly Glu	Phe Gly Lys Val Val		
	65		70		75
Lys Ala Thr	Ala Phe His Leu	Lys Gly Arg Ala	Gly Tyr Thr Thr Val		
		85		90	95
Ala Val Lys	Met Leu Lys Glu	Asn Ala Ser Pro	Ser Glu Leu Arg Asp		
		100		105	110
Leu Leu Ser	Glu Phe Asn Val	Leu Lys Gln Val	Asn His Pro His Val		
		115		120	125
Ile Lys Leu	Tyr Gly Ala Cys	Ser Gln Asp Gly	Pro Leu Leu Leu Ile		
		130		135	140
Val Glu Tyr	Ala Lys Tyr Gly	Ser Leu Arg Gly	Phe Leu Arg Glu Ser		
		145		150	155
Arg Lys Val	Gly Pro Gly Tyr	Leu Gly Ser Gly	Gly Ser Arg Asn Ser		
		165		170	175
Ser Ser Leu	Asp His Pro Asp	Glu Arg Ala Leu	Thr Met Gly Asp Leu		
		180		185	190
Ile Ser Phe	Ala Trp Gln Ile	Ser Gln Gly Met	Gln Tyr Leu Ala Glu		
		195		200	205
Met Lys Leu	Val His Arg Asp	Leu Ala Ala Arg	Asn Ile Leu Val Ala		
		210		215	220
Glu Gly Arg	Lys Met Lys Ile	Ser Asp Phe Gly	Leu Ser Arg Asp Val		
		225		230	235
Tyr Glu Glu	Asp Ser Tyr Val	Lys Arg Ser Gln	Gly Arg Ile Pro Val		
		245		250	255
Lys Trp Met	Ala Ile Glu Ser	Leu Phe Asp His	Ile Tyr Thr Thr Gln		
		260		265	270
Ser Asp Val	Trp Ser Phe Gly	Val Leu Leu Trp	Glu Ile Val Thr Leu		
		275		280	285
Gly Gly Asn	Pro Tyr Pro Gly	Ile Pro Pro Glu	Arg Leu Phe Asn Leu		
		290		295	300
Leu Lys Thr	Gly His Arg Met	Glu Arg Pro Asp	Asn Cys Ser Glu Glu		
		305		310	315
Met Tyr Arg	Leu Met Leu Gln	Cys Trp Lys Gln	Glu Pro Asp Lys Arg		
		325		330	335
Pro Val Phe	Ala Asp Ile Ser	Lys Asp Leu Glu	Lys Met Met Val Lys		
		340		345	350
Arg Val Asp	His His His His	His His			
		355		360	

<210> 108

<211> 33

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

10 <400> 108

gctggcccat atggtgacca ccttggc cct 33

<210> 109

<211> 33

15 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

20

<400> 109

gctactagtc gacctagagg ttctcccg gct 33

<210> 110

25 <211> 1491

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Descripción de la secuencia artificial: Plásmido sintético

<220>

<221> CDS

<222> (88)..(1467)

35

<400> 110

ES 2 565 992 T3

taatagcact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaaataatt 60

tg	tta	actt	ta	aga	agg	ag	at	ata	acc	at	g	g	gt	cac	cac	cat	cac	cat	cat	at	g	114	
														Met	Gly	His	His	His	His	His	His	Met	
														1								5	
gt	g	acc	acc	ttt	gt	g	gcc	ctc	tat	gac	tat	gag	tct	agg	acg	gag	aca					162	
Val	Thr	Thr	Phe	Val	Ala	Leu	Tyr	Asp	Tyr	Glu	Ser	Arg	Thr	Glu	Thr								
	10					15						20										25	
gac	ctg	tcc	ttc	aag	aaa	ggc	gag	cgg	ctc	cag	att	gtc	aac	aac	aca							210	
Asp	Leu	Ser	Phe	Lys	Lys	Gly	Glu	Arg	Leu	Gln	Ile	Val	Asn	Asn	Thr								
				30					35						40								
gag	gga	gac	tgg	tgg	ctg	gcc	cac	tcg	ctc	agc	aca	gga	cag	aca	ggc							258	
Glu	Gly	Asp	Trp	Trp	Leu	Ala	His	Ser	Leu	Ser	Thr	Gly	Gln	Thr	Gly								
			45					50					55										
tac	atc	ccc	agc	aac	tac	gtg	gcg	ccc	tcc	gac	tcc	atc	cag	gct	gag							306	
Tyr	Ile	Pro	Ser	Asn	Tyr	Val	Ala	Pro	Ser	Asp	Ser	Ile	Gln	Ala	Glu								
		60						65							70								

ES 2 565 992 T3

gag tgg tat ttt ggc aag atc acc aga cgg gag tca gag cgg tta ctg Glu Trp Tyr Phe Gly Lys Ile Thr Arg Arg Glu Ser Glu Arg Leu Leu 75 80 85	354
ctc aat gca gag aac ccg aga ggg acc ttc ctc gtg cga gaa agt gag Leu Asn Ala Glu Asn Pro Arg Gly Thr Phe Leu Val Arg Glu Ser Glu 90 95 100 105	402
acc acg aaa ggt gcc tac tgc ctc tca gtg tct gac ttc gac aac gcc Thr Thr Lys Gly Ala Tyr Cys Leu Ser Val Ser Asp Phe Asp Asn Ala 110 115 120	450
aag ggc ctc aac gtg aag cac tac aag atc cgc aag ctg gac agc ggc Lys Gly Leu Asn Val Lys His Tyr Lys Ile Arg Lys Leu Asp Ser Gly 125 130 135	498
ggc ttc tac atc acc tcc cgc acc cag ttc aac agc ctg cag cag ctg Gly Phe Tyr Ile Thr Ser Arg Thr Gln Phe Asn Ser Leu Gln Gln Leu 140 145 150	546
gtg gcc tac tac tcc aaa cac gcc gat ggc ctg tgc cac cgc ctc acc Val Ala Tyr Tyr Ser Lys His Ala Asp Gly Leu Cys His Arg Leu Thr 155 160 165	594
acc gtg tgc ccc acg tcc aag ccg cag act cag ggc ctg gcc aag gat Thr Val Cys Pro Thr Ser Lys Pro Gln Thr Gln Gly Leu Ala Lys Asp 170 175 180 185	642
gcc tgg gag atc cct ccg gag tcg ctg cgg ctg gag gtc aag ctg gcc Ala Trp Glu Ile Pro Arg Glu Ser Leu Arg Leu Glu Val Lys Leu Gly 190 195 200	690
cag ggc tgc ttt ggc gag gtg tgg atg ggg acc tgg aac ggt acc acc Gln Gly Cys Phe Gly Glu Val Trp Met Gly Thr Trp Asn Gly Thr Thr 205 210 215	738
agg gtg gcc atc aaa acc ctg aag cct ggc acg atg tct cca gag gcc Arg Val Ala Ile Lys Thr Leu Lys Pro Gly Thr Met Ser Pro Glu Ala 220 225 230	786
ttc ctg cag gag gcc cag gtc atg aag aag ctg agg cat gag aag ctg Phe Leu Gln Glu Ala Gln Val Met Lys Lys Leu Arg His Glu Lys Leu 235 240 245	834
gtg cag ttg tat gct gtg gtt tca gag gag ccc att tac atc gtc acg Val Gln Leu Tyr Ala Val Val Ser Glu Glu Pro Ile Tyr Ile Val Thr 250 255 260 265	882
gag tac atg agc aag ggg agt ttg ctg gac ttt ctc aag ggg gag aca Glu Tyr Met Ser Lys Gly Ser Leu Leu Asp Phe Leu Lys Gly Glu Thr 270 275 280	930
ggc aag tac ctg cgg ctg cct cag ctg gtg gac atg gct gct cag atc Gly Lys Tyr Leu Arg Leu Pro Gln Leu Val Asp Met Ala Ala Gln Ile 285 290 295	978
gcc tca ggc atg gcg tac gtg gag cgg atg aac tac gtc cac cgg gac Ala Ser Gly Met Ala Tyr Val Glu Arg Met Asn Tyr Val His Arg Asp 300 305 310	1026
ctt cgt gca gcc aac atc ctg gtg gga gag aac ctg gtg tgc aaa gtg Leu Arg Ala Ala Asn Ile Leu Val Gly Glu Asn Leu Val Cys Lys Val 315 320 325	1074

