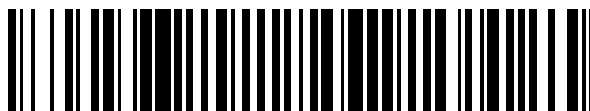


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 138**

51 Int. Cl.:

A61K 31/425 (2006.01)

C07D 277/44 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2005 E 09178829 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 2168578**

54 Título: **Inhibidores basados en tiazol de enzimas que usan ATP**

30 Prioridad:

13.08.2004 US 601266 P

10.09.2004 US 608834 P

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

17.04.2013

73 Titular/es:

**GENENTECH, INC. (100.0%)
1 DNA WAY
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080-4990, US**

72 Inventor/es:

**DICKSON JR, JOHN K.;
HODGE, CARL NICHOLAS;
MENDOZA, JOSE SERAFIN y
CHEN, KE**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 401 138 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores basados en tiazol de enzimas que usan ATP

- 5 **[0001]** Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de EE.UU. nº 60/608.834, presentada el 10 de septiembre, 2004; y de la solicitud de patente provisional de EE.UU. nº 60/601.266, presentada el 13 de agosto, 2004.
- 10 **[0002]** Las enzimas que usan ATP catalizan la transferencia de un grupo fosfato desde una molécula de trifosfato de adenosina (ATP) a una biomolécula tal como una proteína o un hidrato de carbono. Los ejemplos de enzimas que usan ATP incluyen, pero sin limitar, las sintetasas, ligasas y quinasas.
- 15 **[0003]** Las proteína quinasas abarcan una gran familia de enzimas funcional y estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una amplia variedad de procesos celulares, incluyendo la transducción de señales, metabolismo, transcripción, progreso del ciclo celular, reordenamiento citoesquelético y movimiento celular, apoptosis y diferenciación. En general, las proteína quinasas controlan la actividad de la proteína catalizando la adición de un grupo fosfato con carga negativa desde una molécula que contiene fosfato tal como el monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), difosfato de adenosina (ADP) y ATP, a otras proteínas. La fosforilación de proteínas a su vez puede modular o regular el funcionamiento de una proteína diana. Se sabe que la fosforilación de proteínas tiene una función en la comunicación intercelular durante el desarrollo, en respuestas fisiológicas y en la homeostasia, y en el funcionamiento de los sistemas nervioso e inmunitario.
- 20 **[0004]** Se sabe que la fosforilación no regulada de proteínas es una causa, o está asociada con la etiología de enfermedades mayores, tales como la enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, diabetes, obesidad, inflamación, cáncer y artritis reumatoide. La actividad de proteína quinasas desregulada y el exceso de expresión de proteína quinasas, se han implicado en la fisiopatología de una serie de trastornos humanos importantes. Además, las mutaciones genéticas en las proteína quinasas están implicadas en una serie de trastornos y muchas toxinas y patógenos ejercen sus efectos alterando la fosforilación de proteínas intracelulares.
- 25 **[0005]** Por lo tanto, las enzimas que usan ATP, tales como las proteína quinasas, representan una amplia clase de dianas farmacológicas de interés para el tratamiento de enfermedades humanas. Por lo tanto, la identificación y el desarrollo de compuestos que inhiban selectivamente el funcionamiento de las enzimas que usan ATP, tiene un interés considerable.
- 30 **[0006]** La AKT/proteína quinasas B (PKB) es una quinasa esencial en la ruta de la fosfatidilinositol 3'-OH quinasa (PI3K)/AKT que regula la supervivencia celular y la apoptosis, o muerte celular programada (Kauffmann-Zch y col., *Nature* 385:544-548 (1997); Hemmings, *Science*, 275:628-630 (1997); Dudek y col., *Science* 275:661-665 (1997)). La ruta de la PI3K/AKT es activada por numerosos factores, incluyendo factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas y el factor de crecimiento similar a insulina 1, y esta activación implica la inducción de la actividad de la PI3K para aumentar los niveles de su producto el (3,4,5)-trifosfato de fosfatidilinositol (PIP3) y el posterior reclutamiento de AKT a la membrana enriquecida con PIP3 por su dominio de homología Pleckstrin (PH) (Hemmings *Science*, 277:534 (1997)). La AKT posteriormente es activada por fosforilación, y los dos sitios reguladores son Thr308 y Ser473. El supresor tumoral PTEN es una proteína y lípido fosfatasa que regula de forma negativa la ruta de la PI3K/AKT eliminando el fosfato 3' del PIP3. Hay 3 isoformas de AKT, AKT1 (PKB alfa), AKT2 (PKB beta) y AKT3 (PKB gamma).
- 35 **[0007]** Numerosas líneas de pruebas han conectado la ruta de la PI3K/AKT con enfermedades humanas, en particular con el cáncer (Vivanco y Sawyers, *Nature Rev. Cancer* 2:489-501 (2002); Luo y col., *Cancer Cell* 4:257-262 (2003); Vivanco y Sawyer, 2002 *Nature Rev. Drug Disc.* 2, 489-501; Bellacosa y col., *Canc. Biol. Therapy*, 3, 268-275 (2004)). Las AKT son expresadas en exceso de una forma diferente en una serie de tumores humanos (Sun y col., *Am. J. Pathol.* 159:431-437 (2001); Yuan y col., *Oncogene* 19: 2324-2330 (2000); Nakatani y col., *J. Biol. Chem.* 274:21528-21532 (1999)) y se ha mostrado que la AKT1 y AKT2 son amplificadas en varios tipos de cáncer (Staal, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:5034-5037 (1987); Nichol森 y Anderson, *Cell. Signaling* 14,381-395 (2002)). Además, se ha demostrado que la activación de la AKT en cánceres humanos ocurre por otros medios, incluyendo la mutación del supresor tumoral PTEN (Di Cristofano y Pandolfi, *Cell* 100:387-390 (2000); Sun y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96:6199-6204 (1999)). Una consecuencia de la pérdida de PTEN es la hiperactivación de la AKT y la fosforilación de sustratos de AKT corriente abajo, incluyendo las proteínas BAD, FOXO y GSK3. Se ha mostrado que la eliminación de AKT1 invierte el fenotipo de crecimiento agresivo de embriocitoblastos de ratón con gen de PTEN inactivado (Stiles y col., *Mol. Cell. Biol.* 22:3842-3851 (2002)). Las mutaciones de pérdida de función en el gen de PTEN son muy comunes en los glioblastomas esporádicos, melanoma, cánceres de próstata y carcinomas endometriales, y un porcentaje significativo de tumores de mama, cánceres de pulmón y linfomas tienen mutaciones de PTEN (Cantley y Neel, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 4240-4245 (1999); Luo y col. *Cancer Cell*, 4, 257-262
- 40
45
50
55
60

(2003)). Las mutaciones de PIK3CA que codifica la subunidad catalítica p110 α de PI3K de clase 1A, producen la activación de mutaciones de PI3K (Samuels y col., *Cancer Cell* 7:561-573 (2005)). Parece que la PIK3CA es uno de los oncogenes más mutado, con mutaciones somáticas observadas en tumores colorrectales, gástricos, de mama y algunos de cerebro (Samuels y col., *Cancer Cell* 7:561-573 (2005) y referencias citadas en el mismo). Juntos, estos datos indican que las AKT tienen una función principal en la biología del tumor y que las 3 isoformas de AKT pueden servir para diferentes funciones; por lo tanto, la inhibición selectiva de una o más isoenzimas de AKT pueden ser un planteamiento productivo para tratamientos terapéuticos del cáncer.

[0008] El bloqueo de la ruta de PI3K/AKT podría inhibir la proliferación de células tumorales y sensibilizarlas hacia la apoptosis. La resistencia de muchos tipos de cáncer a las quimioterapias convencionales es un factor principal que obstaculiza el éxito del tratamiento del cáncer, y se está estudiando dirigirse a la ruta de PI3K/AKT para la inhibición, como una estrategia para superar la resistencia quimioterapéutica (McCormick, *Nature*, 428,267-269 (2004); Bellacosa y col., *Canc. Biol. Therapy*, 3, 268-275 (2004); West y col., *Drug Resistance Update* 5, 234-248 (2002); Bianco y col., *Oncogene* 22, 2812-2822 (2003)). Por lo tanto, los tratamientos terapéuticos dirigidos convencionales y antiproliferativos citotóxicos y antiangiogénicos dirigidos, complementarían el mecanismo proapoptótico de un inhibidor de AKT.

[0009] Se ha asociado una serie de cánceres con la activación de la ruta de PI3K/AKT, incluyendo, pero sin limitar, glioblastoma, cáncer de ovario, mama, endometrio, carcinoma hepatocelular, melanoma, de tracto digestivo, pulmón, carcinoma de células renales, tiroides, linfoma, próstata y pancreático (Vivanco y Sawyer, *Nature Rev. Drug Disc.*, 2, 489-501 (2002); Graff, *Expert Opin. Ther. Targets*, 6, 103-113 (2002); Bondar y col., *Mol. Canc. Therapies* 1, 989-997 (2002)).

[0010] La activación inadecuada de la ruta de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)/AKT también se ha asociado con el desarrollo de enfermedades tales como la diabetes y la autoinmunidad.

[0011] La ruta de la PI3K/AKT también funciona en el crecimiento y la supervivencia de tejidos normales y se puede regular durante la fisiología normal para controlar la función celular y tisular. Por lo tanto, la proliferación y supervivencia indeseables de células y tejidos normales pueden dar como resultado una serie de trastornos, tales como trastornos de células inmunitarias asociadas con la expansión prolongada y supervivencia de poblaciones celulares que conducen a una respuesta inmunitaria prolongada o una regulación por incremento. Por ejemplo, la respuesta de linfocitos T y B a antígenos cognados o factores de crecimiento tales como la IL-2, activa la ruta de la PI3K/AKT y es responsable de mantener la supervivencia de los clones de linfocitos específicos para el antígeno durante la respuesta inmunitaria. En afecciones en las que los linfocitos y otras células inmunitarias están respondiendo a los propios antígenos o a extraños inadecuados, o en las que otras anomalías conducen a la activación prolongada, la ruta de la PI3K/AKT contribuye a una señal de supervivencia importante que previene el mecanismo normal por el que la respuesta inmunitaria termina por apoptosis de la población celular activada. Hay una cantidad considerable de pruebas que demuestran la expansión de las poblaciones de linfocitos que responden a los propios antígenos en afecciones autoinmunitarias tales como la esclerosis múltiple y la artritis. La expansión de poblaciones de linfocitos que responden de forma inadecuada a antígenos extraños es una característica de otro conjunto de afecciones tales como la respuesta alérgica y el asma.

[0012] Otros ejemplos de expansión, crecimiento, proliferación, hiperplasia y supervivencia inadecuados de las células normales, en los que la ruta de la PI3K/AKT puede tener una función importante incluyen, pero sin limitar, la aterosclerosis, miopatía cardíaca y glomerulonefritis.

[0013] Además de la función en el crecimiento y supervivencia celulares, la ruta de la PI3K/AKT funciona en el control del metabolismo de la glucosa por la insulina. Como consecuencia, los moduladores de la actividad de la PI3K/AKT también pueden ser útiles en enfermedades en las que hay una disfunción del metabolismo de la glucosa y almacenamiento de energía tales como la diabetes, enfermedad metabólica y obesidad.

[0014] El AKT fue identificado por primera vez como un oncogén vírico (Bellacosa y col. 1991 *Science* 254, 274-277). Una serie de estudios han demostrado la función de la ruta de la PI3K/AKT en el ciclo de vida de numerosos virus. Se ha mostrado que algunas proteínas víricas activan la ruta de la PI3K/AKT, proporcionando así un entorno favorable para la replicación vírica. Estas incluyen la proteína Tat del VIH (Borgatti y col. 1997, *Eur. J. Immunol.* 27, 2805-2811), proteína X del virus de la hepatitis B (Lee y col. 2001 *J. Biol. Chem.* 276,16969-16977), NS5A del virus de la hepatitis C (He y col. 2002 *J. Virol.* 76,9207-9217), citomegalovirus humano (Johnson y col. 2001 *J. Virol.* 75, 6022-6032), y virus de Epstein-Barr (Moody y col. 2005 *J. Virol.* 79,5499-5506).

[0015] Por lo tanto, las enzimas que usan ATP, tales como las proteína quinasas, representan una amplia clase de dianas farmacológicas de interés en el tratamiento de enfermedades humanas. La identificación y el desarrollo de compuestos que inhiban selectivamente el funcionamiento de las enzimas que usan ATP tiene, por lo tanto, un

interés considerable.

[0016] Se proporciona al menos una entidad química elegida de los compuestos de fórmula I como se definen en la reivindicación 1.

[0017] El documento WO 2004/041813 describe diferentes derivados de tiazol y tiofeno sustituidos que son útiles como inhibidores de proteína quinasas. El documento JP 2002 053566 describe otros inhibidores de proteína quinasas que incorporan una unidad de tiazol sustituida, y el uso de estos en aplicaciones terapéuticas/profilácticas contra enfermedades mediadas por proteína quinasas.

[0018] También se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química de la presente descripción

[0019] También se proporciona una formulación farmacéutica empaquetada que comprende una composición farmacéutica que comprende al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química de la presente descripción; e instrucciones para usar la composición para tratar un mamífero.

[0020] También se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química de la presente descripción para usar en el tratamiento de al menos una enfermedad en un paciente que necesite dicho tratamiento.

[0021] Se exponen realizaciones adicionales de la invención en la siguiente descripción, o se pueden aprender por la práctica de la invención.

[0022] Salvo que se indique otra cosa, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción y similares, usados en la memoria descriptiva y reivindicaciones debe entenderse que están modificadas en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, salvo que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la siguiente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de la desviación típica encontrada en sus respectivas mediciones de ensayo. Finalmente, y no en un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico expuesto en las reivindicaciones debe al menos interpretarse a la luz del número de dígitos significativos referidos y aplicando las técnicas de redondeo ordinarias.

[0023] "Acilo" se refiere a un radical -C(O)R, en el que R es hidrógeno, grupo alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo y bencilcarbonilo.

[0024] "Alcanilo" se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena ramificada, lineal o cíclico, obtenido por eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano original. Los grupos alcanilo típicos incluyen metanilo; etanilo; propanilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo; y butanilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (*sec*-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (*t*-butilo), y ciclobutan-1-ilo.

[0025] "Alquenilo" se refiere a un grupo alquilo insaturado de cadena ramificada, lineal o cíclico, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, obtenido por eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alqueno original. El grupo puede tener la conformación *cis* o *trans* alrededor del o de los dobles enlaces. Los grupos alquenilo típicos incluyen, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; y butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, y ciclobuta-1,3-dien-1-ilo. En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono y en otras realizaciones, de 2 a 6 átomos de carbono.

[0026] "Alcoxi" se refiere a un radical -OR en el que R representa un grupo alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido, o heteroarilo sustituido como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y ciclohexiloxi.

[0027] "Alcoxycarbonilo" se refiere a un radical -C(O)-alcoxi en el que alcoxi es como se define en el presente documento.

[0028] "Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente saturado o insaturado, de cadena ramificada,

lineal o cíclica, obtenido por eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano, alqueno o alquino original. Los grupos alquilo típicos incluyen metilo; etilos tales como etanilo, etenilo, etinilo; propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclo-propan-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo; y butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, cictobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, y but-3-in-1-ilo.

[0029] El término "alquilo" se pretende que incluya específicamente grupos que tienen cualquier grado o nivel de saturación, es decir, grupos que tienen exclusivamente enlaces sencillos carbono-carbono, grupos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono, grupos que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono y grupos que tienen mezclas de enlaces carbono-carbono sencillos, dobles y triples. Cuando se quiere indicar un nivel de saturación específico, se usan las expresiones "alcanilo," "alquenoilo," y "alquinilo". En algunas realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono. En otras realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono, y se denomina un grupo alquilo inferior.

[0030] La expresión "amino sustituido" se refiere al grupo -NHR^d o $\text{-NR}^d\text{R}^d$ en los que cada R^d se elige independientemente de: alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, alcoxicarbonilo y sulfonilo. Los ejemplos representativos incluyen dimetilamino, metiletilamino, di-(1-metiletil)amino, (ciclohexil)(metil)amino, (ciclohexil)(etil)amino, y (ciclohexil)(propil)amino.

[0031] "Sulfonilo" se refiere a un radical $\text{-S(O)}_2\text{R}$ en el que R es un grupo alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo y butilsulfonilo.