ES 2 565 992 T3

gcc gac ttt ggg ctg gct cgg ctc att gaa gac aat gag tac acg gcg 1122
 Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Leu Ile Glu Asp Asn Glu Tyr Thr Ala
 330 335 340 345

cgg caa ggt gcc aaa ttc ccc atc aag tgg acg gct cca gaa gct gcc 1170
 Arg Gln Gly Ala Lys Phe Pro Ile Lys Trp Thr Ala Pro Glu Ala Ala
 350 355 360

ctc tat ggc cgc ttc acc atc aag tcg gac gtg tgg tcc ttc ggg atc 1218
 Leu Tyr Gly Arg Phe Thr Ile Lys Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Ile
 365 370 375

ctg ctg act gag ctc acc aca aag gga cgg gtg ccc tac cct ggg atg 1266
 Leu Leu Thr Glu Leu Thr Thr Lys Gly Arg Val Pro Tyr Pro Gly Met
 380 385 390

gtg aac cgc gag gtg ctg gac cag gtg gag cgg ggc tac cgg atg ccc 1314
 Val Asn Arg Glu Val Leu Asp Gln Val Glu Arg Gly Tyr Arg Met Pro
 395 400 405

tgc ccg ccg gag tgt ccc gag tcc ctg cac gac ctc atg tgc cag tgc 1362
 Cys Pro Pro Glu Cys Pro Glu Ser Leu His Asp Leu Met Cys Gln Cys
 410 415 420 425

tgg cgg aag gag cct gag gag cgg ccc acc ttc gag tac ctg cag gcc 1410
 Trp Arg Lys Glu Pro Glu Glu Arg Pro Thr Phe Glu Tyr Leu Gln Ala
 430 435 440

ttc ctg gag gac tac ttc acg tcc acc gag ccc cag tac cag ccc ggg 1458
 Phe Leu Glu Asp Tyr Phe Thr Ser Thr Glu Pro Gln Tyr Gln Pro Gly
 445 450 455

gag aac ctc taggtcgacg aaggagatat atcc 1491
 Glu Asn Leu
 460

<210> 111

<211> 460

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Construcción de proteína sintética

10

<400> 111

ES 2 565 992 T3

Met Gly His His His His His His Met Val Thr Thr Phe Val Ala Leu
1 5 10 15
Tyr Asp Tyr Glu Ser Arg Thr Glu Thr Asp Leu Ser Phe Lys Lys Gly
20 25 30
Glu Arg Leu Gln Ile Val Asn Asn Thr Glu Gly Asp Trp Trp Leu Ala
35 40 45
His Ser Leu Ser Thr Gly Gln Thr Gly Tyr Ile Pro Ser Asn Tyr Val
50 55 60
Ala Pro Ser Asp Ser Ile Gln Ala Glu Glu Trp Tyr Phe Gly Lys Ile
65 70 75 80
Thr Arg Arg Glu Ser Glu Arg Leu Leu Leu Asn Ala Glu Asn Pro Arg

ES 2 565 992 T3

					85						90						95
Gly	Thr	Phe	Leu	Val	Arg	Glu	Ser	Glu	Thr	Thr	Lys	Gly	Ala	Tyr	Cys		
			100					105					110				
Leu	Ser	Val	Ser	Asp	Phe	Asp	Asn	Ala	Lys	Gly	Leu	Asn	Val	Lys	His		
		115					120					125					
Tyr	Lys	Ile	Arg	Lys	Leu	Asp	Ser	Gly	Gly	Phe	Tyr	Ile	Thr	Ser	Arg		
	130					135					140						
Thr	Gln	Phe	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Leu	Val	Ala	Tyr	Tyr	Ser	Lys	His		
145					150					155					160		
Ala	Asp	Gly	Leu	Cys	His	Arg	Leu	Thr	Thr	Val	Cys	Pro	Thr	Ser	Lys		
				165					170						175		
Pro	Gln	Thr	Gln	Gly	Leu	Ala	Lys	Asp	Ala	Trp	Glu	Ile	Pro	Arg	Glu		
			180					185					190				
Ser	Leu	Arg	Leu	Glu	Val	Lys	Leu	Gly	Gln	Gly	Cys	Phe	Gly	Glu	Val		
		195					200					205					
Trp	Met	Gly	Thr	Trp	Asn	Gly	Thr	Thr	Arg	Val	Ala	Ile	Lys	Thr	Leu		
	210					215					220						
Lys	Pro	Gly	Thr	Met	Ser	Pro	Glu	Ala	Phe	Leu	Gln	Glu	Ala	Gln	Val		
225					230					235					240		
Met	Lys	Lys	Leu	Arg	His	Glu	Lys	Leu	Val	Gln	Leu	Tyr	Ala	Val	Val		
				245					250					255			
Ser	Glu	Glu	Pro	Ile	Tyr	Ile	Val	Thr	Glu	Tyr	Met	Ser	Lys	Gly	Ser		
			260					265					270				
Leu	Leu	Asp	Phe	Leu	Lys	Gly	Glu	Thr	Gly	Lys	Tyr	Leu	Arg	Leu	Pro		
		275					280					285					
Gln	Leu	Val	Asp	Met	Ala	Ala	Gln	Ile	Ala	Ser	Gly	Met	Ala	Tyr	Val		
	290					295					300						
Glu	Arg	Met	Asn	Tyr	Val	His	Arg	Asp	Leu	Arg	Ala	Ala	Asn	Ile	Leu		
305					310					315					320		
Val	Gly	Glu	Asn	Leu	Val	Cys	Lys	Val	Ala	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Arg		
				325					330					335			
Leu	Ile	Glu	Asp	Asn	Glu	Tyr	Thr	Ala	Arg	Gln	Gly	Ala	Lys	Phe	Pro		
			340					345					350				
Ile	Lys	Trp	Thr	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Leu	Tyr	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile		
		355					360					365					
Lys	Ser	Asp	Val	Trp	Ser	Phe	Gly	Ile	Leu	Leu	Thr	Glu	Leu	Thr	Thr		
	370					375					380						
Lys	Gly	Arg	Val	Pro	Tyr	Pro	Gly	Met	Val	Asn	Arg	Glu	Val	Leu	Asp		
385					390					395					400		
Gln	Val	Glu	Arg	Gly	Tyr	Arg	Met	Pro	Cys	Pro	Pro	Glu	Cys	Pro	Glu		
				405					410					415			
Ser	Leu	His	Asp	Leu	Met	Cys	Gln	Cys	Trp	Arg	Lys	Glu	Pro	Glu	Glu		
			420					425					430				

ES 2 565 992 T3

Arg Pro Thr Phe Glu Tyr Leu Gln Ala Phe Leu Glu Asp Tyr Phe Thr
435 440 445

Ser Thr Glu Pro Gln Tyr Gln Pro Gly Glu Asn Leu
450 455 460

<210> 112

<211> 39

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

10

<400> 112

agagggatcc gccacatgg acaagaagct cttcctgaa 39

<210> 113

15 <211> 47

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 113

acgaattcta gtggtggtgg tgggtggtgt gccctccac cttgctg 47

25 <210> 114

<211> 1014

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Plásmido sintético

ES 2 565 992 T3

<220>

<221> CDS

<222> (143)..(1006)