[0032] "Sulfinilo" se refiere a un radical -S(O)R en el que R es un grupo alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo y butilsulfinilo.

[0033] "Sulfanilo" se refiere a un radical -SR en el que R es un grupo alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen metiltio, etiltio, propiltio y butiltio.

[0034] "Alquinilo" se refiere a un grupo alquilo insaturado, de cadena ramificada, lineal o cíclica, que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, obtenido por eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alquino original. Los grupos alquinilo típicos incluyen etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo; y butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo y but-3-in-1-ilo. En algunas realizaciones, un grupo alquinilo comprende de 2 a 20 átomos de carbono y en otras realizaciones, de 3 a 6 átomos de carbono.

[0035] "Amino" se refiere a un radical -NH_2 .

[0036] "Aminocarbonilo" se refiere a un grupo $\text{-C(O)NRR}'$ en el que R y R' se eligen independientemente de hidrógeno, grupo alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, como se definen en el presente documento, u opcionalmente R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos R y R' forman uno o más anillos heterocíclicos o heterocíclicos sustituidos.

[0037] "Ariilo" abarca:

anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo benceno;

sistemas de anillos bicíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano y tetralina; y

sistemas de anillos tricíclicos, en los que la menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo fluoreno.

Por ejemplo, arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros condensados con un anillo de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 o más heteroátomos elegidos de N, O y S. Para dichos sistemas de anillos bicíclicos en los que solo uno de los anillos es un anillo aromático carbocíclico, el punto de unión puede estar en el anillo aromático carbocíclico o en el anillo de heterocicloalquilo. Los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos del anillo se denominan radicales fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de radicales hidrocarbonados policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo", por eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con

la valencia libre se nombran añadiendo "-ideno" al nombre del correspondiente radical univalente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Sin embargo, arilo no abarca o no solapa de ninguna forma con heteroarilo, definido por separado a continuación. Por lo tanto, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos están condensados con un anillo aromático heterocicloalquilo, el sistema de anillos resultantes es heteroarilo, no arilo, como se define en el presente documento.

[0038] "Arilalquilo" o "aralquilo" se refieren a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se sustituye por un grupo arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, y 2-naftofeniletan-1-ilo. Cuando se quieren indicar restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura arilalcanilo, arilalquenilo y/o arilalquinilo. En algunas realizaciones, un grupo arilalquilo puede ser arilalquilo (C_{6-30}), p. ej., el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo puede ser (C_{1-10}) y el resto arilo puede ser (C_{6-20}).

[0039] "Ariloxicarbonilo" se refiere a un radical $-C(O)-O-R$ en el que R se elige de arilo y arilo sustituido como se define en el presente documento.

[0040] "Carbonilo" se refiere al radical $-C(O)$.

[0041] "Carboxi" se refiere al radical $-C(O)OH$.

[0042] "Escindir" se refiere a la rotura de enlaces químicos y no está limitado a reacciones o mecanismos químicos o enzimáticos salvo que el contexto lo indique claramente.

[0043] Cuando la estructura química y el nombre químico estén en conflicto, la estructura química es la determinante de la identidad del compuesto. Las entidades químicas de la presente descripción pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y por lo tanto pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereoisómeros. Por consiguiente, cualquier estructura química dentro del alcance de la memoria descriptiva representada, toda o en parte, con una configuración relativa, abarca todos los enantiómeros y diastereoisómeros de los compuestos ilustrados incluyendo la forma de estereoisómero puro (p. ej., forma geométrica pura, enantiómera pura o diastereoisómera pura) y mezclas de enantiómeros y estereoisómeros. Las mezclas de enantiómeros y estereoisómeros puros se pueden resolver en los enantiómeros o estereoisómeros componentes usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral bien conocidas por el experto en la materia.

[0044] Los compuestos de fórmula I incluyen isómeros ópticos de los compuestos de fórmula I, racematos y otras mezclas de los mismos. En esas situaciones, los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, es decir, las formas ópticamente activas, se pueden obtener por síntesis asimétrica o por resolución de racematos. La resolución de racematos se puede llevar a cabo, por ejemplo, por procedimientos convencionales tales como la cristalización en presencia de un agente de resolución, o la cromatografía usando, por ejemplo una columna de cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) quiral. Además, los compuestos de fórmula I incluyen formas Z y E (o formas *cis* y *trans*) de compuestos con dobles enlaces. Cuando los compuestos de fórmula I existen en diferentes formas tautómeras, las entidades químicas de la presente descripción incluyen todas las formas tautómeras del compuesto.

[0045] Las entidades químicas de la presente descripción incluyen compuestos de fórmula I y todas sus formas farmacéuticamente aceptables. Las formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos citados en el presente documento, incluyen sales, solvatos, formas cristalinas (incluyendo polimorfos y clatratos), quelatos, complejos no covalentes, profármacos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento están en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, las expresiones "entidad química" y "entidades químicas" también abarcan sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos farmacéuticamente aceptables, y mezclas.

[0046] El término "quelato" se refiere a la entidad química formada por la coordinación de un compuesto con un ion metálico en dos (o más) puntos.

[0047] La expresión "complejo no covalente" se refiere a la entidad química formada por la interacción de un compuesto y otra molécula, en la que no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la formación de complejo se puede producir por interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas (llamadas también enlace iónico).

[0048] El término "solvato" se refiere al compuesto formado por la interacción de un disolvente y un compuesto. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables tales como hidratos, incluyendo monohidratos y hemihidratos.

[0049] "Enlace" se refiere a una unión covalente entre dos átomos.

[0050] "Ciano" se refiere al radical -CN.

5 **[0051]** "Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o insaturado (aunque no aromático). Cuando se quiere indicar un nivel de saturación específico, se usa la nomenclatura "cicloalcanilo" o "cicloalquenilo". Los grupos cicloalquilo típicos incluyen grupos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo puede ser cicloalquilo C₃₋₁₀, tal como por ejemplo cicloalquilo C₃₋₆.

10 **[0052]** "Enfermedad" se refiere a cualquier enfermedad, trastorno, afección, síntoma o señal.

[0053] "Enzima" se refiere a cualquier sustancia macromolecular natural o sintética compuesta totalmente o en gran parte de proteína, que cataliza, de forma más o menos específica, una o más reacciones bioquímicas. Las sustancias sobre las que actúa la enzima se denominan "sustratos", para las que la enzima tiene una unión específica o "sitio activo" o "dominio catalítico". Las enzimas también pueden actuar en estructuras macromoleculares tales como las fibras musculares.

15 **[0054]** "Liberación prolongada" se refiere a formas farmacéuticas que proporcionan la liberación retardada, lenta, a lo largo del tiempo, continua, discontinua o sostenida, de las entidades químicas de la presente descripción.

20 **[0055]** "Halógeno" o "halogeno-" se refiere a un grupo flúor, cloro, bromo o yodo.

[0056] "Heteroarilo" abarca:

25 anillos monocíclicos, aromáticos, de 5 a 7 miembros, que contienen, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunas realizaciones de 1 a 3 heteroátomos elegidos de N, O y S, siendo el resto de los átomos del anillo carbono; y anillos de heterocicloalquilo bicíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunas realizaciones de 1 a 3 heteroátomos elegidos de N, O y S, siendo el resto de los átomos del anillo carbono y en los que al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático.

30 **[0057]** Por ejemplo, heteroarilo incluye un anillo aromático de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, condensado con un anillo de cicloalquilo de 5 a 7 miembros. Para dichos sistemas de anillos de heteroarilo bicíclicos condensados, en los que solo uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede estar en el anillo heteroaromático o en el anillo de cicloalquilo. Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo es superior a 1, esos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es superior a 2. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es superior a 1. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen (numerados desde la posición de unión asignada con prioridad 1), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-pirazinilo, 3,4-pirazinilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 2,3-pirazinilo, 2,4-imidazolinilo, isoxazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tiadiazolinilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzoimidazolinilo, indolinilo, piridizínilo, triazolilo, quinolinilo, pirazolilo, y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina. Los radicales bivalentes obtenidos a partir de radicales heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" por eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre, se nombran añadiendo "-ideno" al nombre del correspondiente radical univalente, p. ej., un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. Heteroarilo no abarca ni se solapa con arilo como se ha definido antes. En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo pueden ser los obtenidos a partir de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol, pirazina, benzotiazol, isoxazol, tiadiazol, y tiazol.

35 **[0058]** "Heteroarilalquilo" o "heteroaralquilo" se refieren a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp³, se sustituye por un grupo heteroarilo. Cuando se quieren indicar restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura heteroarilalcanilo, heteroarilalquenilo, y/o heteroarilalquinilo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilalquilo puede ser un heteroarilalquilo de 6 a 30 miembros, p. ej., el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo puede ser de 1 a 10 miembros y el resto heteroarilo puede ser un heteroarilo de 5 a 20 miembros.

50 **[0059]** Por "heterocicloalquilo" se entiende un solo anillo alifático, normalmente con 3 a 7 átomos en el anillo, que contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo (numerados desde la posición de unión asignada con prioridad 1), 2-pirrolinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo y 2,5-piperzinilo. También están contemplados los grupos morfolinilo, incluyendo 2-morfolinilo y 3-morfolinilo (numerados de forma que se asigna la prioridad 1 al oxígeno). Heterocicloalquilo sustituido también incluye sistemas de anillo sustituidos con uno o más sustituyentes oxo (=O) u óxido (-O-), tales como N-óxido de piperidinilo, N-óxido de

morfolinilo, 1-oxo-1-tio-morfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

[0060] "Grupo saliente" se refiere a un átomo o un grupo que puede ser desplazado por un nucleófilo e incluye halógeno tal como cloro, bromo, flúor y yodo, alcóxicarbonilo (p. ej., acetoxi), arilóxicarbonilo, mesiloxi, tosiloxi, trifluorometanosulfoniloxi, ariloxi (p. ej., 2,4-dinitrofenoxi), metoxi, y N,O-dimetilhidroxilamino.

[0061] "Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia descrito a continuación puede ocurrir pero no es necesario que ocurra, y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia ocurre y casos en los que el suceso no ocurre.

[0062] "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a aprobado o aprobable por una agencia reguladora del gobierno federal o nacional o listado en la Farmacopea de EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales y más en particular en seres humanos.

[0063] "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que tiene la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroietanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 4-clorobenzenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butílico, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, o ácido esteárico, o ácido mucónico; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original es sustituido por un ion metálico, p. ej., un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo, o un ion aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina o dicitlohexilamina.

[0064] "Excipiente, vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente, vehículo o adyuvante que se puede administrar a un sujeto junto con al menos una entidad química de la presente descripción, y que no destruye sus actividad farmacológica y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para suministrar una cantidad terapéutica del compuesto.

[0065] "Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el cual se administra al menos una entidad química de la presente descripción.

[0066] "Profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto terapéuticamente eficaz que requiere una transformación en el cuerpo para producir el compuesto terapéuticamente eficaz. Los profármacos pueden ser farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el compuesto original.

[0067] "Prorresto" se refiere a una forma de grupo protector que cuando se usa para enmascarar un grupo funcional en una molécula de fármaco convierte el fármaco en un profármaco. Por ejemplo, el prorresto puede estar unido al fármaco por un enlace o enlaces que son escindidos por medios enzimáticos o no enzimáticos, in vivo.

[0068] "Grupo protector" se refiere a una agrupación de átomos que cuando están unidos a un grupo reactivo en una molécula enmascaran, reducen o previenen esta reactividad. Se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores en Green y col., "Protective Groups in Organic Chemistry," (Wiley, 2ª ed. 1991) y Harrison y col., "Compendium of Synthetic Organic Methods," Vols. 1-8 (John Wiley y Sons, 1971-1996). Los grupos protectores de amino representativos incluyen grupos formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxycarbonilo ("CBZ"), terc-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("SES"), tritilo y tritilo sustituido, aliloxycarbonilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo ("Fmoc"), y nitro-veratriloxy-carbonilo ("NVOC"). Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen aquellos en los que el grupo hidroxilo está acilado o alquilado tales como éteres de bencilo y tritilo, así como éteres de alquilo, éteres de tetrahidropirano, éteres de trialkilsililo y éteres de alilo.

[0069] "Proteína quinasa", "quinasa" y "proteína quinasa humana" se refieren a cualquier enzima que fosforile uno o más grupos hidroxilo o fenólico en proteínas, siendo el ATP el donador del grupo fosforilo.

[0070] "Estereoisómero" se refiere a un isómero que difiere en la disposición espacial de los átomos constituyentes. Los estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí y ópticamente activos, se denominan "enantiómeros", y los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí, se denomina "diastereoisómeros".

[0071] "Sujeto" incluye mamíferos, tales como seres humanos. Los términos "humano" y "sujeto" se usan de forma

intercambiable en el presente documento.

[0072] "Sustituido" se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituye cada uno independientemente por el o los mismos o diferentes sustituyentes. Los sustituyentes típicos incluyen, -X, -R³³, -O⁻, =O, -OR³³, -SR³³, -S⁻, =S, -NR³³R³⁴, =NR³³, -CX₃, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OH, -S(O)₂R³³, -OS(O)₂O⁻, -OS(O)₂R³³, -P(O)(O⁻)₂, -P(O)(OR³³)(O⁻), -OP(O)(OR³³)(OR³⁴), -C(O)R³³, -C(S)R³³, -C(O)OR³³, -C(O)NR³³R³⁴, -C(O)O⁻, -C(S)OR³³, -NR³⁵C(O)NR³³R³⁴, -NR³⁵C(S)NR³³R³⁴, -NR³⁵C(NR³³)NR³³R³⁴, -C(NR³³)NR³³R³⁴, -S(O)₂NR³³R³⁴, -NR³¹S(O)₂R³³, -NR³⁵C(O)R³³, y -S(O)R³³, en los que cada X es independientemente un halógeno, cada R³³ y R³⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -NR³⁵R³⁶, -C(O)R³⁵ o -S(O)₂R³⁵, u opcionalmente R³³ y R³⁴ junto con el átomo al que R³³ y R³⁴ están unidos forman uno o más anillos de cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y R³⁵ y R³⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, u opcionalmente R³⁵ y R³⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos R³⁵ y R³⁶ forman uno o más anillos de cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. En algunas realizaciones, una amina terciaria o nitrógeno aromático puede estar sustituido con uno o más átomos de oxígeno para formar el correspondiente óxido de nitrógeno.

[0073] En algunas realizaciones, el arilo sustituido y heteroarilo sustituido incluyen uno o más de los siguientes grupos sustituyentes: F, Cl, Br, alquilo C₁₋₃, alquilo sustituido, alcoxi C₁₋₃, -S(O)₂NR³³R³⁴, -NR³³R³⁴, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NR³⁵S(O)₂R³³, -NR³⁵C(O)R³³, arilo C₅₋₁₀, arilo C₅₋₁₀ sustituido, heteroarilo C₅₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀ sustituido, -C(O)OR³³, -NO₂, -C(O)R³³, -C(O)NR³³R³⁴, -OCHF₂, acilo C₁₋₃, -SR³³, -S(O)₂OH, -S(O)₂R³³, -S(O)R³³, -C(S)R³³, -C(O)O⁻, -C(S)OR³³, -NR³⁵C(O)NR³³R³⁴, NR³⁵C(S)NR³³R³⁴, y -C(NR³⁵)NR³³R³⁴, cicloalquilo C₃₋₈, y cicloalquilo C₃₋₈ sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₈, y heterocicloalquilo C₃₋₈ sustituido, como se definen en el presente documento.

[0074] En algunas realizaciones, el arilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido incluyen uno o más de los siguientes grupos sustituyentes: F, Cl, Br, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, -S(O)₂NR³³R³⁴, -NR³³R³⁴, -CF₃, -OCF₃, CN, -NR³⁵S(O)₂R³³, -NR³⁵C(O)R³³, arilo C₅₋₁₀, alquilo sustituido, arilo C₅₋₁₀ sustituido, heteroarilo C₅₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀ sustituido, -C(O)OR³³, -NO₂, -C(O)R³³, -C(O)NR³³R³⁴, -OCHF₂, acilo C₁₋₃, -SR³³, -S(O)₂OH, -S(O)₂R³³, -S(O)R³³, -C(S)R³³, -C(O)O⁻, -C(S)OR³³, -NR³⁵C(O)NR³³R³⁴, -NR³⁵C(S)NR³³R³⁴, y -C(NR³⁵)NR³³R³⁴, cicloalquilo C₃₋₈, y cicloalquilo C₃₋₈ sustituido, como se definen en el presente documento.

[0075] En algunas realizaciones, el alquilo sustituido incluye uno o más de los siguientes grupos sustituyentes: alcoxi C₁₋₃, -NR³³R³⁴, heteroarilo C₅₋₁₀ sustituido, -SR³³, alcoxi C₁₋₃, -S(O)₂NR³³R³⁴, CN, F, Cl, -CF₃, -OCF₃, -NR³⁵S(O)₂R³³, -NR³⁵C(O)R³³, arilo C₅₋₁₀, arilo C₅₋₁₀ sustituido, heteroarilo C₅₋₁₀, heteroarilo sustituido C₅₋₁₀, -C(O)OR³³, -NO₂, -C(O)R³³, -C(O)NR³³R³⁴, -OCHF₂, acilo C₁₋₃, -S(O)₂OH, -S(O)₂R³³, -S(O)R³³, -C(S)R, -C(O)O⁻, -C(S)OR³³, -NR³⁵C(O)NR³³R³⁴, -NR³⁵C(S)NR³³R³⁴, y -C(NR³⁵)NR³³R³⁴, cicloalquilo C₃₋₈, y cicloalquilo sustituido C₃₋₈, como se definen en el presente documento.

[0076] En algunas realizaciones, el alqueno sustituido incluye uno o más de los siguientes grupos sustituyentes: alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido, arilo C₅₋₁₀, arilo C₅₋₁₀ sustituido, heteroarilo C₅₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀ sustituido, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido, cicloheteroalquilalquilo, y cicloheteroalquilalquilo sustituido, como se definen en el presente documento.

[0077] "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, es suficiente para influir en dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno y/o síntoma. La "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar dependiendo del compuesto, el trastorno, enfermedad y/o síntomas de la enfermedad o trastorno, gravedad de la enfermedad, trastorno y/o síntomas de la enfermedad o trastorno, la edad del sujeto que se va a tratar, y/o el peso del sujeto que se va a tratar. Una cantidad adecuada en cualquier caso dado puede ser rápidamente evidente para los expertos en la materia o se puede determinar por experimentación rutinaria.

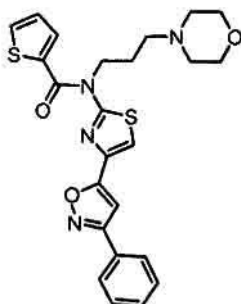
[0078] "Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere a detener o mejorar una enfermedad, trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, reducir el riesgo de adquirir una enfermedad, trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, reducir el desarrollo de una enfermedad, trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno. "Tratar" o "tratamiento" también se refieren a inhibir la enfermedad o trastorno, sea físicamente (p. ej., estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (p. ej., estabilización de un parámetro físico), o ambos, e inhibir al menos un parámetro físico que puede no ser discernible para el sujeto. Además, "tratar" o "tratamiento" se refieren a retrasar el inicio de una enfermedad o trastorno o al menos síntomas de los mismos en

un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto a una enfermedad o trastorno, incluso cuando el sujeto no haya experimentado o presentado todavía síntomas de la enfermedad o trastorno.

5 **[0079]** Ahora se hará referencia en detalle a realizaciones de la presente descripción. Aunque se describirán algunas realizaciones de la presente descripción, se entenderá que no se pretenden limitar las realizaciones de la presente descripción a las realizaciones descritas. Al contrario, se pretende que la referencia a las realizaciones de la presente descripción cubra las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan incluirse en el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

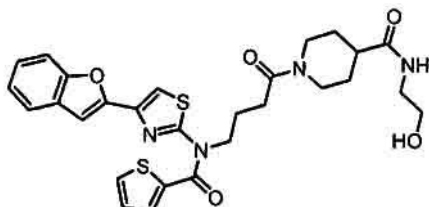
10 **[0080]** En esta memoria descriptiva y reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen la referencia plural salvo que el contexto dicte claramente otra cosa.

15 **[0081]** Los compuestos de la presente invención se pueden nombrar y numerar (p. ej., usando ChemDraw Ultra 9.0 algoritmo Struct=Name) de la forma descrita a continuación. Por ejemplo, el compuesto:



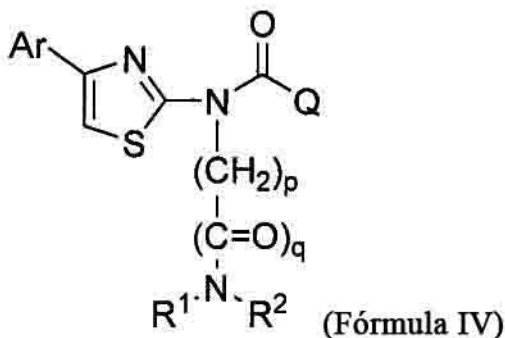
se puede nombrar N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida.

20 **[0082]** Igualmente, el compuesto:



25 se puede nombrar 1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoyl)-N-(2-hidroxiethyl)piperidina-3-carboxamida.

[0083] Se proporciona al menos una entidad química elegida de compuestos de fórmula IV:



30 y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos, en los que

Ar se selecciona de heteroarilo y heteroarilo sustituido;

Q se selecciona de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; y

5 R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, o R¹ y R² junto con el nitrógeno al que R¹ y R² están unidos, forman un anillo elegido de cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

10 p se elige de 2, 3, 4 y 5; y

q se elige de 0 y 1, con las condiciones reivindicadas.

15 **[0084]** En algunas realizaciones, Ar se elige de benzo[b]tiofen-3-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo sustituido, piridin-2-ilo, piridin-2-ilo sustituido, piridin-3-ilo, piridin-3-ilo sustituido, piridin-4-ilo, piridin-4-ilo sustituido, tiofen-2-ilo, tiofen-2-ilo sustituido, tiofen-3-ilo, tiofen-3-ilo sustituido, 4-isoxazolilo, 4-isoxazolilo sustituido, 5-isoxazolilo, 5-isoxazolilo sustituido, 3-pirazolilo, 3-pirazolilo sustituido, 4-pirazolilo, 4-pirazolilo sustituido, naftalen-2-ilo, naftalen-2-ilo sustituido, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo sustituido, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilo sustituido, benzotiazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo sustituido, benzofuran-2-ilo, y benzofuran-2-ilo sustituido.

20 **[0085]** En algunas realizaciones, Ar se elige de 4-isoxazolilo, 4-isoxazolilo sustituido, 5-isoxazolilo, 5-isoxazolilo sustituido, 3-pirazolilo, 3-pirazolilo sustituido, 4-pirazolilo, 4-pirazolilo sustituido, benzofuran-2-ilo, y benzofuran-2-ilo sustituido.

25 **[0086]** En algunas realizaciones, cuando Ar es un radical sustituido (por ejemplo, 4-isoxazolilo sustituido, 5-isoxazolilo sustituido, benzofuran-2-ilo sustituido o piridin-2-ilo sustituido, 3-pirazolilo sustituido, o 4-pirazolilo sustituido), el radical está sustituido con al menos un sustituyente, tal como 1, 2 ó 3 sustituyentes, independientemente elegidos de halógeno, -CN, -OH, -COOH, -NO₂, alcoxi C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈ sustituido, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido, arilo C₅₋₁₀, arilo C₅₋₁₀ sustituido, cicloalquilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₅₋₁₀ sustituido, sulfanilo C₁₋₈, sulfanilo C₁₋₈ sustituido, sulfinilo C₁₋₈, sulfinilo C₁₋₈ sustituido, amino sustituido, aminocarbonilo C₁₋₈, aminocarbonilo C₁₋₈ sustituido, alquilcarbonilamino C₁₋₈, alquilcarbonilamino C₁₋₈ sustituido, sulfonilo C₁₋₈, sulfonilo C₁₋₈ sustituido, alquilcarbonilo C₁₋₈, alquilcarbonilo sustituido C₁₋₈, heteroarilo C₅₋₁₀, cicloheteroalquilo C₅₋₁₀, y alcocarbonilo C₁₋₈.

30 **[0087]** En algunas realizaciones, cuando Ar es un radical sustituido (por ejemplo, 4-isoxazolilo sustituido, 5-isoxazolilo sustituido, 3-pirazolilo sustituido, 4-pirazolilo sustituido, benzofuran-2-ilo sustituido, o piridin-2-ilo sustituido), el radical está sustituido con al menos un sustituyente, tal como 1, 2 ó 3 sustituyentes, independientemente elegidos de metoxi, Cl, F, Br, nitro, metilo, pentilo, ciano, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, dietilamino, fenilo, fenilo sustituido, morfolin-4-ilo, metanosulfonilo, y -CO-O-CH₃.

35 **[0088]** En algunas realizaciones, Q se elige de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido.

40 **[0089]** En algunas realizaciones, Q se elige de cicloalquilo monocíclico, cicloalquilo monocíclico sustituido, arilo monocíclico, arilo monocíclico sustituido, heteroarilo y heteroarilo monocíclico sustituido.

45 **[0090]** En algunas realizaciones, Q se elige de cicloalquilo C₅₋₁₀ monocíclico, cicloalquilo C₅₋₁₀ monocíclico sustituido, arilo C₅₋₁₀ monocíclico, arilo C₅₋₁₀ monocíclico sustituido, heteroarilo C₅₋₁₀ monocíclico, y heteroarilo monocíclico C₅₋₁₀ sustituido.

50 **[0091]** En algunas realizaciones, Q se elige de heteroarilo C₅₋₁₀ monocíclico, y heteroarilo C₅₋₁₀ monocíclico sustituido.

55 **[0092]** En algunas realizaciones, Q se elige de fenilo, fenilo sustituido, furanilo, furanilo sustituido, ciclohexilo, ciclohexilo sustituido, ciclopentenilo, ciclopentenilo sustituido, 4-isoxazolilo, 4-isoxazolilo sustituido, 5-isoxazolilo, 5-isoxazolilo sustituido, tiofeno-2-ilo, tiofeno-2-ilo sustituido, pirimidin-2-ilo, pirimidin-2-ilo sustituido, 5-tiadiazolilo, 5-tiadiazolilo sustituido, imidazolilo, imidazolilo sustituido, 3-isotiazolilo, tiazolilo sustituido, 3-pirrolilo y 3-pirrolilo sustituido.

60 **[0093]** En algunas realizaciones, Q se elige de tiofeno y tiofeno sustituido.

[0094] En algunas realizaciones, cuando Q es un radical sustituido (p. ej., tiofeno sustituido, fenilo sustituido) el

radical está sustituido con al menos un sustituyente, tal como 1, 2 ó 3 sustituyentes, independientemente elegidos de alquilo C₁₋₄, halógeno, nitro, acilo C₁₋₄, sulfanilo C₁₋₄ y sulfonilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, cuando Q es un radical sustituido (p. ej., sustituido tiofeno, fenilo sustituido) el radical está sustituido con al menos un sustituyente, tal como 1, 2 ó 3 sustituyentes, independientemente elegidos de F, Cl, metilo, ciano, Br, nitro, metanosulfonilo, acetilo, y tiometilo.

[0095] En algunas realizaciones, R¹ y R² se eligen independientemente de alquilo, y alquilo sustituido, o R¹ y R² junto con el nitrógeno al que R¹ y R² están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo monocíclico.

[0096] En algunas realizaciones, R¹ y R² se eligen independientemente de alquilo C₁₋₈, y alquilo C₁₋₈ sustituido, o R¹ y R², junto con el nitrógeno al que R¹ y R² están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo monocíclico C₅₋₁₀.

[0097] En algunas realizaciones, R¹ y R² se eligen independientemente de alquilo C₁₋₄.

[0098] En algunas realizaciones, R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que R¹ y R² están unidos forman un anillo de pirrolidina, pirrolidina sustituida, piperidina, piperidina sustituida, azepán, azepán sustituido, piperazina, piperazina sustituida, morfolina, o morfolina sustituida.

[0099] En algunas realizaciones, R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que R¹ y R² están unidos forman un anillo de morfolin-4-ilo, piperidina, azepán, azepán sustituido, piperazina, piperazina sustituida, morfolina o morfolina sustituida.

[0100] En algunas realizaciones, p se elige de 2, 3, y 4 y q se elige de 0 y 1.

[0101] En algunas realizaciones, p se elige de 2, 3 y 4 y q es 0. En algunas realizaciones, p se elige de 2 y 3 y q es 0.

[0102] En algunas realizaciones, p se elige de 2 y 3 y q es 1. En algunas realizaciones, p es 2 y q es 1.

[0103] En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula IV se elige de cualquier compuesto listado en la tabla 1 y/o tabla 2.

[0104] Como se usa en el presente documento, las entidades químicas de la presente descripción pueden incluir derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas. Un "derivado farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal, éster, sal de un éster, hidrato, solvato u otro derivado de un compuesto de la presente descripción farmacéuticamente aceptable adecuado, que tras administración a un sujeto, puede proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de la presente descripción. Los derivados particularmente favorecidos incluyen los que aumentan la biodisponibilidad de las entidades químicas de la presente descripción, cuando dichas entidades químicas se administran a un sujeto, por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral sea absorbido más rápidamente en la sangre, o que potencie el suministro del compuesto original a un compartimento biológico, tal como el cerebro o sistema linfático, con respecto a la especie original.

[0105] Las entidades químicas de la presente descripción tienen actividad inhibidora con al menos una enzima que usa ATP. Una enzima que usa ATP se refiere a una enzima que cataliza la transferencia de un grupo fosfato de una molécula de ATP a una biomolécula tal como una proteína o hidrato de carbono. Los ejemplos de enzimas que usan ATP incluyen sintetasas, ligasas y quinasas. Las quinasas pueden ser quinasas animales, incluyendo proteína quinasas de mamífero y proteína quinasas humanas.

[0106] Sin estar limitado por la teoría, las enzimas que usan ATP pueden ser inhibidas por compuestos estructuralmente similares a los compuestos que contienen fosforilo que sirven como sustrato para la reacción de fosforilación. Por ejemplo, se pueden unir compuestos estructuralmente similares al sitio activo o dominio catalítico de una enzima que usa ATP y así prevenir que se una el sustrato.

[0107] En algunas realizaciones, las entidades químicas de la presente descripción presentan actividad inhibidora de proteína quinasa.

[0108] Las proteína quinasas están entre las familias de genes más grandes y de funcionalidad más diversa. La mayoría de las más de 500 proteína quinasas humanas pertenecen a una sola superfamilia de enzimas en la que los dominios catalíticos están relacionados en secuencia y estructura. La mayoría de las proteína quinasas humanas se pueden agrupar además en 7 grupos principales basados en las homologías de secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN), identificados como CAMK (proteína quinasas dependientes de calcio/calmodulina), AGC (que incluye las quinasas PKA (proteína quinasa A), PKG (proteína quinasa G), PKC (proteína quinasa C)), CK1 (caseína quinasas), CMGC (que contienen las quinasas CDK (dependientes de ciclina), MAPK (activada por

mitógeno), GSK3 (glucógeno sintasa) y CLK (tipo CDC2)), STE (homólogas de las quinasas de levaduras Sterile 7, Sterile 11, y Sterile 20), TK (tirosina quinasas), y TKL (tipo tirosina quinasas).

[0109] La familia de proteína quinasas AGC incluye las proteína quinasas AKT1, AKT2, AKT3, AURORA-A, MSK1, MSK2, P70S6K, PAK1, PKA, y SGK1. La familia de proteína quinasas CMGC incluye las proteína quinasas CDK1, CDK2/ciclinaA, CDK2/ciclinaE, CDK5, DYRK2, GSK3- α , GSK3- β , P38- α , P38- β , P38- δ , y P38- γ , y MAPK1. La familia de proteína quinasas CAMK incluye las proteína quinasas DAPK1, MAPCAPK2, CHEK1, CHEK2, PRAK, y c-TAK1. La familia de proteína quinasas TK incluye las proteína quinasas ABL1, CSK, FLT3, FYN, HCK, INSR, KIT, LCK, PDGFR- α , LYNA, SYK, y SRC. La familia de proteína quinasas STE incluye la proteína quinasa PAK2.

[0110] Algunas entidades químicas de la presente descripción presentaban selectividad por una o más proteína quinasas, donde la selectividad es como se define en el presente documento. Algunas entidades químicas de la presente descripción presentaban actividad selectiva por al menos una de las siguientes proteína quinasas: AKT1, AKT2, AMP quinasa, AXL, AURORA-A, BMX, CDK2/ciclinaA, CDK2/ciclinaE, CHEK1, CHEK2, CK2, DYRK2, EGFR, EPHB4, FLT3, GSK3- α , GSK3- β , IGF1R, INSR, KDR, KIT, MAPKAPK2, MAPKAPK3, MET, MSK2, NEK2, P70S6K1, PAK2, PDGFR- α , PDK1, PIM1 quinasa, PLK1, ROCK2, RSK2, SYK, TIE2, TRKB, y ZAP70. Algunas entidades químicas de la presente descripción presentaban actividad selectiva por AKT1.