5 <400> 114

```

agatcatgga gataattaa atgataacca tctcgcaaat aaataagtat tttactgttt 60
tcgtaacagt tttgtaataa aaaaacctat aatatcccg gattattcat accgtcccac 120
catcgggcgc ggatccgcca cc atg gac aag aag ctc ttc ctg aag cgc gat 172
                               Met Asp Lys Lys Leu Phe Leu Lys Arg Asp
                               1             5             10
aac ctc ctc ata gct gac att gaa ctt ggc tgc ggc aac ttt ggc tca 220
Asn Leu Leu Ile Ala Asp Ile Glu Leu Gly Cys Gly Asn Phe Gly Ser
                               15             20             25
gtg cgc cag ggc gtg tac cgc atg cgc aag aag cag atc gac gtg gcc 268
Val Arg Gln Gly Val Tyr Arg Met Arg Lys Lys Gln Ile Asp Val Ala
                               30             35             40

```


ES 2 565 992 T3

atc aag gtg ctg aag cag ggc acg gag aag gca gac acg gaa gag atg	316
Ile Lys Val Leu Lys Gln Gly Thr Glu Lys Ala Asp Thr Glu Glu Met	
45 50 55	
atg cgc gag gcg cag atc atg cac cag ctg gac aac ccc tac atc gtg	364
Met Arg Glu Ala Gln Ile Met His Gln Leu Asp Asn Pro Tyr Ile Val	
60 65 70	
cgg ctc att ggc gtc tgc cag gcc gag gcc ctc atg ctg gtc atg gag	412
Arg Leu Ile Gly Val Cys Gln Ala Glu Ala Leu Met Leu Val Met Glu	
75 80 85 90	
atg gct ggg ggc ggg ccg ctg cac aag ttc ctg gtc gcc aag agg gag	460
Met Ala Gly Gly Gly Pro Leu His Lys Phe Leu Val Gly Lys Arg Glu	
95 100 105	
gag atc cct gtg agc aat gtg gcc gag ctg ctg cac cag gtg tcc atg	508
Glu Ile Pro Val Ser Asn Val Ala Glu Leu Leu His Gln Val Ser Met	
110 115 120	
ggg atg aag tac ctg gag gag aag aac ttt gtg cac cgt gac ctg gcg	556
Gly Met Lys Tyr Leu Glu Glu Lys Asn Phe Val His Arg Asp Leu Ala	
125 130 135	
gcc cgc aac gtc ctg ctg gtt aac cgg cac tac gcc aag atc agc gac	604
Ala Arg Asn Val Leu Leu Val Asn Arg His Tyr Ala Lys Ile Ser Asp	
140 145 150	
ttt gcc ctc tcc aaa gca ctg ggt gcc gac gac agc tac tac act gcc	652
Phe Gly Leu Ser Lys Ala Leu Gly Ala Asp Asp Ser Tyr Tyr Thr Ala	
155 160 165 170	
cgc tca gca ggg aag tgg ccg ctc aag tgg tac gca ccc gaa tgc atc	700
Arg Ser Ala Gly Lys Trp Pro Leu Lys Trp Tyr Ala Pro Glu Cys Ile	
175 180 185	
aac ttc cgc aag ttc tcc agc cgc agc gat gtc tgg agc tat ggg gtc	748
Asn Phe Arg Lys Phe Ser Ser Arg Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val	
190 195 200	
acc atg tgg gag gcc ttg tcc tac gcc cag aag ccc tac aag aag atg	796
Thr Met Trp Glu Ala Leu Ser Tyr Gly Gln Lys Pro Tyr Lys Lys Met	
205 210 215	
aaa ggg ccg gag gtc atg gcc ttc atc gag cag gcc aag cgg atg gaa	844
Lys Gly Pro Glu Val Met Ala Phe Ile Glu Gln Gly Lys Arg Met Glu	
220 225 230	
tgc cca cca gag tgt cca ccc gaa ctg tac gca ctc atg agt gac tgc	892
Cys Pro Pro Glu Cys Pro Pro Glu Leu Tyr Ala Leu Met Ser Asp Cys	
235 240 245 250	
tgg atc tac aag tgg gag gat cgc ccc gac ttc ctg acc gtg gag cag	940
Trp Ile Tyr Lys Trp Glu Asp Arg Pro Asp Phe Leu Thr Val Glu Gln	
255 260 265	
cgc atg cga gcc tgt tac tac agc ctg gcc agc aag gtg gaa ggg cac	988
Arg Met Arg Ala Cys Tyr Tyr Ser Leu Ala Ser Lys Val Glu Gly His	
270 275 280	
cac cac cac cac cac tagaattc	1014
His His His His His	
285	

<210> 115

<211> 288

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Construcción de proteína sintética

<400> 115

ES 2 565 992 T3

Met Asp Lys Lys Leu Phe Leu Lys Arg Asp Asn Leu Leu Ile Ala Asp
 1 5 10 15
 Ile Glu Leu Gly Cys Gly Asn Phe Gly Ser Val Arg Gln Gly Val Tyr
 20 25 30
 Arg Met Arg Lys Lys Gln Ile Asp Val Ala Ile Lys Val Leu Lys Gln
 35 40 45
 Gly Thr Glu Lys Ala Asp Thr Glu Glu Met Met Arg Glu Ala Gln Ile
 50 55 60
 Met His Gln Leu Asp Asn Pro Tyr Ile Val Arg Leu Ile Gly Val Cys
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Ala Leu Met Leu Val Met Glu Met Ala Gly Gly Gly Pro
 85 90 95
 Leu His Lys Phe Leu Val Gly Lys Arg Glu Glu Ile Pro Val Ser Asn
 100 105 110
 Val Ala Glu Leu Leu His Gln Val Ser Met Gly Met Lys Tyr Leu Glu
 115 120 125
 Glu Lys Asn Phe Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu
 130 135 140
 Val Asn Arg His Tyr Ala Lys Ile Ser Asp Phe Gly Leu Ser Lys Ala
 145 150 155 160
 Leu Gly Ala Asp Asp Ser Tyr Tyr Thr Ala Arg Ser Ala Gly Lys Trp
 165 170 175
 Pro Leu Lys Trp Tyr Ala Pro Glu Cys Ile Asn Phe Arg Lys Phe Ser
 180 185 190
 Ser Arg Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Met Trp Glu Ala Leu
 195 200 205
 Ser Tyr Gly Gln Lys Pro Tyr Lys Lys Met Lys Gly Pro Glu Val Met
 210 215 220
 Ala Phe Ile Glu Gln Gly Lys Arg Met Glu Cys Pro Pro Glu Cys Pro
 225 230 235 240
 Pro Glu Leu Tyr Ala Leu Met Ser Asp Cys Trp Ile Tyr Lys Trp Glu
 245 250 255
 Asp Arg Pro Asp Phe Leu Thr Val Glu Gln Arg Met Arg Ala Cys Tyr
 260 265 270
 Tyr Ser Leu Ala Ser Lys Val Glu Gly His His His His His His His

275

280

285

<210> 116

<211> 32

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 116

10 gttgtgacat atgtccaga tccagagtt tg 32

<210> 117

<211> 31

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

20 <400> 117

gttgtgagtc gactcactgg gagggggcgg a 31

<210> 118

<211> 795

25 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Plásmido sintético

30

<220>

<221> CDS

<222> (85)..(654)