[0111] Las entidades químicas de la presente descripción se pueden preparar por procedimientos bien conocidos en la materia.

[0112] Las entidades químicas de la presente invención se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que donde se dan condiciones del procedimiento típicas o preferidas, tales como temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de los reaccionantes, disolventes, presiones, también se pueden usar otras condiciones del procedimiento salvo que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción pueden variar con los reaccionantes o disolventes usados, pero dichas condiciones las puede determinar el experto en la materia por procedimientos de optimización rutinarios.

[0113] Además, como será evidente para los expertos en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para prevenir que determinados grupos funcionales sufran reacciones indeseadas. Los grupos protectores adecuados para diferentes grupos funcionales, así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección de grupos funcionales particulares, son bien conocidas en la materia. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999, y referencias citadas en el mismo.

[0114] Además, las entidades químicas de la presente descripción pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, dichos compuestos se pueden preparar o aislar como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereoisómeros individuales, o como mezclas enriquecidas en un estereoisómero. Todos dichos estereoisómeros, y las mezclas enriquecidas de los mismos, están incluidos en el alcance de la presente descripción, salvo que se indique otra cosa. Los estereoisómeros puros y las mezclas enriquecidas de los mismos, se pueden preparar usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reaccionantes estereoselectivos bien conocidos en la materia. Alternativamente, las mezclas racémicas de dichos compuestos se pueden separar usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quirales y similares.

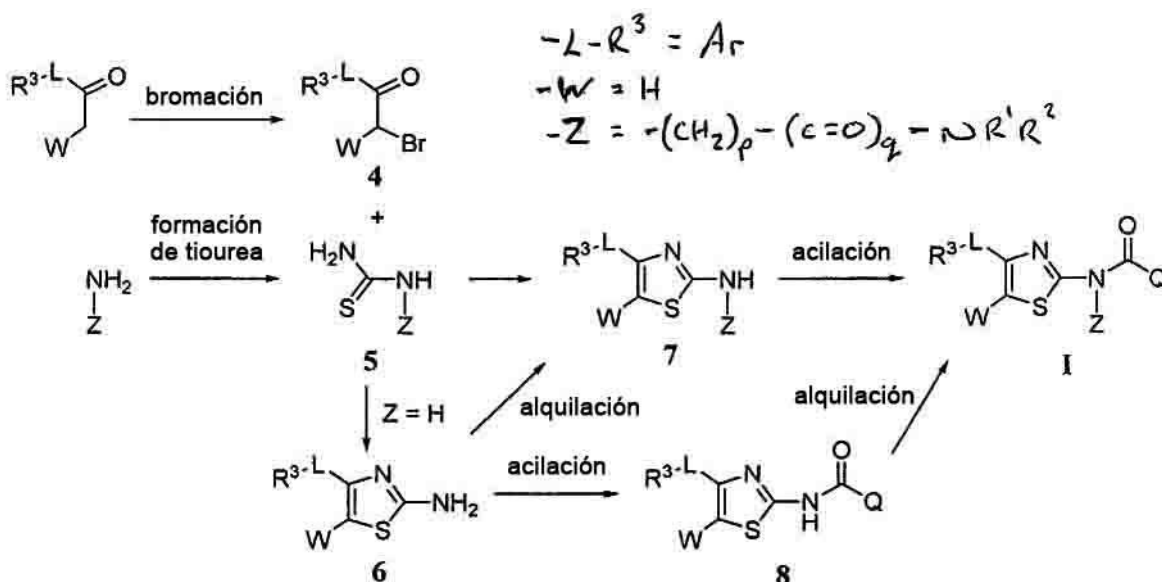
[0115] En los esquemas de reacción y ejemplos proporcionados en el presente documento se presentan esquemas sintéticos generales y protocolos de reacción específicos usados para preparar entidades químicas de la presente descripción.

[0116] Las entidades químicas de la presente descripción se pueden preparar como se ilustra en el siguiente esquema 1. La reacción de una α -bromocetona **4** adecuadamente sustituida con la tiourea **5** puede proporcionar los aminotiazoles **6** o **7** por procedimientos conocidos (p. ej. Hantzsch, A. R., y col., *Ber.* 1887, 20, 3118; Metzger, J. V., *Thiazole and Its Derivatives*, Wiley, 1979 y referencias citadas en el mismo). Las bromocetonas de estructura **4** se pueden preparar por bromación de las α -metilencetonas adecuadas también mediante procedimientos conocidos (p. ej., Langley, W. D. *Org. Syn.* 1932, 122; Corey, E. J., *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 75, 2301; King, L. C., y col. *J. Org. Chem.* 1964, 3459). Las tioureas de estructura **5** se pueden preparar a partir de la correspondiente amina mediante procedimientos conocidos, tales como la reacción con tiosfogeno seguida de tratamiento del cloruro resultante con amoniaco, reacción con isotiocianato de Fmoc seguido de desprotección con piperidina, reacción con isocianato de TMS seguido de desprotección y tianación con reactivo de Lawesson, o reacción con isotiocianato de benzilo seguido de hidrólisis ácida. La preparación de los compuestos de estructura **7** también se puede llevar a cabo por alquilación de **6** con el reactivo adecuado, p. ej., con Z-X (en el que X es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, mesilato o triflato), o por alquilación reductora con el aldehído adecuado en condiciones de aminación reductora. Los aminotiazoles **6** y **7** se pueden acilar en condiciones estándar con el cloruro de ácido, ácido carboxílico o anhídrido

de ácido carboxílico adecuado, para proporcionar los amidotiazoles **8** o compuestos de fórmula IV. La alquilación de **8** con un agente alquilante Z-X adecuado, también es capaz de proporcionar compuestos de fórmula IV.

- 5 **[0117]** Se ha desarrollado una metodología de reacción en fase sólida para la síntesis de los aminotiazoles tales como **7** y se puede aplicar para la preparación de entidades químicas de la descripción (véase, por ejemplo Kearney, P. C., y col. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 196).

Esquema 1

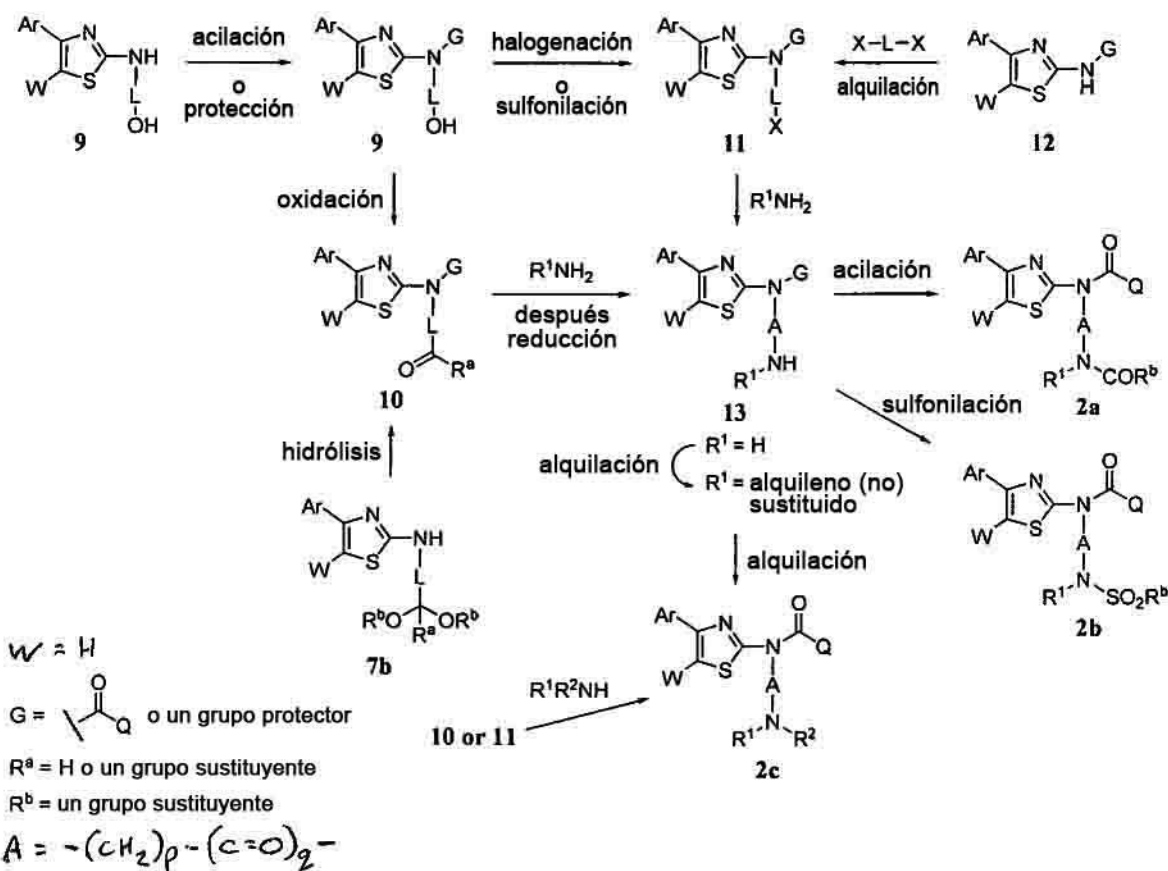


10

- [0118]** Las entidades químicas de la presente descripción se pueden preparar por los procedimientos del esquema 1. Los materiales de partida de diamina necesarios son conocidos o se pueden preparar por procedimientos conocidos en la materia. Alternativamente, las entidades químicas de la presente descripción se pueden preparar por las rutas descritas en el esquema 2. Los alcoholes **7a** se pueden preparar por los procedimientos en el esquema 1. Los compuestos de estructura **7a** (en la que L es un grupo alquileo o alquenileo sustituido o no sustituido) se pueden proteger con un grupo protector de alcohol, tal como trimetilsililo, después acetilar para proporcionar los compuestos en los que G es -C(=O)Q o proteger con un grupo protector de amina, tal como 4-metoxibencilo o terc-butoxicarbonilo, o el grupo protector puede ser una resina polimérica en fase sólida que contiene un conector fácilmente escindible. La eliminación del grupo protector del alcohol puede proporcionar los compuestos **9**. Los alcoholes **9** se pueden oxidar para proporcionar los compuestos carbonílicos **10**, o se pueden transformar en los agentes alquilantes **11**. Alternativamente, los acetales/cetales de estructura **7b** se puede acilar o proteger seguido de hidrólisis ácida, para proporcionar los compuestos **10**. Los agentes alquilantes **11** también se pueden preparar por alquilación de los aminotiazoles **12**. La preparación de las aminas **13** se puede llevar a cabo por aminación reductora de la amina adecuada con compuestos carbonílicos **10** o por alquilación de la amina adecuada con compuestos **11**. Las aminas **13** se pueden transformar en amidas, carbamatos o ureas por acilación con los agentes acilantes adecuados, para proporcionar los compuestos de fórmula **2a**, o en sulfonamidas por sulfonilación para proporcionar los compuestos de fórmula **2b**. La aminación reductora usando el aldehído o cetona adecuados, o la alquilación con el haluro de alquilo adecuado, por ejemplo, pueden proporcionar las aminas de fórmula IV. Alternativamente, las entidades químicas de la presente descripción se pueden preparar por alquilación reductora de la amina adecuada con compuestos **10** o reacción de la amina adecuada con agentes alquilantes **11**. En las reacciones de los compuestos **10**, **11** y **13** cuando G es un grupo protector, es necesaria una desprotección adicional seguida de secuencia de acilación para unir el grupo -C(=O)Q al núcleo de aminotiazol, para proporcionar los compuestos de fórmula **2a**, **2b** y II.

35

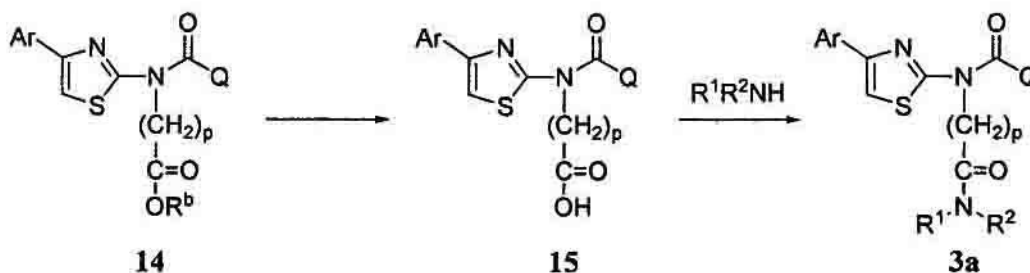
Esquema 2



5 [0119] Algunas amidas de fórmula IV se pueden preparar alternativamente como se muestra en el esquema 3. Los ésteres de estructura 14 se pueden transformar en los ácidos carboxílicos 15, por ejemplo, mediante hidrólisis ácida o básica. El acoplamiento de amida, usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia y usando la amina adecuada, pueden proporcionar las amidas de fórmula 3a.

10

Esquema 3



15 [0120] De acuerdo con algunas realizaciones, las entidades químicas de la presente descripción presentan actividad inhibitora de enzimas que usan ATP. Por lo tanto, un uso importante de las entidades químicas de la presente descripción incluye la administración de al menos una entidad química de la presente descripción a un sujeto, tal como un ser humano. Esta administración sirve para detener, mejorar, reducir el riesgo de adquirir, reducir el desarrollo de al menos uno de los síntomas clínicos, o reducir el riesgo de desarrollar al menos uno de los síntomas clínicos de enfermedades y afecciones reguladas por enzimas que usan ATP, tales como proteína quinasas.

20

[0121] Por ejemplo, la actividad alta no reglada o inadecuada de proteína quinasas se ha implicado en muchas enfermedades que son resultado de la función celular anormal. La actividad alta no regulada o inadecuada de proteína quinasas puede surgir directa o indirectamente, por ejemplo, por el fallo de los mecanismos de control adecuados de una proteína quinasa, relacionado, por ejemplo, con la mutación, exceso de expresión o activación inadecuada de la enzima; o por exceso o defecto de producción de citoquinas o factores de crecimiento que también participan en la transducción de señales en la dirección 5' o 3' de la proteína quinasa. En todos estos casos, se puede esperar que la inhibición selectiva de la acción de una proteína quinasa tenga un efecto beneficioso.

[0122] De acuerdo con algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a compuestos de la reivindicación 1, para usar en el tratamiento de una enfermedad regulada por al menos una enzima que usa ATP, en un sujeto. Las enfermedades reguladas por enzimas que usan ATP incluyen, por ejemplo, aquellas en las que la enzima que usa ATP participa en la señalización, mediación, modulación, control o está implicada de otra forma en procesos bioquímicos que afectan a la manifestación de una enfermedad. En algunas realizaciones, los compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades reguladas por enzimas proteína quinasas. Las enfermedades reguladas por proteína quinasas incluyen, por ejemplo, las siguientes clases generales de enfermedades: cáncer, enfermedades autoinmunitarias, metabólicas, inflamatorias, infección, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedad neurodegenerativa, alergia/asma, angiogénesis, neovascularización, vasculogénesis, enfermedad cardiovascular, y similares. Sin estar limitados por la teoría, los ejemplos específicos de enfermedades que se sabe o se cree que son reguladas por enzimas proteína quinasas incluyen el rechazo de trasplante, osteoartritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes, retinopatía diabética, asma, enfermedad inflamatoria del intestino tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, enfermedad renal, caquexia, choque séptico, lupus, diabetes mellitus, miastenia grave, psoriasis, dermatitis, eczema, seborrea, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, protección de citoblastos durante la quimioterapia, selección ex vivo o purga ex vivo para trasplante de médula ósea autólogo o alogénico, leucemia incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica y leucemia linfoblástica aguda, cáncer incluyendo cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de células escamosas, glioblastomas, melanoma, cáncer pancreático, y sarcoma de Kaposi, enfermedad ocular, enfermedad de la córnea, glaucoma, infecciones bacterianas, infecciones víricas, infecciones fúngicas, enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular, obesidad, endometriosis, aterosclerosis, estenosis de injerto venoso, estenosis de injerto protésico perianastomótico, hiperplasia prostática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inhibición de daño neurológico debido a la reparación de tejidos, formación de tejido de cicatriz, curación de heridas, enfermedad pulmonar, neoplasia, degeneración macular.

[0123] Las entidades químicas de la presente descripción son particularmente útiles para el tratamiento del cáncer incluyendo glioblastoma, cáncer de ovario, cáncer de mama, carcinoma endometrial, carcinoma hepatocelular, melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de colon, de tracto digestivo, cáncer de pulmón, carcinoma de células renales, cáncer de tiroides, linfoma, próstata y cáncer pancreático, tumores avanzados, leucemia de células pilosas, melanoma, leucemia mielógena crónica, cáncer avanzado de cabeza y cuello, de células escamosas, de células renales metastásico, linfoma de no Hodgkin, cáncer de mama metastásico, adenocarcinoma de mama, melanoma avanzado, cáncer pancreático, gástrico, pulmonar de células no pequeñas, pulmonar de células pequeñas, carcinoma de células renales, varios tumores sólidos, mieloma múltiple, cáncer de próstata metastásico, glioma maligno, cáncer renal, linfoma, enfermedad metastásica refractaria, mieloma múltiple refractario, cáncer de cuello uterino, sarcoma de Kaposi, glioma anaplásico recurrente, y cáncer de colon metastásico.

[0124] Más en particular, los cánceres que se pueden tratar mediante las entidades químicas de la presente descripción incluyen, pero sin limitar: Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomioma, liposarcoma), mixoma, rhabdomioma, fibroma, lipoma, teratoma; Pulmonar: carcinoma broncogénico (de células escamosas, indiferenciado de células pequeñas, indiferenciado de células grandes, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolo), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomioma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomioma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomioma); Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilms [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Óseo: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma tumoral maligno de células gigantes, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante, meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma,

schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), médula espinal, neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma de cuello uterino, displasia de cuello uterino pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso], tumores de células tecaes de la granulosa, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides (rabdomyosarcoma embrionario), carcinoma de trompas de Falopio); Hematológicas: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin [linfoma maligno]; Piel: melanoma maligno, carcinoma de célula basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y Glándulas suprarrenales: neuroblastoma.

[0125] Las entidades químicas de la presente descripción también pueden ser útiles para el tratamiento del complejo de esclerosis tuberosa.

[0126] Las entidades químicas de la presente descripción también pueden ser útiles para el tratamiento de otras afecciones (p. ej., enfermedad inflamatoria) incluyendo artritis reumatoide, osteoartritis, endometriosis, aterosclerosis, estenosis de injerto venoso, estenosis de injerto protésico perianastomótico, hiperplasia de próstata, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis, inhibición de daño neurológico debido a la reparación de tejidos, formación de tejido cicatricial, curación de heridas, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones, en particular infecciones bacterianas, víricas, retrovíricas o parasitarias (por aumento de la apoptosis), enfermedad pulmonar, neoplasia, enfermedad de Parkinson, rechazo del trasplante (como un inmunosupresor), degeneración macular y choque séptico.

[0127] Las entidades químicas de la presente descripción también pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por la modulación o regulación de las proteína quinasas AKT, tirosina quinasas, serina/treonina quinasas adicionales, y/o quinasas de especificidad doble.

[0128] En algunas realizaciones, una composición farmacéutica puede incluir al menos una entidad química de la presente descripción y al menos un agente terapéutico adicional adecuado para realizar terapia de combinación. Las entidades químicas de la presente descripción también son útiles en combinación con agentes terapéuticos conocidos y antineoplásicos. Un experto en la materia podrá discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y del cáncer implicados. Actualmente se conocen en la técnica muchos compuestos quimioterapéuticos. Dichos antineoplásicos incluyen moduladores del receptor de estrógenos, agentes citostáticos/citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de puntos de control del ciclo celular, inhibidores de angiogénesis, agentes terapéuticos dirigidos de anticuerpos monoclonales, inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores de serina-treonina quinasa, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de proteínas de choque térmico e inhibidores de farnesil transferasa. Algunas entidades químicas de la presente descripción también son útiles en combinación con terapia de radiación.

[0129] Los ejemplos de agentes citostáticos/citotóxicos, agentes antiproliferativos e inhibidores de puntos de control del ciclo celular incluyen sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilato de improfosulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irifolveno, dexifosfamida, cis-aminodicloro(2-metilpiridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX/O, tetracloruro de (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamino)-mu[diamino-platino(II)]bis[diamino(cloro)platino(II)], diarizidinalespermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zocubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastón, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxi-carminomicina, anamicina, galarubicina, elinafida, MENI0755, y 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina.

[0130] Un ejemplo de un compuesto activable por hipoxia es la tirapazamina.

[0131] Los ejemplos de inhibidores de proteosoma incluyen lactacistina y MLN-341 (Velcade).

[0132] Los ejemplos de inhibidores/agentes de estabilización de microtúbulos incluyen paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalcucoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isotionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina y BMS188797.

[0133] Algunos ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa son topotecán, hicapatamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-chartreusina.

[0134] Los "inhibidores de quinasas" implicados en el avance mitótico incluyen inhibidores de aurora quinasas,

inhibidores de quinasas tipo Polo (PLK; en particular inhibidores de PLK-1), inhibidores de bub-1 e inhibidores de bub-R1.

5 **[0135]** Los “agentes antiproliferativos” incluyen oligonucleótidos de ARN y ADN de sentido contrario tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, y antimetabolitos tales como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, fosteabina de sodio hidrato, raltitrexed, paltitrexed, emitefur, tiazoferina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina.

10 **[0136]** Los ejemplos de agentes terapéuticos dirigidos de anticuerpos monoclonales incluyen los agentes terapéuticos que tienen agentes citotóxicos o radioisótopos unidos a un anticuerpo monoclonal específico de células cancerosas o específico de células diana. Se pueden encontrar ejemplos en una serie de referencias (Krause y Van Etten, 2005 *New Eng. J. Med.* 353,172184) e incluyen Bexxar, trastuzumab (herceptina), cetuximab (erbitux), ABX-EGF, 2C4, bevacizumab (avastina), bortezomib, rituxán.

15 **[0137]** Se pueden encontrar algunos ejemplos específicos de inhibidores de tirosina en una serie de referencias (Krause y Van Etten, 2005 *New Eng. J. Med.* 353,172184; Brown y Small 2004 *Eur. J. Cancer* 40,707-721; Fabian y col. 2005 *Nat. Biotech.* 23,329-336) e incluyen imatinib (Gleevec, STI571), gefitinib (Iressa), BMS-354825, PKC412, PD 0173074, SU5402, MLN-518, CEP-701, SU5416, erlotinib (tarceva), CI-1033, CT2923, sunitinib (SU11248), GW-2016, EKB-569, ZD-6474, vatalanib (PTK-787), AMN107, ZD6474, CHIR-258, OSI-930, AZD0530, AEE788.

20 **[0138]** Se pueden encontrar algunos ejemplos específicos de inhibidores de serina/treonina quinasa en una serie de referencias (Jackman y col. 2004 *Drug Disc Today: Ther Strategies* 1,445-454; Fabian y col. 2005 *Nat. Biotech.* 23,329-336; Pearson y Fabbro 2004, *Expert Rev. Anticancer Ther.* 4, 1113-1124) e incluyen LY-333531, sorafenib (BAY-43-9006), roscovitina (CYC202), CI-1040, ZM447439, CCI-779, RAD001, UNC01, VX680, AP23573.

25 **[0139]** Los ejemplos de inhibidores de proteínas de choque térmico incluyen 17-AAG y 17-DMAG.

30 **[0140]** Los ejemplos de inhibidores de histona desacetilasa incluyen MS-275, AN-9, derivados de apicidina, Baceca, CBHA, CHAPs, clamidocina, CS-00028, CS-055, EHT-0205, FK-228, FR-135313, G2M-777, HDAC-42, LBH-589, MGCD-0103, NSC-3852, PXD-101, piroxamida, derivados de SAHA, ácido suberanihidroxámico, tacedinalina, VX-563 y zebularina.

[0141] Los ejemplos de inhibidores de farnesil transferasa incluyen lonafarnib.

35 **[0142]** Algunas realizaciones de la presente descripción se dirigen a una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química de la presente descripción para usar en el tratamiento de una enfermedad en un sujeto que necesite dicho tratamiento. En algunas realizaciones, una enfermedad se puede regular por al menos una enzima que usa ATP tal como una proteína quinasa. Algunas enfermedades pueden ser reguladas por una o más enzimas que usan ATP. En dichos casos, el tratamiento de la enfermedad o trastorno puede incluir administrar una
40 cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química de la presente descripción que inhibe la actividad de una o más enzimas que usan ATP, o más de un compuesto de la presente descripción, en el que cada compuesto inhibe al menos una enzima que usa ATP diferente.

45 **[0143]** Otras realizaciones de la presente descripción se refieren a compuestos útiles para inhibir al menos una enzima que usa ATP, incluyendo por ejemplo una proteína quinasa. En algunas realizaciones, la enzima que usa ATP se puede inhibir por el procedimiento de administrar a un sujeto al menos una entidad química de la presente descripción, o una composición que comprende al menos una entidad química de la presente descripción.

50 **[0144]** En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a compuestos útiles para inhibir la actividad de la enzima que usa ATP poniendo en contacto al menos una enzima que usa ATP con al menos una entidad química de la presente descripción. Las enzimas que usan ATP incluyen enzimas fosfotransferasas que catalizan la fosforilación de una molécula biológica por transferencia de un grupo fosfato de un sustrato de ATP. Las enzimas que usan ATP incluyen, por ejemplo, sintasas, ligasas y quinasas. Algunos compuestos de la presente descripción son útiles para inhibir enzimas proteína quinasas, incluyendo, por ejemplo, las siguientes enzimas proteína quinasas:
55 AKT1, AKT2, AMP quinasa, AXL, AURORA-A, BMX, CDK2/ciclinaA, CDK2/ciclinaE, CHEK1, CHEK2, CK2, DYRK2, EGFR, EPHB4, FLT3, GSK3- α , GSK3- β , IGF1R, INSR, KDR, KIT, MAPKAPK2, MAPKAPK3, MET, MSK2, NEK2, P70S6K1, PAK2, PDGFR- α , PDK1, PIM1 quinasa, PLK1, ROCK2, RSK2, SYK, TIE2, TRKB, y ZAP70. Algunos compuestos de la presente descripción son útiles en la inhibición de AKT1.

60 **[0145]** Algunos compuestos de la presente descripción se pueden usar para inhibir enzimas que usan ATP que están presentes en un organismo vivo, tal como un mamífero; contenidas en una muestra biológica tal como una célula, cultivo celular, o extracto del mismo, material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo, y

sangre, saliva, heces, semen, lágrimas y otros fluidos corporales o extractos de los mismos; contenido en un reactivo o unido a un soporte físico. En algunas realizaciones, una enzima que usa ATP puede regular una enfermedad o trastorno, y en otras realizaciones, la enzima que usa ATP puede no regular una enfermedad o trastorno.

5 **[0146]** De acuerdo con la presente descripción, se puede inhibir al menos una enzima que usa ATP poniéndola en contacto con al menos una entidad química de la presente descripción. Las enzimas que usan ATP in vivo se pueden inhibir usando composiciones que comprenden al menos una entidad química de la presente descripción. Para sistemas in vitro, poner en contacto una enzima que usa ATP con al menos una entidad química de la presente descripción puede incluir, por ejemplo, combinar reactivos líquidos o combinar un reactivo y una enzima que usa ATP y/o compuesto de la presente descripción unido a un soporte sólido. La enzima que usa ATP y el compuesto de la presente descripción se pueden poner en contacto en cualquier dispositivo adecuado tal como una columna de cromatografía de afinidad, una micromatriz, un dispositivo microfluídico, placa de ensayo u otro aparato químico o biotecnológico adecuado usado para realizar análisis bioquímico, ensayos y cribados.

15 **[0147]** En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción se pueden administrar por vía oral, parenteral, pulverizador para inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal, mediante un depósito implantado, o por cualquier otra vía adecuada. Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden contener uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para potenciar la estabilidad del compuesto formulado o la forma de suministro. El término parenteral como se usa en el presente documento, incluye inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

25 **[0148]** En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se pueden suministrar por vía oral. Los intervalos de dosificación adecuados para la administración oral pueden depender de la potencia de los compuestos, pero en general pueden estar en el intervalo de 0,1 mg a 20 mg de un compuesto por kilogramo de peso corporal. Las dosificaciones adecuadas pueden estar en el intervalo de 25 a 500 mg/día y la dosis de los compuestos administrados se puede ajustar para proporcionar una cantidad molar equivalente de compuesto en el plasma de un sujeto. Los intervalos de dosificación se pueden determinar fácilmente por procedimientos conocidos para los expertos en la materia.

35 **[0149]** Se puede suministrar una dosificación en una composición mediante una sola administración, mediante múltiples aplicaciones, por liberación sostenida o por liberación sostenida controlada, o cualesquiera otros intervalos y/o tasas de liberación adecuados.

40 **[0150]** Las entidades químicas de la presente descripción se pueden ensayar in vitro e in vivo, para la actividad terapéutica o profiláctica deseada antes del uso terapéutico en mamíferos. Por ejemplo, se pueden usar ensayo in vitro para determinar si la administración de un compuesto específico de la presente descripción o una combinación de dichos compuestos es eficaz para inhibir la actividad de determinadas enzimas que usan ATP o tratar al menos una enfermedad. También se puede demostrar que las entidades químicas de la presente descripción son eficaces y seguras usando sistemas de modelos animales. En algunas realizaciones, una dosis terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química de la presente descripción puede proporcionar beneficio terapéutico sin causar una toxicidad sustancial. La toxicidad de las entidades químicas de la presente descripción se puede determinar usando procedimientos farmacéuticos estándar y lo puede determinar fácilmente el experto en la materia. La relación de dosis entre el efecto tóxico y el efecto terapéutico es el índice terapéutico. Las entidades químicas de la presente descripción pueden presentar índices terapéuticos altos en el tratamiento de enfermedades y trastornos. La dosificación de un compuesto de la presente descripción puede estar dentro de un intervalo de concentraciones en la circulación, que incluye una dosis eficaz con poca o sin toxicidad.

50 **[0151]** Cuando se usan como productos farmacéuticos, las entidades químicas de la presente descripción se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones se pueden preparar de una forma bien conocida en la técnica farmacéutica y pueden comprender al menos una entidad química de la presente descripción.

55 **[0152]** Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química de la presente descripción, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden comprender además al menos un compuesto adicional que potencie la eficacia terapéutica de una o más entidades químicas de la presente descripción. Por ejemplo, dichos compuestos pueden potenciar la eficacia terapéutica de entidades químicas de la presente descripción aumentando eficazmente la concentración de los compuestos en el plasma. Sin estar limitados por la teoría, algunos compuestos pueden disminuir la degradación de las entidades químicas de la presente descripción antes de la administración o durante el transporte al plasma, o en el plasma. Algunos compuestos pueden aumentar la concentración plasmática aumentando la absorción de los compuestos en el tracto

gastrointestinal. Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción también pueden incluir agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar una enfermedad o trastorno.

5 **[0153]** En algunas realizaciones, una composición farmacéutica puede incluir al menos una entidad química de la presente descripción y al menos un agente terapéutico adicional adecuado para realizar una terapia de combinación.

10 **[0154]** En algunas realizaciones, las entidades químicas y composiciones de la presente descripción se pueden administrar por vía oral. Las composiciones se pueden preparar de una forma conocida en la técnica farmacéutica y pueden comprender al menos una entidad química de la presente descripción. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente descripción contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química de la presente descripción, que puede estar en forma purificada, junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional, y una cantidad adecuada de al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para así proporcionar la forma para la administración adecuada a un sujeto.

15 **[0155]** Algunas realizaciones de la presente descripción se dirigen a composiciones que contienen como principio activo una o más entidades químicas de la presente descripción, asociadas con excipientes farmacéuticamente aceptables. Al preparar algunas composiciones de la presente descripción, el principio activo se puede mezclar con un excipiente, diluir con un excipiente, o encerrar dentro de dicho vehículo que puede estar en forma de una cápsula, sobre, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como diluyente, el excipiente puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como un vehículo, soporte o medio para el principio activo. Así, por ejemplo, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones y jarabes que contienen, por ejemplo, de 1% a 90% en peso de al menos una entidad química de la presente descripción, usando por ejemplo cápsulas de gelatina blanda y dura.