35 <400> 118

tacgactcac tataggggaa ttgtgagcgg ataacaattc ccctctagaa ataatttgt 60

ES 2 565 992 T3

ttaactttaa	gaaggagata	tacc	atg	gct	ggt	tgc	ctg	aac	gac	atc	ttc	111				
			Met	Ala	Gly	Cys	Leu	Asn	Asp	Ile	Phe					
			1				5									
gaa	gct	cag	aaa	atc	gaa	tgg	cac	cat	cac	cat	cac	cat	atg	ttc	cag	159
Glu	Ala	Gln	Lys	Ile	Glu	Trp	His	His	His	His	His	His	His	Met	Phe	Gln
10					15						20					25
atc	cca	gag	ttt	gag	ccg	agt	gag	cag	gaa	gac	tcc	agc	tct	gca	gag	207
Ile	Pro	Glu	Phe	Glu	Pro	Ser	Glu	Gln	Glu	Asp	Ser	Ser	Ser	Ser	Ala	Glu
					30					35					40	
agg	ggc	ctg	ggc	ccc	agc	ccc	gca	ggg	gac	ggg	ccc	tca	ggc	tcc	ggc	255
Arg	Gly	Leu	Gly	Pro	Ser	Pro	Ala	Gly	Asp	Gly	Pro	Ser	Gly	Ser	Gly	
			45					50					55			
aag	cat	cat	cgc	cag	gcc	cca	ggc	ctc	ctg	tgg	gac	gcc	agt	cac	cag	303
Lys	His	His	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Leu	Leu	Trp	Asp	Ala	Ser	His	Gln	

ES 2 565 992 T3

	60		65		70	
	cag gag cag cca acc agc agc agc cat cat gga ggc gct ggg gct gtg					351
	Gln Glu Gln Pro Thr Ser Ser Ser His His Gly Gly Ala Gly Ala Val					
	75		80		85	
	gag atc cgg agt cgc cac agc tcc tac ccc gcg ggg acg gag gac gac					399
	Glu Ile Arg Ser Arg His Ser Ser Tyr Pro Ala Gly Thr Glu Asp Asp					
	90		95		100	105
	gaa ggg atg ggg gag gag ccc agc ccc ttt cgg ggc cgc tcg cgc tcg					447
	Glu Gly Met Gly Glu Glu Pro Ser Pro Phe Arg Gly Arg Ser Arg Ser					
		110		115		120
	gcg ccc ccc aac ctc tgg gca gca cag cgc tat ggc cgc gag ctc cgg					495
	Ala Pro Pro Asn Leu Trp Ala Ala Gln Arg Tyr Gly Arg Glu Leu Arg					
		125		130		135
	agg atg agt gac gag ttt gtg gac tcc ttt aag aag gga ctt cct cgc					543
	Arg Met Ser Asp Glu Phe Val Asp Ser Phe Lys Lys Gly Leu Pro Arg					
		140		145		150
	ccg aag agc gcg ggc aca gca acg cag atg cgg caa agc tcc agc tgg					591
	Pro Lys Ser Ala Gly Thr Ala Thr Gln Met Arg Gln Ser Ser Ser Trp					
		155		160		165
	acg cga gtc ttc cag tcc tgg tgg gat cgg aac ttg ggc agg gga agc					639
	Thr Arg Val Phe Gln Ser Trp Trp Asp Arg Asn Leu Gly Arg Gly Ser					
	170		175		180	185
	tcc gcc ccc tcc cag tgagtcgacc accaccacca ccaccactga gatccggctg					694
	Ser Ala Pro Ser Gln					
		190				
	gccctactgg ccgaaaggaa ttcgaggcca gcagggccac cgctgagcaa taactagcat					754
	aacccttgg gccctctaaa cgggtcttga ggggtttttt g					795

<210> 119

<211> 190

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Construcción de proteína sintética

10

<400> 119

ES 2 565 992 T3

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

<210> 120

5 <211> 30

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 120

cgggtcccat atgccaaga agaagccgac 30

15 <210> 121

<211> 33

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 121

gttcggtgtc gacgacgccca gcagcatggg ttg 33

10

<210> 122

<211> 33

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 122

20 ctaattcatc tggagatcgc gcccgcaatc cgg 33

<210> 123

<211> 33

<212> ADN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

30 <400> 123

ccggattgcg ggcgcgatct ccagatgaat tag 33

<210> 124

<211> 1916

35 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Plásmido sintético

5 <220>

<221> CDS

<222> (1)..(1908)

<400> 124

ES 2 565 992 T3

atg	tcc	cct	ata	cta	ggg	tat	tgg	aaa	att	aag	ggc	ctt	gtg	caa	ccc	48
Met	Ser	Pro	Ile	Leu	Gly	Tyr	Trp	Lys	Ile	Lys	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	
1				5				10						15		
act	cga	ctt	ctt	ttg	gaa	tat	ctt	gaa	gaa	aaa	tat	gaa	gag	cat	ttg	96
Thr	Arg	Leu	Leu	Leu	Glu	Tyr	Leu	Glu	Glu	Lys	Tyr	Glu	Glu	His	Leu	
			20					25					30			
tat	gag	cgc	gat	gaa	ggg	gat	aaa	tgg	cga	aac	aaa	aag	ttt	gaa	ttg	144
Tyr	Glu	Arg	Asp	Glu	Gly	Asp	Lys	Trp	Arg	Asn	Lys	Lys	Phe	Glu	Leu	
		35					40					45				
ggg	ttg	gag	ttt	ccc	aat	ctt	cct	tat	tat	att	gat	ggg	gat	ggt	aaa	192
Gly	Leu	Glu	Phe	Pro	Asn	Leu	Pro	Tyr	Tyr	Ile	Asp	Gly	Asp	Val	Lys	
	50					55					60					
tta	aca	cag	tct	atg	gcc	atc	ata	cgt	tat	ata	gct	gac	aag	cac	aac	240
Leu	Thr	Gln	Ser	Met	Ala	Ile	Ile	Arg	Tyr	Ile	Ala	Asp	Lys	His	Asn	
	65				70				75						80	
atg	ttg	ggg	ggg	tgt	cca	aaa	gag	cgt	gca	gag	att	tca	atg	ctt	gaa	288
Met	Leu	Gly	Gly	Cys	Pro	Lys	Glu	Arg	Ala	Glu	Ile	Ser	Met	Leu	Glu	
				85				90						95		
gga	gcg	ggt	ttg	gat	att	aga	tac	ggg	ggt	tgc	aga	att	gca	tat	agt	336
Gly	Ala	Val	Leu	Asp	Ile	Arg	Tyr	Gly	Val	Ser	Arg	Ile	Ala	Tyr	Ser	
			100					105					110			
aaa	gac	ttt	gaa	act	ctc	aaa	ggt	gat	ttt	ctt	agc	aag	cta	cct	gaa	384
Lys	Asp	Phe	Glu	Thr	Leu	Lys	Val	Asp	Phe	Leu	Ser	Lys	Leu	Pro	Glu	
		115					120					125				
atg	ctg	aaa	atg	ttc	gaa	gat	cgt	tta	tgt	cat	aaa	aca	tat	tta	aat	432
Met	Leu	Lys	Met	Phe	Glu	Asp	Arg	Leu	Cys	His	Lys	Thr	Tyr	Leu	Asn	
	130					135					140					
ggg	gat	cat	gta	acc	cat	cct	gac	ttc	atg	ttg	tat	gac	gct	ctt	gat	480
Gly	Asp	His	Val	Thr	His	Pro	Asp	Phe	Met	Leu	Tyr	Asp	Ala	Leu	Asp	
145					150				155					160		
ggt	ggt	tta	tac	atg	gac	cca	atg	tgc	ctg	gat	gcg	ttc	cca	aaa	tta	528

ES 2 565 992 T3

Val	Val	Leu	Tyr	Met	Asp	Pro	Met	Cys	Leu	Asp	Ala	Phe	Pro	Lys	Leu		
				165					170					175			
gtt	tgt	ttt	aaa	aaa	cg	att	gaa	gct	atc	cca	caa	att	gat	aag	tac	576	
Val	Cys	Phe	Lys	Lys	Arg	Ile	Glu	Ala	Ile	Pro	Gln	Ile	Asp	Lys	Tyr		
			180					185					190				
ttg	aaa	tcc	agc	aag	tat	ata	gca	tgg	cct	ttg	cag	ggc	tgg	caa	gcc	624	
Leu	Lys	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ile	Ala	Trp	Pro	Leu	Gln	Gly	Trp	Gln	Ala		
		195					200					205					
acg	ttt	gg	gg	gg	gac	cat	cct	cca	aaa	tcg	gat	ctg	g	ccg	cg	672	
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Asp	His	Pro	Pro	Lys	Ser	Asp	Leu	Val	Pro	Arg		
	210					215					220						
gga	tct	cat	atg	ccc	aag	aag	aag	ccg	acg	ccc	atc	cag	ctg	aac	ccg	720	
Gly	Ser	His	Met	Pro	Lys	Lys	Lys	Pro	Thr	Pro	Ile	Gln	Leu	Asn	Pro		
225				230						235					240		
gcc	ccc	gac	ggc	tct	gca	g	aac	ggg	acc	agc	tct	g	gag	acc	aac	768	
Ala	Pro	Asp	Gly	Ser	Ala	Val	Asn	Gly	Thr	Ser	Ser	Ala	Glu	Thr	Asn		
			245					250						255			
ttg	gag	gcc	ttg	cag	aag	aag	ctg	gag	gag	cta	gag	ctt	gat	gag	cag	816	
Leu	Glu	Ala	Leu	Gln	Lys	Lys	Leu	Glu	Glu	Leu	Glu	Leu	Asp	Glu	Gln		
			260				265						270				
cag	cga	aag	cg	ctt	gag	gcc	ttt	ctt	acc	cag	aag	cag	aag	gtg	gga	864	
Gln	Arg	Lys	Arg	Leu	Glu	Ala	Phe	Leu	Thr	Gln	Lys	Gln	Lys	Val	Gly		
		275					280					285					
gaa	ctg	aag	gat	gac	gac	ttt	gag	aag	atc	agt	gag	ctg	ggg	gct	ggc	912	
Glu	Leu	Lys	Asp	Asp	Asp	Phe	Glu	Lys	Ile	Ser	Glu	Leu	Gly	Ala	Gly		
	290					295				300							
aat	ggc	ggt	gtg	gtg	ttc	aag	gtc	tcc	cac	aag	cct	tct	ggc	ctg	gtc	960	
Asn	Gly	Gly	Val	Val	Phe	Lys	Val	Ser	His	Lys	Pro	Ser	Gly	Leu	Val		
305					310					315					320		
atg	gcc	aga	g	cta	att	cat	ctg	gag	atc	aaa	ccc	gca	atc	cg	aac	1008	
Met	Ala	Arg	Ala	Leu	Ile	His	Leu	Glu	Ile	Lys	Pro	Ala	Ile	Arg	Asn		
				325						330				335			
cag	atc	ata	agg	gag	ctg	cag	g	ctg	cat	gag	tgc	aac	tct	ccg	tac	1056	
Gln	Ile	Ile	Arg	Glu	Leu	Gln	Val	Leu	His	Glu	Cys	Asn	Ser	Pro	Tyr		
			340					345					350				
atc	gtg	ggc	ttc	tat	ggt	g	ttc	tac	agc	gat	ggc	gag	atc	agt	atc	1104	
Ile	Val	Gly	Phe	Tyr	Gly	Ala	Phe	Tyr	Ser	Asp	Gly	Glu	Ile	Ser	Ile		
		355					360					365					
tgc	atg	gag	cac	atg	gat	gga	ggt	tct	ctg	gat	caa	gtc	ctg	aag	aaa	1152	
Cys	Met	Glu	His	Met	Asp	Gly	Gly	Ser	Leu	Asp	Gln	Val	Leu	Lys	Lys		
	370					375					380						
gct	gga	aga	att	cct	gaa	caa	att	tta	gga	aaa	g	agc	att	gct	gta	1200	
Ala	Gly	Arg	Ile	Pro	Glu	Gln	Ile	Leu	Gly	Lys	Val	Ser	Ile	Ala	Val		
385					390					395					400		
ata	aaa	ggc	ctg	aca	tat	ctg	agg	gag	aag	cac	aag	atc	atg	cac	aga	1248	
Ile	Lys	Gly	Leu	Thr	Tyr	Leu	Arg	Glu	Lys	His	Lys	Ile	Met	His	Arg		
				405					410					415			
gat	gtc	aag	ccc	tcc	aac	atc	cta	gtc	aac	tcc	cg	ggg	gag	atc	aag	1296	

ES 2 565 992 T3

Asp	Val	Lys	Pro	Ser	Asn	Ile	Leu	Val	Asn	Ser	Arg	Gly	Glu	Ile	Lys	
			420					425					430			
ctc	tgt	gac	ttt	ggg	gtc	agc	ggg	cag	ctc	atc	gac	tcc	atg	gcc	aac	1344
Leu	Cys	Asp	Phe	Gly	Val	Ser	Gly	Gln	Leu	Ile	Asp	Ser	Met	Ala	Asn	
		435					440					445				
tcc	ttc	gtg	ggc	aca	agg	tcc	tac	atg	tcg	cca	gaa	aga	ctc	cag	ggg	1392
Ser	Phe	Val	Gly	Thr	Arg	Ser	Tyr	Met	Ser	Pro	Glu	Arg	Leu	Gln	Gly	
	450					455					460					
act	cat	tac	tct	gtg	cag	tca	gac	atc	tgg	agc	atg	gga	ctg	tct	ctg	1440
Thr	His	Tyr	Ser	Val	Gln	Ser	Asp	Ile	Trp	Ser	Met	Gly	Leu	Ser	Leu	
465					470					475					480	
gta	gag	atg	gcg	gtt	ggg	agg	tat	ccc	atc	cct	cct	cca	gat	gcc	aag	1488
Val	Glu	Met	Ala	Val	Gly	Arg	Tyr	Pro	Ile	Pro	Pro	Pro	Asp	Ala	Lys	
				485					490					495		
gag	ctg	gag	ctg	atg	ttt	ggg	tgc	cag	gtg	gaa	gga	gat	gcg	gct	gag	1536
Glu	Leu	Glu	Leu	Met	Phe	Gly	Cys	Gln	Val	Glu	Gly	Asp	Ala	Ala	Glu	
			500					505					510			
acc	cca	ccc	agg	cca	agg	acc	ccc	ggg	agg	ccc	ctt	agc	tca	tac	gga	1584
Thr	Pro	Pro	Arg	Pro	Arg	Thr	Pro	Gly	Arg	Pro	Leu	Ser	Ser	Tyr	Gly	
		515					520					525				
atg	gac	agc	cga	cct	ccc	atg	gca	att	ttt	gag	ttg	ttg	gat	tac	ata	1632
Met	Asp	Ser	Arg	Pro	Pro	Met	Ala	Ile	Phe	Glu	Leu	Leu	Asp	Tyr	Ile	
	530					535					540					
gtc	aac	gag	cct	cct	cca	aaa	ctg	ccc	agt	gga	gtg	ttc	agt	ctg	gaa	1680
Val	Asn	Glu	Pro	Pro	Pro	Lys	Leu	Pro	Ser	Gly	Val	Phe	Ser	Leu	Glu	
545					550					555					560	
ttt	caa	gat	ttt	gtg	aat	aaa	tgc	tta	ata	aaa	aac	ccc	gca	gag	aga	1728
Phe	Gln	Asp	Phe	Val	Asn	Lys	Cys	Leu	Ile	Lys	Asn	Pro	Ala	Glu	Arg	
				565					570					575		
gca	gat	ttg	aag	caa	ctc	atg	gtt	cat	gct	ttt	atc	aag	aga	tct	gat	1776
Ala	Asp	Leu	Lys	Gln	Leu	Met	Val	His	Ala	Phe	Ile	Lys	Arg	Ser	Asp	
			580					585					590			
gct	gag	gaa	gtg	gat	ttt	gca	ggt	tgg	ctc	tgc	tcc	acc	atc	ggc	ctt	1824
Ala	Glu	Glu	Val	Asp	Phe	Ala	Gly	Trp	Leu	Cys	Ser	Thr	Ile	Gly	Leu	
		595					600					605				
aac	cag	ccc	agc	aca	cca	acc	cat	gct	gct	ggc	gtc	gtc	gac	ctg	aac	1872
Asn	Gln	Pro	Ser	Thr	Pro	Thr	His	Ala	Ala	Gly	Val	Val	Asp	Leu	Asn	
	610					615					620					
gac	atc	ttc	gaa	gct	cag	aaa	atc	gaa	tgg	cac	cgt	tagaattc				1916
Asp	Ile	Phe	Glu	Ala	Gln	Lys	Ile	Glu	Trp	His	Arg					
625					630					635						