20 **[0156]** Al preparar una composición, puede ser necesario moler el compuesto activo para proporcionar el tamaño de partículas adecuado para combinar con otros ingredientes. Si el compuesto activo es insoluble, el componente activo normalmente se puede moler a un tamaño de partículas menor de n° de malla 200. Si el compuesto activo es soluble en agua, el tamaño de partículas se puede ajustar por molienda para proporcionar una distribución uniforme en la formulación, p. ej., n° de malla 40.

30 **[0157]** Los ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ciclodextrinas modificadas, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Algunas composiciones pueden incluir además agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes tales como hidroxibenzoatos de metilo y propilo, agentes edulcorantes y agentes de sabor. Las composiciones de la presente descripción se pueden formular para proporcionar liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al sujeto, usando procedimientos conocidos en la materia.

40 **[0158]** Algunas composiciones de la presente descripción se pueden formular en formas farmacéuticas unitarias, que contiene cada dosificación, por ejemplo, de 0,1 mg a 2 g del principio activo. Como se usa en el presente documento, "formas farmacéuticas unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el excipiente, diluyente, vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente adecuado. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente descripción se pueden formular en formas de dosificación múltiple. La cantidad de las entidades químicas de la presente descripción que se puede combinar con otros materiales y agentes terapéuticos para producir las composiciones de la presente descripción en una sola forma de dosificación, variará dependiendo del sujeto y el modo de administración particular.

50 **[0159]** En el tratamiento de una enfermedad, las entidades químicas de la presente descripción se pueden administrar en una cantidad terapéuticamente eficaz. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto administrada será determinada por un médico a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección que se va a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del sujeto individual, la gravedad de los síntomas del sujeto y similares.

60 **[0160]** Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se puede mezclar con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea del compuesto de la presente descripción. Cuando se hace referencia a dichas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el principio activo está disperso uniformemente por toda la composición, de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas farmacéuticas unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. La preformulación sólida después se puede subdividir en formas farmacéuticas unitarias del tipo descrito antes, que contienen, por ejemplo, de 0,1 mg a 2 g del

compuesto terapéuticamente eficaz de la presente descripción.

[0161] Los comprimidos o píldoras que comprenden algunas composiciones de la presente descripción se pueden recubrir o componer de otra forma para proporcionar una forma farmacéutica que de la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interior y un componente de dosificación exterior, estando este último en forma de una envuelta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirven para resistir la disgregación en el estómago y permitir que el componente interior pase intacto al duodeno o sea liberado con retardo. Se puede usar una variedad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, dichos materiales incluyen una serie de ácido poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

[0162] Las formas líquidas en las que las composiciones de la presente descripción se pueden incorporar para la administración por vía oral o por inyección, incluyen disoluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas o de aceite y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

[0163] Como se usa en el presente documento, un "derivados farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado de un compuesto de la presente descripción farmacéuticamente aceptables, que tras administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de la presente descripción o un metabolito activo inhibidor o resto del mismo. Los ejemplos de dichos derivados incluyen los que aumentan la biodisponibilidad de las entidades químicas de la presente descripción cuando dichos compuestos se administran a un mamífero, p. ej., permitiendo que un compuesto administrado por vía oral sea absorbido más fácilmente en la sangre, o que potencian el suministro del compuesto original a un compartimento biológico, p. ej., el cerebro o sistema linfático, con respecto a la especie original.

[0164] En algunas realizaciones, los materiales de formulación aceptables pueden ser no tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones usadas.

[0165] En algunas realizaciones, una composición farmacéutica de la presente invención puede contener materiales de formulación para modificar, mantener o conservar, por ejemplo, el pH, osmolaridad, viscosidad, transparencia, color, isotonicidad, olor, esterilidad, estabilidad, tasa de disolución o liberación, absorción o penetración de la composición. En algunas realizaciones, los materiales de formulación adecuados incluyen aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina; antimicrobianos; antioxidantes tales como ácido ascórbico, sulfito sódico, o hidrogenosulfito sódico; tampones tales como borato, bicarbonato, Tris-HCl, citratos, fosfatos u otros ácidos orgánicos; agentes de carga tales como manitol o glicina; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); agentes complejantes tales como cafeína, polivinilpirrolidona, beta-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, o sulfobutil-éter-β-ciclodextrina; cargas; monosacáridos; disacáridos; y otros hidratos de carbono tales como glucosa, manosa o dextrinas; proteínas tales como albúmina de suero, gelatina o inmunoglobulinas; agentes colorantes, de sabor y diluyentes; agentes emulsionantes; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; polipéptidos de bajo peso molecular; contraiones formadores de sales tales como sodio; conservantes tales como cloruro de benzalconio, ácido benzoico, ácido salicílico, timerosal, alcohol fenético, metilparabeno, propilparabeno, clorhexidina, ácido sórbico o peróxido de hidrógeno; disolventes tales como glicerina, propilenglicol o polietilenglicol; alcoholes de azúcares tales como manitol o sorbitol; agentes de suspensión; tensioactivos o agentes humectantes tales como plurónicos, PEG, ésteres de sorbitán, polisorbatos tales como polisorbato 20, polisorbato 80, tritón, trometamina, lecitina, colesterol, tiloxapal; agentes potenciadores de la estabilidad, tales como sacarosa o sorbitol; agentes potenciadores de la tonicidad tales como haluros de metales alcalinos, tales como cloruro de sodio o potasio, manitol, sorbitol; vehículos de suministro; diluyentes; excipientes y/o adyuvantes farmacéuticos (*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, A.R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company (1990)).

[0166] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica óptima la puede determinar el experto en la materia dependiendo, por ejemplo, de la vía de administración pretendida, formato de suministro y dosificación deseada. Véase, por ejemplo *Remington's Pharmaceutical Sciences*, véase antes. En algunas realizaciones, dichas composiciones pueden influir en el estado físico, estabilidad, velocidad de liberación in vivo, y tasa de eliminación in vivo de los anticuerpos de la presente descripción.

[0167] En algunas realizaciones, el vehículo principal en una composición farmacéutica puede ser de naturaleza acuosa o no acuosa. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un vehículo adecuado puede ser agua para inyección, disolución salina fisiológica o líquido cefalorraquídeo artificial, posiblemente complementado con otros materiales comunes en las composiciones para la administración parenteral. En algunas realizaciones, la disolución salina tamponada neutra o disolución salina mezclada con albúmina de suero son ejemplos adicionales de vehículos. En

algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden tampón de Tris de pH 7 a 8,5, o tampón de acetato de pH 4 a 5,5, que puede comprender además sorbitol o un sustituto adecuado del mismo. En algunas realizaciones, los tampones se usan para mantener la composición a pH fisiológico o a un pH ligeramente menor, típicamente en un intervalo de pH de 5 a 8.

5 [0168] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción se pueden seleccionar para el suministro parenteral. En otras realizaciones, las composiciones se pueden seleccionar para la inhalación o para el suministro a través del tracto digestivo, tal como por vía oral. La preparación de dichas composiciones farmacéuticamente aceptables se basa en la experiencia en la materia.

10 [0169] En algunas realizaciones, los componentes de la composición pueden estar presentes en concentraciones que son aceptables para el sitio de administración. En algunas realizaciones, cuando se contempla la administración parenteral, una composición terapéutica puede estar en forma de una disolución acuosa aceptable por vía parenteral, exenta de pirógenos, que comprende al menos una entidad química de la presente descripción, con o sin agentes terapéuticos adicionales, en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, un vehículo para inyección parenteral puede ser agua destilada estéril, en la que se formula al menos una entidad química de la presente descripción, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, como una disolución isotónica, estéril, adecuadamente conservada. En otras realizaciones más, la composición farmacéutica puede incluir la encapsulación de al menos una entidad química de la presente descripción con un agente, tal como microesferas inyectables, partículas bioerosionables, compuestos poliméricos tales como poli(ácido acético) o poli(ácido glicólico), perlas o liposomas, que pueden proporcionar la liberación controlada o sostenible del compuesto de la presente descripción, que después se puede liberar por una inyección de depósito. En algunas realizaciones, se pueden usar dispositivos de suministro de fármacos implantables para introducir un compuesto de la presente descripción en el plasma de un sujeto, en un órgano diana, o en un sitio específico en el cuerpo del sujeto.

25 [0170] En algunas realizaciones, se puede formular una composición farmacéutica para inhalación. En algunas realizaciones, se puede formular un compuesto de la presente descripción, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, en forma de un polvo seco para la inhalación. En algunas realizaciones, se puede formular una disolución para la inhalación que comprende un compuesto de la presente descripción, con o sin al menos un agente terapéutico adicional con un propulsor para el suministro de aerosol. En otras realizaciones, las disoluciones se pueden nebulizar. En otras realizaciones más, las disoluciones, polvos o películas secas de entidades químicas de la presente descripción, se pueden aerolizar o vaporizar para el suministro pulmonar.

30 [0171] En algunas realizaciones, se contempla que las formulaciones se pueden administrar por vía oral. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente descripción, con o sin al menos un agente terapéutico adicional que se puede administrar por vía oral, se puede formular con o sin vehículos usados habitualmente en la preparación de las formas farmacéuticas sólidas tales como comprimidos y cápsulas. En otras realizaciones, se puede diseñar una cápsula para la liberación de la parte activa de la formulación en la región del tracto gastrointestinal en el que se puede maximizar la biodisponibilidad y minimizar la degradación presistémica. En otras realizaciones más, se puede incluir al menos un agente adicional en la formulación para facilitar la absorción del compuesto de la presente descripción y/o cualquier agente terapéutico adicional en la circulación sistémica. En algunas realizaciones, se pueden usar diluyentes, agentes de sabor, ceras de bajo punto de fusión, aceites vegetales, lubricantes, agentes de suspensión, agentes de disgregación de comprimidos y aglutinantes.

45 [0172] En algunas realizaciones, una composición farmacéutica de la presente descripción puede incluir una cantidad eficaz de entidades químicas de la presente descripción, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, en una mezcla con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para la fabricación de comprimidos. En algunas realizaciones, mediante disolución de comprimidos en agua estéril, u otros vehículos adecuados, se pueden preparar disoluciones en forma de dosis unitaria. En algunas realizaciones, los excipientes adecuados incluyen diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato o bicarbonato de sodio, lactosa, o fosfato de calcio; o agentes aglutinantes tales como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.

50 [0173] En algunas realizaciones, la frecuencia de la dosificación tendrá en cuenta los parámetros farmacocinéticos de las entidades químicas de la presente descripción y/o cualquier agente terapéutico adicional en la composición farmacéutica usada. En algunas realizaciones, un médico puede administrar la composición hasta que se alcance una dosificación que logre el efecto deseado. La composición se puede administrar como una sola dosis, o como dos o más dosis, que pueden contener o no la misma cantidad del compuesto terapéuticamente activo cada vez, o como una infusión continua mediante un dispositivo de implante o catéter. El refinamiento adicional de una dosificación adecuada la pueden hacer de forma rutinaria los expertos en la materia. Por ejemplo, las cantidades y regímenes terapéuticamente eficaces se pueden determinar mediante el uso de datos de dosis-respuesta adecuados.

60

- 5 **[0174]** En algunas realizaciones, la vía de administración de la composición farmacéutica puede estar de acuerdo con procedimientos conocidos, p. ej. por vía oral, mediante inyección por vía intravenosa, intraperitoneal, intracerebral (intraperenquimal), intracerebroventricular, intramuscular, intraocular, intraarterial, intraportal o intralesional; por sistemas de liberación sostenida o por dispositivos de implante. En algunas realizaciones, las composiciones se pueden administrar por inyección de bolo o de forma continua por infusión o por un dispositivo de implante.
- 10 **[0175]** En algunas realizaciones, la composición se puede administrar localmente por implante de una membrana, esponja u otro material adecuado sobre el que se ha absorbido o encapsulado el compuesto deseado de la presente descripción. En algunas realizaciones, cuando se usa un dispositivo de implante, el dispositivo se puede implantar en cualquier tejido u órgano adecuado, y suministrar la molécula deseada por difusión, bolo de liberación regulada o administración continua.
- 15 **[0176]** En algunas realizaciones, puede ser deseable usar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente descripción, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, de una forma ex vivo. Por ejemplo, células, tejidos y/u órganos que se han obtenido de un sujeto se exponen a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente descripción, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, después de lo cual, las células, tejidos y/u órganos se vuelven a implantar posteriormente en el sujeto.
- 20 **[0177]** Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente descripción pueden tener una forma adecuada para la administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica o rectal, o una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación.
- 25 **[0178]** Las composiciones de la presente descripción, si se desea, se pueden presentar en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen el principio activo. El paquete o dispositivo dispensador puede estar acompañado de instrucciones para la administración.
- 30 **[0179]** La cantidad de un compuesto de la presente descripción necesaria para el tratamiento de una afección particular puede variar dependiendo del compuesto y de la afección del sujeto que se va a tratar. En general, las dosificaciones diarias pueden estar en el intervalo de 100 ng/kg a 100 mg/kg, p. ej., de 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal, para la administración oral o bucal; de 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal, p. ej., de 0,001 mg/kg a 20 mg/kg de peso corporal, para la administración parenteral; y de 0,05 mg a 1.000 mg para la administración nasal o administración por inhalación o insuflación.
- 35 **[0180]** Algunas entidades químicas de la presente descripción y/o composiciones de la presente descripción se pueden administrar como sistemas de liberación sostenida. En algunas realizaciones, las entidades químicas de la presente descripción son adecuadas para el suministro mediante administración oral de liberación sostenida. En esta realización, las entidades químicas de la presente descripción se pueden administrar, por ejemplo, dos veces al día y una vez al día.
- 40 **[0181]** Las entidades químicas de la presente descripción se pueden ensayar con una serie de formas farmacéuticas diferentes, que se pueden adaptar para proporcionar la liberación sostenida y/o prolongada de un compuesto tras la administración oral. Los ejemplos de formas farmacéuticas de liberación sostenida y/o prolongada incluyen perlas que comprenden una disolución o composición y/o estructura de liberación por difusión, una bomba de liberación sostenida oral, preparaciones con recubrimiento entérico, matrices de lípidos que liberan el compuesto, ceras de liberación del compuesto, sistemas de suministro osmótico, matrices de polímero bioerosionables, matrices de polímero difusibles, una pluralidad de gránulos de liberación prolongada, y formas farmacéuticas osmóticas.
- 45 **[0182]** Independientemente de la forma específica de la forma farmacéutica oral de liberación sostenida, los compuestos y composiciones de la presente descripción se pueden liberar de la forma farmacéutica a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas orales de liberación sostenida pueden proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción a lo largo de un periodo de al menos varias horas. En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas de liberación prologada pueden proporcionar una concentración terapéuticamente eficaz constante de un compuesto de la presente descripción en el plasma de un sujeto durante un periodo de tiempo prolongado, tal como al menos varias horas. En otras realizaciones, la forma farmacéutica oral de liberación sostenida puede proporcionar una concentración controlada y constante de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción en el plasma de un sujeto.
- 50 **[0183]** Las formas farmacéuticas que comprenden composiciones y entidades químicas de la presente descripción se pueden administrar a determinados intervalos tales como, por ejemplo, dos veces al día o una vez al día.
- 55 **[0184]** Los intervalos de dosificación de ejemplo para la administración oral dependen de la potencia del
- 60

compuesto de la presente descripción, pero pueden estar en el intervalo de 0,1 mg a 20 mg de compuesto por kg de peso corporal. Los intervalos de dosificación se pueden determinar fácilmente por procedimientos conocidos para los expertos en la materia.

5 **[0185]** También se proporcionan formulaciones farmacéuticas empaquetadas. Dichas formulaciones empaquetadas incluyen una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química de la presente descripción e instrucciones para usar la composición para tratar un mamífero (típicamente un paciente humano). En algunas realizaciones, las instrucciones son para usar la composición farmacéutica para tratar un paciente que padece una enfermedad que responde a la inhibición de al menos una enzima que usa ATP, tal como una proteína
10 quinasa humana, por ejemplo, AKT1, AKT2, AMP quinasa, AXL, AURORA-A, BMX, CDK2/ciclinaA, CDK2/ciclinaE, CHEK1, CHEK2, CK2, DYRK2, EGFR, EPHB4, FLT3, GSK3- α , GSK3- β , IGFIR, INSR, KDR, KIT, MAPKAPK2, MAPKAPK3, MET, MSK2, NEK2, P70S6K1, PAK2, PDGFR- β , PDK1, PIM1 quinasa, PLK1, ROCK2, RSK2, SYK, TIE2, TRKB, y ZAP70. También se proporciona información sobre la prescripción; por ejemplo, a un paciente o profesional sanitario, o como una etiqueta en la formulación farmacéutica envasada. La información sobre la
15 prescripción puede incluir, por ejemplo, la eficacia, dosificación y administración, información de contraindicaciones y reacciones adversas relativas a la formulación farmacéutica.