<210> 125

<211> 636

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Construcción de proteína sintética

10 <400> 125

ES 2 565 992 T3

Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
1 5 10 15

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
20 25 30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
35 40 45

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
50 55 60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
65 70 75 80

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu
85 90 95

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

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
115 120 125

Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
130 135 140

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
145 150 155 160

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
165 170 175

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
180 185 190

Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
195 200 205

Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg
210 215 220

Gly Ser His Met Pro Lys Lys Lys Pro Thr Pro Ile Gln Leu Asn Pro
225 230 235 240

Ala Pro Asp Gly Ser Ala Val Asn Gly Thr Ser Ser Ala Glu Thr Asn
245 250 255

Leu Glu Ala Leu Gln Lys Lys Leu Glu Glu Leu Glu Leu Asp Glu Gln
260 265 270

Gln Arg Lys Arg Leu Glu Ala Phe Leu Thr Gln Lys Gln Lys Val Gly
275 280 285

Glu Leu Lys Asp Asp Asp Phe Glu Lys Ile Ser Glu Leu Gly Ala Gly
290 295 300

Asn Gly Gly Val Val Phe Lys Val Ser His Lys Pro Ser Gly Leu Val
305 310 315 320

Met Ala Arg Ala Leu Ile His Leu Glu Ile Lys Pro Ala Ile Arg Asn
325 330 335

ES 2 565 992 T3

Gln Ile Ile Arg Glu Leu Gln Val Leu His Glu Cys Asn Ser Pro Tyr
340 345 350

Ile Val Gly Phe Tyr Gly Ala Phe Tyr Ser Asp Gly Glu Ile Ser Ile
355 360 365

Cys Met Glu His Met Asp Gly Gly Ser Leu Asp Gln Val Leu Lys Lys
370 375 380

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

Ile Lys Gly Leu Thr Tyr Leu Arg Glu Lys His Lys Ile Met His Arg
405 410 415

Asp Val Lys Pro Ser Asn Ile Leu Val Asn Ser Arg Gly Glu Ile Lys
420 425 430

Leu Cys Asp Phe Gly Val Ser Gly Gln Leu Ile Asp Ser Met Ala Asn
435 440 445

Ser Phe Val Gly Thr Arg Ser Tyr Met Ser Pro Glu Arg Leu Gln Gly
450 455 460

Thr His Tyr Ser Val Gln Ser Asp Ile Trp Ser Met Gly Leu Ser Leu
465 470 475 480

Val Glu Met Ala Val Gly Arg Tyr Pro Ile Pro Pro Asp Ala Lys
485 490 495

Glu Leu Glu Leu Met Phe Gly Cys Gln Val Glu Gly Asp Ala Ala Glu
500 505 510

Thr Pro Pro Arg Pro Arg Thr Pro Gly Arg Pro Leu Ser Ser Tyr Gly
515 520 525

Met Asp Ser Arg Pro Pro Met Ala Ile Phe Glu Leu Leu Asp Tyr Ile
530 535 540

Val Asn Glu Pro Pro Pro Lys Leu Pro Ser Gly Val Phe Ser Leu Glu
545 550 555 560

Phe Gln Asp Phe Val Asn Lys Cys Leu Ile Lys Asn Pro Ala Glu Arg
565 570 575

Ala Asp Leu Lys Gln Leu Met Val His Ala Phe Ile Lys Arg Ser Asp
580 585 590

Ala Glu Glu Val Asp Phe Ala Gly Trp Leu Cys Ser Thr Ile Gly Leu
595 600 605

Asn Gln Pro Ser Thr Pro Thr His Ala Ala Gly Val Val Asp Leu Asn
610 615 620

Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Arg
625 630 635

ES 2 565 992 T3

<210> 126

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Construcción de proteína sintética

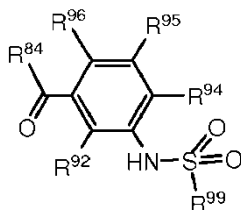
<400> 126

10

```
Ser Thr Ser Ser Leu Val Ala Ala Ala Phe Glu Ser Arg Ala Cys Ser
  1           5           10           15
Leu Glu Ala Cys Gly Thr Lys Leu Val Glu Lys Tyr
          20           25
```


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula VIIa:



Fórmula VIIIa

5 en la que:

R^{84} es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y -Cl;

R^{92} es halógeno;

R^{94} , R^{95} , y R^{96} son seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor;

10 R^{99} es seleccionado del grupo que consiste en alquilo inferior sustituido opcionalmente, fenilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, y $-NR^{79}R^{80}$; y

R^{79} y R^{80} son de forma independiente hidrógeno o alquilo inferior sustituido opcionalmente, o R^{79} y R^{80} se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar heterocicloalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido;

15 en los que:

alquilo inferior indica un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y alcoxi inferior indica el grupo $-OR^z$, en el que R^z es alquilo inferior;

20 alquilo inferior opcionalmente sustituido como R^{99} , R^{79} o R^{80} , son alquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -F, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^o, -SR^o, -OC(O)R^o, -OC(S)R^o, -C(O)R^o, -C(S)R^o, -C(O)OR^o, -C(S)OR^o, -S(O)R^o, -S(O)₂R^o, -C(O)NHR^o, -C(S)NHR^o, -C(O)NR^oR^o, -C(S)NR^oR^o, -S(O)₂NHR^o, -S(O)₂NR^oR^o, -C(NH)NHR^o, -C(NH)NR^oR^o, -NHC(O)R^o, -NHC(S)R^o, -NR^oC(O)R^o, -NR^oC(S)R^o, -NHS(O)₂R^o, -NR^oS(O)₂R^o, -NHC(O)NHR^o, -NHC(S)NHR^o, -NR^oC(O)NH₂, -NR^oC(S)NH₂, -NR^oC(O)NHR^o, -NR^oC(S)NHR^o, -NHC(O)NR^oR^o, -NHC(S)NR^oR^o, -NR^oC(O)NR^oR^o, -NR^oC(S)NR^oR^o, -NHS(O)₂NHR^o, -NR^oS(O)₂NH₂, -NR^oS(O)₂NHR^o, -NHS(O)₂NR^oR^o, -NR^oS(O)₂NR^oR^o, -NHR^o, -NR^oR^o, -R^e, -R^f, y -R^g;

30 fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido como R^{99} , o heterocicloalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido como R^{79} o R^{80} combinados con el nitrógeno al que están unidos son fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 5-7 miembros, respectivamente, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^o, -SR^o, -OC(O)R^o, -OC(S)R^o, -C(O)R^o, -C(S)R^o, -C(O)OR^o, -C(S)OR^o, -S(O)R^o, -S(O)₂R^o, -C(O)NHR^o, -C(S)NHR^o, -C(O)NR^oR^o, -C(S)NR^oR^o, -S(O)₂NHR^o, -S(O)₂NR^oR^o, -C(NH)NHR^o, -C(NH)NR^oR^o, -NHC(O)R^o, -NHC(S)R^o, -NR^oC(O)R^o, -NR^oC(S)R^o, -NHS(O)₂R^o, -NR^oS(O)₂R^o, -NHC(O)NHR^o, -NHC(S)NHR^o, -NR^oC(O)NH₂, -NR^oC(S)NH₂, -NR^oC(O)NHR^o, -NR^oC(S)NHR^o, -NHC(O)NR^oR^o, -NHC(S)NR^oR^o, -NR^oC(O)NR^oR^o, -NR^oC(S)NR^oR^o, -NHS(O)₂NHR^o, -NR^oS(O)₂NH₂, -NR^oS(O)₂NHR^o, -NHS(O)₂NR^oR^o, -NR^oS(O)₂NR^oR^o, -NHR^o, -NR^oR^o, -R^d, -R^e, -R^f, y -R^g;

40 cada R^o , R^p , y R^c es seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en R^d , R^e , R^f , y R^g , o R^p y R^c se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5-7 miembros o un heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 7 miembros, en el que el heterocicloalquilo de 5-7 miembros o el heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 7 miembros, respectivamente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, -CN, -OH, -NH₂, -OR^u, -SR^u, -NHR^u, -NR^uR^u, -R^x, y -R^y;

45 cada R^d es de forma independiente alquilo C₁-C₆, en el que el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^k, -SR^k, -OC(O)R^k, -

5 OC(S)R^k-C(O)R^k, -C(S)R^k, -C(O)OR^k, -C(S)OR^k, -S(O)R^k, -S(O)₂R^k, -C(O)NHR^k, -C(S)NHR^k, -C(O)N R^kR^k, -C(S)NR^kR^k, -S(O)₂NHR^k, -S(O)₂NR^kR^k, -C(NH)NHR^k, -C(NH)NR^mRⁿ, -NHC(O)R^k, -NHC(S)R^k, -NR^kC(O)R^k, -NR^kC(S)R^k, -NHS(O)₂R^k, -NR^kS(O)₂R^k, -NHC(O)NHR^k, -NHC(S)NHR^k, -NR^kC(O)NH₂, -NR^kC(S)NH₂, -NR^kC(O)NHR^k, -NR^kC(S)NHR^k, -NHC(O)NR^kR^k, -N HC(S)NR^kR^k, -NR^kC(O)NR^kR^k, -NR^kC(S)NR^kR^k, -NHS(O)₂NHR^k, -NR^kS(O)₂NH₂, -NR^kS(O)₂NHR^k, -NHS(O)₂NR^kR^k, -NR^kS(O)₂NR^kR^k, -NHR^k, -NR^kR^k, -R^j, y -R^l;

10 cada R^e es de forma independiente alqueno C₂-C₆, en el que el alqueno C₂-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -N HC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^k, -SR^k, -OC(O)R^k, -OC(S)R^k, -C(O)R^k, -C(S)R^k, -C(O)OR^k, -C(S)OR^k, -S(O)R^k, -S(O)₂R^k, -C(O)NHR^k, -C(S)NHR^k, -C(O)N R^kR^k, -C(S)NR^kR^k, -S(O)₂NHR^k, -S(O)₂NR^kR^k, -C(NH)NHR^k, -C(NH)NR^mRⁿ, -NHC(O)R^k, -NHC(S)R^k, -NR^kC(O)R^k, -NR^kC(S)R^k, -NHS(O)₂R^k, -NR^kS(O)₂R^k, -NHC(O)NHR^k, -NHC(S)NHR^k, -NR^kC(O)NH₂, -NR^kC(S)NH₂, -NR^kC(O)NHR^k, -NR^kC(S)NHR^k, -NHC(O)NR^kR^k, -N HC(S)NR^kR^k, -NR^kC(O)NR^kR^k, -NR^kC(S)NR^kR^k, -NHS(O)₂NHR^k, -NR^kS(O)₂NH₂, -NR^kS(O)₂NHR^k, -NHS(O)₂NR^kR^k, -NR^kS(O)₂NR^kR^k, -NHR^k, -NR^kR^k, -R^h, y -Rⁱ;

15 cada R^f es de forma independiente alqueno C₂-C₆, en el que el alqueno C₂-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -N HC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^k, -SR^k, -OC(O)R^k, -OC(S)R^k, -C(O)R^k, -C(S)R^k, -C(O)OR^k, -C(S)OR^k, -S(O)R^k, -S(O)₂R^k, -C(O)NHR^k, -C(S)NHR^k, -C(O)N R^kR^k, -C(S)NR^kR^k, -S(O)₂NHR^k, -S(O)₂NR^kR^k, -C(NH)NHR^k, -C(NH)NR^mRⁿ, -NHC(O)R^k, -NHC(S)R^k, -NR^kC(O)R^k, -NR^kC(S)R^k, -NHS(O)₂R^k, -NR^kS(O)₂R^k, -NHC(O)NHR^k, -NHC(S)NHR^k, -NR^kC(O)NH₂, -NR^kC(S)NH₂, -NR^kC(O)NHR^k, -NR^kC(S)NHR^k, -NHC(O)NR^kR^k, -N HC(S)NR^kR^k, -NR^kC(O)NR^kR^k, -NR^kC(S)NR^kR^k, -NHS(O)₂NHR^k, -NR^kS(O)₂NH₂, -NR^kS(O)₂NHR^k, -NHS(O)₂NR^kR^k, -NR^kS(O)₂NR^kR^k, -NHR^k, -NR^kR^k, -R^h, y -Rⁱ;

20 cada R^g es seleccionado forma independiente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, respectivamente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

25 halógeno, OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^k, -SR^k, -OC(O)R^k, -OC(S)R^k, -C(O)R^k, -C(S)R^k, -C(O)OR^k, -C(S)OR^k, -S(O)R^k, -S(O)₂R^k, -C(O)NHR^k, -C(S)NHR^k, -C(O)NR^kR^k, -C(S)NR^kR^k, -S(O)₂NHR^k, -S(O)₂NR^kR^k, -C(NH)NHR^k, -C(NH)NR^mRⁿ, -NHC(O)R^k, -NHC(S)R^k, -NR^kC(O)R^k, -NR^kC(S)R^k, -NHS(O)₂R^k, -NR^kS(O)₂R^k, -NHC(O)NHR^k, -NHC(S)NHR^k, -NR^kC(O)NH₂, -NR^kC(S)NH₂, -NR^kC(O)NHR^k, -NR^kC(S)NHR^k, -NHC(O)NR^kR^k, -N HC(S)NR^kR^k, -NR^kC(O)NR^kR^k, -NR^kC(S)NR^kR^k, -NHS(O)₂NHR^k, -NR^kS(O)₂NH₂, -NR^kS(O)₂NHR^k, -NHS(O)₂NR^kR^k, -NR^kS(O)₂NR^kR^k, -NHR^k, -NR^kR^k, -R^h, -Rⁱ, y -R^j;

35 R^k, R^m, y Rⁿ cada vez que aparecen son seleccionados de forma independiente del grupo que consiste R^h, Rⁱ, y R^j, o R^m y Rⁿ se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5-7 miembros o un heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 7 miembros, en el que el heterocicloalquilo de 5-7 miembros o el heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 7 miembros, respectivamente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, -CN, -OH, -NH₂, OR^u, -SR^u, -NHR^u, -NR^uR^u, -R^x, y -R^y;

cada R^h es de forma independiente alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

40 flúor, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -N HC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^f, -SR^f, -OC(O)R^f, -OC(S)R^f, -C(O)R^f, -C(S)R^f, -C(O)OR^f, -C(S)OR^f, -S(O)R^f, -S(O)₂R^f, -C(O)NHR^f, -C(S)NHR^f, -C(O)NR^fR^f, -C(S)NR^fR^f, -S(O)₂NHR^f, -S(O)₂NR^fR^f, -C(NH)NHR^f, -C(NH)NR^sR^t, -NHC(O)R^f, -NHC(S)R^f, -NR^fC(O)R^f, -NR^fC(S)R^f, -NHS(O)₂R^f, -NR^fS(O)₂R^f, -NHC(O)NHR^f, -NHC(S)NHR^f, -NR^fC(O)NH₂, -NR^fC(S)NH₂, -NR^fC(O)NHR^f, -NR^fC(S)NHR^f, -NHC(O)NR^fR^f, -NHC(S)NR^fR^f, -NR^fC(O)NR^fR^f, -NR^fC(S)NR^fR^f, -NHS(O)₂NHR^f, -NR^fS(O)₂NH₂, -NR^fS(O)₂NHR^f, -N HS(O)₂NR^fR^f, -NR^fS(O)₂NR^fR^f, -NHR^f, -NR^fR^f, -Rⁱ, y -R^j;

cada Rⁱ es seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en alqueno C₂-C₆ y alqueno C₂-C₆, en el que alqueno C₂-C₆ o alqueno C₁-C₆, respectivamente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