[0186] Las entidades químicas de la presente descripción se pueden ensayar in vitro e in vivo, para determinar y optimizar la actividad terapéutica o profiláctica antes de usar en sujetos. Por ejemplo, se pueden usar ensayos in vitro para determinar si la administración de un compuesto específico de la presente descripción o una combinación de dichos compuestos, presenta eficacia terapéutica. También se puede demostrar que las entidades químicas de la presente descripción son eficaces y seguras usando sistemas de modelos animales.

[0187] Es conveniente que una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción proporcione beneficio terapéutico sin causar una toxicidad sustancial. La toxicidad de las entidades químicas de la presente descripción se puede determinar usando procedimientos farmacéuticos estándar y puede ser determinada fácilmente por el experto en la materia. La relación de dosis entre el efecto tóxico y el terapéutico es el índice terapéutico. En algunas realizaciones, las entidades químicas de la presente descripción pueden presentar índices terapéuticos particularmente altos en el tratamiento de enfermedades y trastornos. En algunas realizaciones, la dosificación de un compuesto de la presente descripción puede estar dentro de un intervalo de concentraciones en la circulación que presente eficacia terapéutica con toxicidad limitada o sin toxicidad.

Ejemplos

35 **[0188]** Las realizaciones de la presente descripción se pueden definir mejor por referencia a los siguientes ejemplos, que describen la preparación en detalle de entidades químicas de la presente descripción y ensayos para usar las entidades químicas de la presente descripción. Será evidente para los expertos en la materia que se pueden hacer muchas modificaciones, tanto en los materiales como en los procedimientos, sin salirse del alcance de la presente descripción.

40 **[0189]** En los siguientes ejemplos, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si una abreviatura no está definida, tiene el significado aceptado en general.

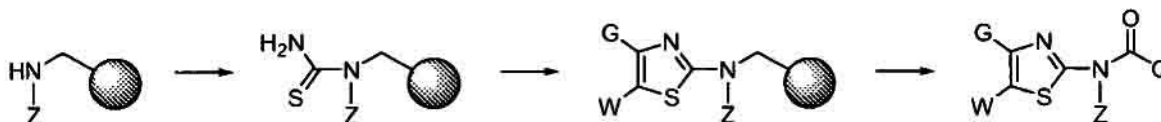
45 AcOH = ácido acético
Atm = atmósfera
ATP = trifosfato de adenosina
Boc = terc-butiloxycarbonilo
an. = ancho
50 BSA = albúmina de suero bovino
d = doblete
Da = Dalton
dd = doblete de dobletes
DMF = N,N-dimetilformamida
DMSO = dimetilsulfóxido
55 DTT = (R,R)-ditiotreitól
EDTA = ácido etilendiaminotetraacético
ESI = ionización por electropulverización
EtOAc = acetato de etilo
EtOH = etanol
60 Fmoc = fluorenilmetoxycarbonilo
g = gramos
HCl = ácido clorhídrico

- h = horas
 HEPES = ácido [4-(2-hidroxietil)-1-piperazina]etanosulfónico
 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
 HTS = cribado de alta capacidad
 5 Hz = hertz
 i-PrOH = isopropanol
 J = constante de acoplamiento
 kDa = kilodalton
 K₂CO₃ = carbonato de potasio
 10 L = litro
 LC/MS = cromatografía de líquidos/espectroscopía de masas
 M = molar
 MeOH = metanol
 MgSO₄ = sulfato de magnesio
 15 MHz = megahertz
 mg = miligramo
 min = minuto
 ml = mililitro
 mm = milímetro
 20 mmol = milimoles
 mM = milimolar
 MS = espectroscopía de masas
 m/z = relación de masa a carga
 nM = nanomolar
 25 RMN = resonancia magnética nuclear
 NaHCO₃ = bicarbonato de sodio
 NaOH = hidróxido de sodio
 NMP = N-metilpirrolidinona
 Kg/cm² = kilogramos por centímetro cuadrado
 30 T.a. = temperatura ambiente
 s= singlete
 t= triplete
 TCB = tampón de circulación
 THF = tetrahidrofurano
 35 TFA = ácido trifluoroacético
 TLC = cromatografía de capa fina
 TMS = trimetilsililo
 UV = ultravioleta
 v/v = volumen a volumen
 40 W = vatios
 mL = microlitro
 mM = micromolar

Procedimiento 1

Procedimiento general para la síntesis en paralelo en fase sólida

[0190]



[0191] Se pusieron faroles SynPhase™ aminometilados (sal de TFA) (60 unidades, 2,28 mmol) en un recipiente de plástico (100 ml) con una tapa y se dejaron hinchar en NMP (50 ml) durante 30 min. Se añadió una mezcla de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (1512 mg, 3,42 mmol), ácido (3-formil-1-indolil)acético (720 mg, 3,42 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (280 mg, 5,7 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (1190 µl, 6,84 mmol). El recipiente se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y después se separó el líquido. Los faroles se lavaron con DMF (2 x 100 ml), MeOH (100 ml), y diclorometano (3 x 100 ml), y después se secaron a vacío a temperatura ambiente.

[0192] Los faroles se dividieron en 6 grupos con 9 unidades (0,342 mmol) en cada grupo. Cada grupo se puso en una jeringa de plástico (20 ml) con una frita de plástico y se dejaron hinchar en una mezcla de DMF/EtOH (3:1, 10 ml). Se añadieron la amina adecuada (3,42 mmol) y complejo de borano-piridina (318 mg, 3,42 mmol) a cada jeringa. Las jeringas se equiparon con émbolos y tapas, y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. Se separó el líquido y los faroles se lavaron con DMF (2 x 10 ml), MeOH (10 ml), y diclorometano (3 x 10 ml), y después se dejaron hinchar en diclorometano (10 ml). Se añadió isotiocianato de Fmoc (578 mg, 2,05 mmol) a cada jeringa. Las jeringas se equiparon con émbolos y tapas y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. Se separó el líquido, y los faroles se lavaron con DMF (2 x 10 ml), MeOH (10 ml), y diclorometano (3 x 10 ml), y después se trataron con una disolución de piperidina al 20% en DMF (10 ml) durante 20 min a temperatura ambiente. Se separó el líquido, y los faroles se volvieron a tratar con una disolución de piperidina al 20% en DMF (10 ml) durante 20 min a temperatura ambiente. Se separó el líquido, y los faroles se lavaron con DMF (2 x 10 ml), MeOH (10 ml), y diclorometano (3 x 10 ml), y después se secaron a temperatura ambiente.

[0193] Cada grupo se subdividió en 3 subgrupos con 3 unidades (0,114 mmol) en cada subgrupo. Cada subgrupo se puso en una jeringa de plástico (50 ml) con una frita de plástico y se dejaron hinchar en dioxano (10 ml). Se añadió a cada jeringa la bromometilcetona adecuada (6,84 mmol). Las jeringas se equiparon con émbolos y tapas, y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. Se separó el líquido, y los faroles se lavaron con DMF (2 x 10 ml), MeOH (10 ml), y diclorometano (3 x 10 ml), y después se secaron a temperatura ambiente.

[0194] Los faroles se distribuyeron en una placa de polipropileno de 96 pocillos profundos (una unidad por pocillo) y se trataron con TFA/diclorometano al 60% (400 µl por pocillo) durante 2 h a temperatura ambiente, y se separaron los disolvente a vacío. El contenido del pocillo se extrajo con N,N-dimetilacetamida (500 µl por pocillo) por agitación durante 16 h a temperatura ambiente. La disolución resultante de cada pocillo se transfirió a una placa de polipropileno de 96 pocillos profundos y se concentró a vacío. El residuo de cada pocillo se disolvió en MeOH (100 µl) y se trató con HCl/éter 1 M (500 µl). La placa se centrifugó, se separaron los líquidos, y los residuos sólidos precipitados se secaron a vacío para dar las sales de hidrocloreto de las aminas intermedias brutas.

[0195] Las aminas intermedias brutas se disolvieron en una mezcla de diclorometano/N,N-dimetilacetamida (2:1, 150 µl) seguido de la adición de N,N-diisopropiletilamina (13 µl, 0,076 mmol) y el cloruro de ácido adecuado (0,057 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en DMSO (200 µl) y se sometió a purificación por HPLC (procedimiento Z) para proporcionar los productos acilados deseados.

Ejemplo de referencia 1

N-(4-(3,4-Dimetoxifenil)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiófeno-2-carboxamida

[0196] Una mezcla de 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)etanona (259 mg, 1 mmol) y (3-morfolin-4-il-propil)-tiourea (203 mg, 1 mmol) en dioxano seco (10 ml) se calentó a reflujo durante 1 h, y después se enfrió a temperatura ambiente. La evaporación del disolvente proporcionó el aminotiazol bruto en forma de un aceite incoloro.

[0197] Una mezcla del aminotiazol bruto, N,N-diisopropiletilamina (522 µl, 3 mmol) y cloruro de 2-tiofenocarbonilo (220 µl, 1,5 mmol) en diclorometano (3 ml) se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, el residuo resultante se disolvió en DMSO (2 ml), y se purificó por HPLC (procedimiento Y). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió HCl/éter 1 M (50 ml). El precipitado resultante se filtró y secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (382 mg, 75%) en forma de un sólido blanquecino como la sal de hidrocloreto. LC/MS (ESI) m/z 474,3 [M+H]. HPLC tiempo de retención (Procedimiento A) = 2,59 min. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,36 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,40 (m, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,91 (d an., J= 12,1 Hz, 2H), 4,44 (t, J= 7,3 Hz, 2H), 7,00 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J =4,7, 4,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J =1. 8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 3,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,98 (d, J= 4,9 Hz, 1H).

Ejemplo 2

N-(4-(Benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiófeno-2-carboxamida

[0198] Una mezcla de 1-(benzofuran-2-il)-2-bromoetanona (239 mg, 1 mmol) y (3-morfolin-4-il-propil)-tiourea (203 mg, 1 mmol) en dioxano seco (10 ml) se calentó a reflujo durante 1 h, y después se enfrió a temperatura ambiente. La evaporación del disolvente proporcionó el aminotiazol bruto en forma de un aceite incoloro.

[0199] Una mezcla del intermedio bruto, N,N-diisopropiletilamina (522 µl, 3 mmol) y cloruro de 2-tiofenocarbonilo (220 µl, 1,5 mmol) en diclorometano (3 ml) se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción

se concentró a vacío, y el residuo resultante se disolvió en DMSO (2 ml), y se purificó por HPLC (procedimiento Y). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y concentraron a vacío. El residuo se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió HCl/éter 1 M (50 ml). El precipitado resultante se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (303 mg, 62%) en forma de un sólido blanquecino como la sal de hidrocloreto. LC/MS (ESI) m/z 454,3 [M+H]. HPLC tiempo de retención (Procedimiento A) = 3,02 min. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 2,39 (m, 2H), 3,17-3,95 (m ancho, 10H), 4,54 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 7,18 (dd, J= 5,0, 3,8 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,80 (dd, J= 5,0, 1,0 Hz, 1H), 8,02 (dd, J= 7,0, 1,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H).

Ejemplo 5

N-(5-Clorotiofen-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida

[0200] Una mezcla de 2-bromo-1-(5-cloro-tiofen-2-il)-etanona (72 mg, 0,3 mmol) y (3-morfolin-4-il-propil)-tiourea (61 mg, 0,3 mmol) en etanol seco (3 ml) se calentó a reflujo durante 10 min, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a vacío. El residuo resultante se suspendió en diclorometano (3 ml) seguido de la adición de N,N-diisopropiletilamina (105 µl, 0,6 mmol) y cloruro de tiofeno-2-carbonilo (34 µl, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche, y después se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en DMSO (1,5 ml) y se sometió a purificación por HPLC (procedimiento Y). La amina libre resultante se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió HCl/éter 1 M (50 ml). El precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (61 mg) en forma de un sólido amarillo como la sal de hidrocloreto. LC/MS (ESI) m/z 453,9 [M+H]. HPLC tiempo de retención (Procedimiento A) = 2,93 min.

Ejemplo 7

N-(4-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida

[0201] Una mezcla de bromuro de 3,4-(etilendioxo)fenacilo (77 mg, 0,3 mmol) y (3-morfolin-4-il-propil)-tiourea (61 mg, 0,3 mmol) en etanol seco (3 ml) se calentó a reflujo durante 10 min, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a vacío. El residuo resultante se suspendió en diclorometano (3 ml) seguido de la adición de N,N-diisopropiletilamina (105 µl, 0,6 mmol) y cloruro de tiofeno-2-carbonilo (34 µl, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche, y después se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en DMSO (1,5 ml) y se sometió a purificación por HPLC (procedimiento Y). La amina libre resultante se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió HCl/éter 1 M (50 ml). El precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (72 mg) en forma de un sólido blanquecino como la sal de hidrocloreto. LC/MS (ESI) m/z 472,3 [M+H]. HPLC tiempo de retención (Procedimiento A) = 2,72 min.

Ejemplo 9

N-(3-Morfolinopropil)-N-(4-(3-fenilisoazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida

[0202] Una mezcla de 2-bromo-1-(3-fenilisoazol-5-il)etan-1-ona (160 mg, 0,6 mmol) y (3-morfolin-4-il-propil)-tiourea (122 mg, 0,6 mmol) en dioxano seco (5 ml) se calentó a 80°C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a vacío. El residuo resultante se suspendió en diclorometano (5 ml) seguido de la adición de N,N-diisopropiletilamina (209 µl, 1,2 mmol) y cloruro de tiofeno-2-carbonilo (96 µl, 0,9 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en DMSO (2,5 ml) y se sometió a purificación por HPLC (procedimiento Y). La amina libre resultante se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió HCl/éter 1 M (50 ml). El precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (155 mg) en forma de un sólido blanquecino como la sal de hidrocloreto. LC/MS (ESI) m/z 481,1 [M+H]. HPLC tiempo de retención (Procedimiento B) = 2,94 min.

Ejemplo 10

N-(4-(5-Metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida

[0203] Una mezcla de 2-bromo-1-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-1-etanona (167 mg, 0,6 mmol) y (3-morfolin-4-il-propil)-tiourea (122 mg, 0,6 mmol) en dioxano seco (5 ml) se calentó a 80°C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a vacío. El residuo resultante se suspendió en diclorometano (5 ml) seguido de la adición de N,N-diisopropiletilamina (209 µl, 1,2 mmol) y cloruro de tiofeno-2-carbonilo (96 µl, 0,9 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche, y después se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en DMSO (2,5 ml) y se sometió a purificación por HPLC (procedimiento Y). La amina libre resultante se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió HCl/éter 1 M (50 ml). El precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (193 mg) en forma de un sólido amarillo como la sal de hidrocloreto. LC/MS

(ESI) m/z 494,3 [M+H]. HPLC tiempo de retención (Procedimiento B) = 2,72 min.

Ejemplo 11

5 **N-(3-Morfolinopropil)-N-(4-(5-(piridin-2-il)tiopeno-2-il)tiazol-2-il)tiopeno-2-carboxamida**

10 [0204] Una mezcla de 2-bromo-1-[5-(2-piridinil)-2-tienil]-1-etanona (169 mg, 0,6 mmol) (167 mg, 0,6 mmol) y (3-morfolin-4-il-propil)-tiourea (122 mg, 0,6 mmol) en dioxano seco (5 ml) se calentó a 80°C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a vacío. El residuo resultante se suspendió en diclorometano (5 ml) seguido de la adición de N,N-diisopropiletilamina (209 µl, 1,2 mmol) y cloruro de tiopeno-2-carbonilo (96 µl, 0,9 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche, y después se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en DMSO (2,5 ml) y se sometió a purificación por HPLC (procedimiento Y). La amina libre resultante se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió HCl/éter 1 M (50 ml). El precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (320 mg) en forma de un sólido blanquecino como la sal de hidrocioruro. LC/MS (ESI) m/z 497,5 [M+H]. HPLC tiempo de retención (Procedimiento B) = 2,55 min.