50 flúor, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -N HC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^f, -SR^f, -OC(O)R^f, -OC(S)R^f, -C(O)R^f, -C(S)R^f, -C(O)OR^f, -C(S)OR^f, -S(O)R^f, -S(O)₂R^f, -C(O)NHR^f, -C(S)NHR^f, -C(O)NR^fR^f, -C(S)NR^fR^f, -S(O)₂NHR^f, -S(O)₂NR^fR^f, -C(NH)NHR^f, -C(NH)NR^sR^t, -NHC(O)R^f, -NHC(S)R^f, -NR^fC(O)R^f, -NR^fC(S)R^f, -NHS(O)₂R^f, -NR^fS(O)₂R^f, -NHC(O)NHR^f, -NHC(S)NHR^f, -NR^fC(O)NH₂, -NR^fC(S)NH₂, -NR^fC(O)NHR^f, -NR^fC(S)NHR^f, -NHC(O)NR^fR^f, -NHC(S)NR^fR^f, -NR^fC(O)NR^fR^f, -NR^fC(S)NR^fR^f, -NHS(O)₂NHR^f, -NR^fS(O)₂NH₂, -NR^fS(O)₂NHR^f, -N HS(O)₂NR^fR^f, -NR^fS(O)₂NR^fR^f, -NH^f, -NR^fR^f, y -R^j;

55 cada R^j es seleccionado forma independiente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, respectivamente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^f, -SR^f, -OC(O)R^f, -OC(S)R^f, -C(O)R^f, -C(S)R^f, -C(O)OR^f, -C(S)OR^f, -S(O)R^f, -S(O)₂R^f, -C(O)NHR^f, -C(S)NHR^f, -C(O)NR^fR^f, -C(S)NR^fR^f, -S(O)₂NR^fR^f, -S(O)₂NR^fR^f, -C(NH)NHR^f, -C(NH)NR^fR^f, -NHC(O)R^f, -NHC(S)R^f, -NR^fC(O)R^f, -NR^fC(S)R^f, -NHS(O)₂R^f, -NR^fS(O)₂R^f, -NHC(O)NHR^f, -NHC(S)NHR^f, -NR^fC(O)NH₂, -NR^fC(S)NH₂, -NR^fC(O)NHR^f, -NR^fC(S)NHR^f, -NHC(O)NR^fR^f, -NHC(S)NR^fR^f, -NR^fC(O)NR^fR^f, -NR^fC(S)NR^fR^f, -NHS(O)₂NHR^f, -NR^fS(O)₂NH₂, -NR^fS(O)₂NHR^f, -NHS(O)₂NR^fR^f, -NR^fS(O)₂NR^fR^f, -NHR^f, -NR^fR^f, cicloalquilamino, y -R^x;

R^f, R^s, y R^t cada vez que aparecen son seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₃₋₆, alquino C₃₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; en el que alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -R^y, flúor, -OH, -NH₂, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con flúor, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, no obstante, cualquier sustitución del carbono del alquilo C₁₋₆ unido a cualquiera de O, S, o N de -OR^f, -SR^f, -C(O)OR^f, -C(S)OR^f, -C(O)NHR^f, -C(S)NHR^f, -C(O)NR^fR^f, -C(S)NR^fR^f, -S(O)₂NHR^f, -S(O)₂NR^fR^f, -C(NH)NHR^f, -NR^fC(O)R^f, -NR^fC(S)R^f, -NR^fS(O)₂R^f, -NHC(O)NHR^f, -NHC(S)NHR^f, -NR^fC(O)NH₂, -NR^fC(S)NH₂, -NR^fC(O)NHR^f, -NR^fC(S)NHR^f, -NHC(O)NR^fR^f, -NHC(S)NR^fR^f, -NR^fC(O)NR^fR^f, -NR^fC(S)NR^fR^f, -NHS(O)₂NHR^f, -NR^fS(O)₂NH₂, -NR^fS(O)₂NHR^f, -NHS(O)₂NR^fR^f, -NR^fS(O)₂NR^fR^f, -NHR^f, o -NR^fR^f se seleccione del grupo que consiste en flúor y -R^y; y en el que alqueno C₃₋₆ o alquino C₃₋₆, respectivamente, están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -R^y, flúor, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con flúor, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, y cicloalquilamino, con la condición de que, no obstante, cualquier sustitución del carbono del alqueno C₃₋₆ o alquino C₃₋₆ unido a cualquiera de O, S, o N,

de -OR^f, -SR^f, -C(O)OR^f, -C(S)OR^f, -C(O)NHR^f, -C(S)NHR^f, -C(O)NR^fR^f, -C(S)NR^fR^f, -S(O)₂NHR^f, -S(O)₂NR^fR^f, -C(NH)NHR^f, -NR^fC(O)R^f, -NR^fC(S)R^f, -NR^fS(O)₂R^f, -NHC(O)NHR^f, -NHC(S)NHR^f, -NR^fC(O)NH₂, -NR^fC(S)NH₂, -NR^fC(O)NHR^f, -NR^fC(S)NHR^f, -NHC(O)NR^fR^f, -NHC(S)NR^fR^f, -NR^fC(O)NR^fR^f, -NR^fC(S)NR^fR^f, -NHS(O)₂NHR^f, -NR^fS(O)₂NH₂, -NR^fS(O)₂NHR^f, -NHS(O)₂NR^fR^f, -NR^fS(O)₂NR^fR^f, -NHR^f, o -NR^fR^f se seleccione del grupo que consiste en flúor, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con flúor, y -R^y; y en el que cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, respectivamente, están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con flúor, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, y cicloalquilamino, o R^s y R^t se combinan con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5-7 miembros o heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 7 miembros, en el que el heterocicloalquilo de 5-7 miembros o heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 7 miembros, respectivamente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, -CN, -OH, -NH₂, OR^u, -SR^u, -NHR^u, -NR^uR^u, -R^x, y -R^y;

cada R^u se seleccione de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₃₋₆, alquino C₃₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -R^y, flúor, -OH, -NH₂, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con flúor, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, y cicloalquilamino, con la condición de que, no obstante, cualquier sustitución del carbono del C₁₋₆ unido al O de -OR^u, S de -SR^u, o N de -NHR^u sea flúor o -R^y; y en el que el alqueno C₃₋₆ o alquino C₃₋₆, respectivamente, estén opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -R^y, flúor, -OH, -NH₂, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con flúor, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino, con la condición de que, no obstante, cualquier sustitución del carbono del alqueno C₃₋₆ o alquino C₃₋₆ unido al O de -OR^u, al S de -SR^u, o al N de -NHR^u sea flúor, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con flúor, o -R^y;

y en el que el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, respectivamente, están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con flúor, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

cada R^x es seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -R^y, flúor, -OH, -NH₂, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con flúor, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino; y en el que alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆, respectivamente, están opcionalmente sustituidos con uno o

más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -R^y, flúor -OH, -NH₂, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con flúor, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

cada R^y es seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y

heteroarilo, en el que el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, respectivamente, están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con flúor, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ sustituido con flúor, alquiltio C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆ sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino y cicloalquilamino;

- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁹² es flúor y R⁹⁶ es flúor o cloro.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁹² es flúor y R⁹⁶ es hidrógeno.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁹² y R⁹⁶ son ambos flúor.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁹⁴ y R⁹⁵ son hidrógeno.