Ejemplo 14

20 **N-(3-(2-Oxopirrolidin-1-il)propil)-N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiopeno-2-carboxamida**

25 [0205] Una mezcla de 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona (560 µl, 4 mmol) e isotiocianato de benzoilo (536 µl, 4 mmol) se disolvió en cloroformo (3 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en HCl concentrado (3 ml), se calentó a 95°C durante 2 h, y después se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en agua y se lavó con diclorometano (2 x 30 ml), después se basificó con NaOH 2 M y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para proporcionar la 1-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiourea (638 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

30 [0206] De acuerdo con el procedimiento del ejemplo de referencia 1, el 5-(bromoacetil)-3-fenilisoxazol se hizo reaccionar con 1-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiourea para proporcionar el compuesto del título (1,5 mg) en forma de una película fina incolora. LC/MS (ESI) m/z 479,1 [M+H]. HPLC tiempo de retención (Procedimiento C) = 3,59 min.

Ejemplo 15

35 **N-(4-(2,6-Dimetoxipiridin-3-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiopeno-2-carboxamida**

40 [0207] Una mezcla de ácido 2,6-dimetoxinicotínico (1,1 g, 6 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,01 ml, 6,3 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (10 ml), se trató con cloruro de tionilo (460 µl, 6,3 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el aceite resultante se extrajo con éter (10 ml). El líquido sobrenadante se separó y se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

45 [0208] La disolución de cloruro de ácido en éter mencionada antes se enfrió a -30°C, y se añadió gota a gota una disolución de diazometano en éter (25 ml, 25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -30°C durante 30 min adicionales, y después a 0°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el aceite resultante se disolvió en THF (5 ml), se enfrió a 0°C, y se trató gota a gota con HBr al 48% (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 min, se neutralizó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃, y después se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para proporcionar la 2-bromo-1-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)etanona (1,1 g) en forma de un sólido amarillo.

50 [0209] De acuerdo con el procedimiento en el ejemplo de referencia 1, la 2-bromo-1-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)etanona se hizo reaccionar con (3-morfolin-4-il-propil)tiourea para proporcionar el compuesto del título (1,9 mg) en forma de una película fina incolora. LC/MS (ESI) m/z 475,1 [M+H]. HPLC tiempo de retención (Procedimiento B) = 2,87 min.

55 Ejemplo 19

60 **1-(3-(N-(4-(Benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiopeno-2-carboxamido)propanoil)piperidina-3-carboxamida**

[0210] Una mezcla de hidrocioruro del éster de t-butilo de la β-alanina (1,09 g, 6 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,04 ml, 6 mmol) se disolvió en cloroformo (6 ml) seguido de la adición de isotiocianato de N-(9-fluorenilmetoxicarbonilo) (1,67 g, 6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró, y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (10 ml) seguido de la adición de piperidina (1,1 ml, 11 mmol).

La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 min, después se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (3 ml), y se añadió hexano (30 ml). El precipitado formado se filtró y se secó a vacío para proporcionar la tiourea (1,1 g) en forma de un sólido amarillo.

5 **[0211]** Una mezcla de 1-(1-benzofuran-2-il)-2-bromoetan-1-ona (360 mg, 1,5 mmol) y la tiourea preparada antes (300 mg, 1,5 mmol) se disolvieron en dioxano seco (3 ml), seguido de la adición de N,N-diisopropiletilamina (261 μ l, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1 h, se enfrió, y después se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en cloroformo (3 ml) y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Teledyne Isco CombiFlash®) eluyendo con una mezcla de cloroformo/AcOH (95:3) y MeOH. Las fracciones de producto se
10 combinaron, se concentraron a vacío, se disolvieron en EtOAc (25 ml), se lavaron con disolución acuosa de NaHCO₃ y salmuera, y después se secaron sobre MgSO₄. La concentración a vacío proporcionó el aminotiazol (400 mg) en forma de un sólido blanquecino.

15 **[0212]** Una mezcla del compuesto de aminotiazol preparada antes (140 mg, 0,41 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (710 μ l, 4,1 mmol) se disolvieron en cloroformo seco (1 ml) seguido de la adición de cloruro de 2-tiofenocarbonilo (430 μ l, 4,1 mmol). La mezcla de reacción se irradió en un horno de microondas (potencia máx. 250 W, 140°C) durante 10 min, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en DMSO (500 μ l) y se sometió a purificación por HPLC (procedimiento Y). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a vacío. El éster resultante se disolvió en la mezcla de TFA/diclorometano (60:40,
20 10 ml), se agitó a temperatura ambiente 30 min, se concentró a vacío, y después el residuo resultante se secó a vacío para proporcionar el ácido carboxílico (163 mg) en forma de un sólido amarillento.

25 **[0213]** Una mezcla del ácido preparado antes (159 mg, 0,4 mmol) y pentafluorofenol (74 mg, 0,4 mmol) se disolvió en cloroformo (4 ml) seguido de la adición de N,N'-diisopropilcarbodiimida (63 μ l, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 20 min, y después se añadió una porción (200 μ l, 0,02 mmol) a una disolución de nipecotamida (2,6 mg, 0,02 mmol) en cloroformo (100 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche, y después se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en DMSO (200 μ l) y se sometió a purificación por HPLC (procedimiento Z) para proporcionar el compuesto del título (1,8 mg) en forma de un sólido amarillento. LC/MS (ESI) m/z 509,1 [M+H]. HPLC tiempo de retención (Procedimiento C) = 3,40 min.
30

Ejemplo 20

1-Acetil-N-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-4-carboxamida

35 **[0214]** De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 19, el éster de terc-butilo del ácido (3-amino-propil)carbámico se transformó en el 3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propilcarbomato de terc-butilo, que se hizo reaccionar con TFA/diclorometano (3:2), se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se concentró a vacío, después se disolvió en MeOH y se trató con HCl/éter 1 M. El precipitado resultante se filtró y se secó a vacío para proporcionar la N-(3-aminopropil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida (220 mg) en forma de un sólido blanco.
40

45 **[0215]** Una mezcla de la amina preparada antes (77 mg, 0,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (139 μ l, 0,8 mmol) se disolvió en cloroformo (2 ml), y se añadió una porción de la disolución (200 μ l, 0,02 mmol) a una disolución de cloruro de 1-acetil-isonipecotilo (7,6 mg, 0,04 mmol) en cloroformo (200 μ l). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche, y después se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en DMSO (200 μ l) y se sometió a purificación por HPLC (procedimiento Z) para proporcionar el compuesto del título (4,5 mg) en forma de un sólido amarillento. LC/MS (ESI) m/z 537,1 [M+H]. HPLC tiempo de retención (Procedimiento C) = 3,44 min.
50

Ejemplo 21

N-(4-(Benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-(piperidin-1-il)propanamido)propil)tiofeno-2-carboxamida

55 **[0216]** Una mezcla de ácido 1-piperidinapropiónico (3 mg, 0,02 mmol) y perclorato de tris(dimetilamino)clorofosfonio (7 mg, 0,02 mmol) se disolvió en NMP (200 μ l) seguido de la adición de N,N-diisopropiletilamina (17 μ l, 0,1 mmol). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 20 min, después se añadió N-(3-aminopropil)-N-(4-(benzo-furan-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida (7,7 mg, 0,02 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se sometió a purificación por HPLC (procedimiento Z) para proporcionar el compuesto del título (3,2 mg) en forma de un sólido amarillo pálido. LC/MS (ESI) m/z 523,5 [M+H]. HPLC tiempo de retención (Procedimiento C) = 3,15 min.
60

Ejemplo 22**N-(4-(Benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4,4-dihidroxipiperidin-1-il)propil)tiófeno-2-carboxamida**

5 [0217] De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 19, el 3-amino-1-propanol se transformó en el aminotriazol, que se disolvió en i-PrOH y se trató con HCl/éter 1 M para proporcionar el 3-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-ilamino)propan-1-ol (437 mg) en forma de un sólido blanco como la sal de hidrocloreuro.

10 [0218] Una mezcla del hidrocloreuro de aminotriazol preparado antes (423 mg, 1,36 mmol) y N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (674 μ l, 2,73 mmol) se disolvió en cloroformo seco (32 ml). La mezcla de reacción se calentó en un recipiente de presión a 80°C durante 30 min y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,07 ml, 6,12 mmol), seguido de la adición de cloruro de 2-tiofenocarbonilo (945 μ l, 8,84 mmol). La mezcla de reacción se irradió en un horno de microondas (potencia máx. 250 W, 120°C) durante 45 min, y después se enfrió a temperatura ambiente. La disolución resultante se lavó con agua (2 x 30 ml) y se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en DMSO (2 ml) y se purificó por HPLC (procedimiento X) para proporcionar la amida (347 mg) en forma de un sólido blanquecino.

15 [0219] Una mezcla de la amida (318 mg, 0,83 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (432 μ l, 2,48 mmol) se disolvió en diclorometano (28 ml), se enfrió a 0°C, y se trató con cloruro de metanosulfonilo (192 μ l, 2,48 mmol). Se retiró el baño de hielo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se lavó con agua (2 x 30 ml), y después se formó el azeótropo con tolueno (2 x 20 ml) para proporcionar el mesilato deseado. El aceite residual se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

20 [0220] En una caja de guantes en atmósfera de nitrógeno, se disolvió una mezcla de hidrocloreuro de 4-piperidona monohidrato (3 mg, 0,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (35 μ l, 0,2 mmol) en NMP (200 μ l) seguido de la adición de tamices moleculares de 4 Å. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. La disolución se decantó y se añadió una disolución del mesilato preparado antes (0,2 mmol) en NMP (100 μ l). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche, y después se purificó por HPLC (procedimiento Z) para proporcionar el producto deseado (0,4 mg) en forma de un sólido blanquecino. LC/MS (ESI) m/z 484,3 [M+H]. HPLC tiempo de retención (Procedimiento C) = 2,95 min.

Ejemplo 23**N-(4-(Benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)propil)tiófeno-2-carboxamida**

35 [0221] De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 19, se usó el 1-amino-3,3-dietoxipropano, sustituyendo la purificación por HPLC por cromatografía ultrarrápida eluyendo con mezclas de EtOAc/hexano que contenían trietilamina al 1%, para proporcionar la N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3,3-dietoxipropil)tiófeno-2-carboxamida en forma de un sólido blanquecino.

40 [0222] Una disolución de acetal (880 mg, 1,93 mmol) en dioxano (5 ml) se enfrió a 0°C, y se añadió HCl/éter 1 M (8 ml). Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se diluyó con éter (100 ml) y se extrajo con agua. La capa acuosa se neutralizó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con éter (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el aldehído (735 mg, 99%) en forma de un sólido blanquecino.

45 [0223] Una mezcla del aldehído (8 mg, 0,024 mmol) y (S)-(+)-2-pirrolidinametanol (12 mg, 0,12 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (500 μ l) seguido de tratamiento con borohidruro sódico (1,1 mg, 0,029 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 h, y después se concentró a vacío. El residuo resultante se extrajo con DMSO (250 μ l) y se filtró. El filtrado resultante se sometió a purificación por HPLC (procedimiento Z) para proporcionar el compuesto del título (1 mg) en forma de un sólido amarillo pálido. LC/MS (ESI) m/z 468,3 [M+H]. HPLC tiempo de retención (Procedimiento B) = 3,08 min.

Ejemplo 24

55 [0224] Los siguientes compuestos listados en la tabla 1 se prepararon por el procedimiento general para la síntesis en paralelo en fase sólida (procedimiento 1) o por procedimientos generales ilustrados en los ejemplos, usando los materiales de partida adecuados.

Tabla 1

Nombre del compuesto	LC/MS m/z [M+H]	HPLC tiempo de retención (min)	Procedimiento de HPLC	Procedimiento de síntesis
N-(4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida	472,30	2,72	A	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
N-(4-(benzofuran-3-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida	454,3	2,93	A	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
N-(4-(benzo[b]tiofen-3-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida	470,3	2,99	A	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	415,1	1,92	A	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(piridin-3-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	415,1	1,92	A	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(piridin-4-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	415,1	1,93	A	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(tiofen-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	420,3	2,69	A	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
N-(4-(5-clorotiofen-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida	453,9	2,93	A	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
N-(4-(5-clorotiofen-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida	420,3	2,65	A	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
N-(4-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida	484,3	3,16	A	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida	458,3	2,73	A	Procedimiento 1 Ejemplo 1 o Procedimiento 1
N-(4-(benzo[d]tiazol-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida	471,5	2,80	A	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(naftalen-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	464,3	3,06	A	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida	454,3	3,02	A	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
N-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida	486,3	2,76	A	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
N-(4-(2-cloropiridin-4-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida	449,1	2,59	A	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
etil-N-(4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida	494,3	2,72	B	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	485,1	2,42	B	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	481,1	2,94	B	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(5-(piridin-2-il)tiofen-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	497,5	2,55	B	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
N-(4'-metil-2'-(pirazin-2-il)-4,5'-bitiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida	513,1	2,72	B	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
ácido 2-(5-(2-(N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamido)tiazol-4-il)tiofen-2-il)acético	477,9	2,48	B	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)furan-2-carboxamida	438,3	2,89	B	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)nicotinamida	449,1	2,55	B	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)ciclobutanocarboxamida	426,4	3,08	A	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)picolinamida	449,1	2,83	B	Ejemplo 1 o Procedimiento 1

N-(4-(3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiófeno-2-carboxamida	515,1	3,20	C	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(3-fenilisoaxazol-5-il)tiazol-2-il)furan-2-carboxamida	465,1	2,85	C	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
1-metil-N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(3-fenilisoaxazol-5-il)tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	478,3	2,94	C	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
5-(2-(N-(3-morfolinopropil)tiófeno-2-carboxamido)-tiazol-4-il)isoxazol-3-carboxilato de etilo	477,1	2,67	B	Ejemplo 1 o Procedimiento 1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)furan-2-carboxamida	436,3	3,65	C	Ejemplo 13 o 14
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiófeno-2-carboxamida	451,9	3,69	C	Ejemplo 13 o 14
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-1-metil-N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-1H-pirrol-2-carboxamida	449,1	3,69	C	Ejemplo 13 o 14
N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-N-(4-(3-fenilisoaxazol-5-il)tiazol-2-il)furan-2-carboxamida	463,1	3,56	C	Ejemplo 13 o 14
N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-N-(4-(3-fenilisoaxazol-5-il)tiazol-2-il)tiófeno-2-carboxamida	479,1	3,59	C	Ejemplo 13 o 14
1-metil-N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-N-(4-(3-fenilisoaxazol-5-il)tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	476,3	3,56	C	Ejemplo 13 o 14
N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-N-(4-(3-fenilisoaxazol-5-il)tiazol-2-il)furan-2-carboxamida	478,3	2,55	C	Ejemplo 13 o 14
N-(4-morfolinobutil)-N-(4-(3-fenilisoaxazol-5-il)tiazol-2-il)furan-2-carboxamida	479,1	2,92	C	Ejemplo 13 o 14
N-(4-morfolinobutil)-N-(4-(3-fenilisoaxazol-5-il)tiazol-2-il)tiófeno-2-carboxamida	495,1	2,98	C	Ejemplo 13 o 14
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(dietilamino)propil)tiófeno-2-carboxamida	440,3	3,05	B	o 14 Ejemplo 13 o 14
N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiófeno-2-carboxamida	435,1	2,79	B	Ejemplo 13 o 14
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)tiófeno-2-carboxamida	467,1	2,68	B	Ejemplo 13 o 14
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)tiófeno-2-carboxamida	451,9	3,07	B	Ejemplo 13 o 14
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-morfolinobutil)tiófeno-2-carboxamida	468,3	3,01	B	Ejemplo 13 o 14
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(5-morfolinopentil)tiófeno-2-carboxamida	482,3	3,16	B	Ejemplo 13 o 14
N-(4-(5-metil-tiófeno-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiófeno-2-carboxamida	434,3	2,78	B	Ejemplo 15
N-(4-(6-metoxipiridin-3-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiófeno-2-carboxamida	445,1	2,42	B	Ejemplo 15
N-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiófeno-2-carboxamida	475,1	2,87	B	Ejemplo 15
N-(4-(1H-indol-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiófeno-2-carboxamida	453,1	2,93	C	Ejemplo 15
N-(4-(7-metoxibenzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiófeno-2-carboxamida	484,3	2,94	C	Ejemplo 15
N-(4-(5-metoxibenzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiófeno-2-carboxamida	484,3	3,03	C	Ejemplo 15
N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(5-nitrobenzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiófeno-2-carboxamida	499,1	3,09	C	Ejemplo 15
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-hidroxietilamino)-3-oxopropil)tiófeno-2-carboxamida	442,3	3,23	B	Ejemplo 19

N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	482,3	3,62	B	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(dimetilamino)etilamino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	469,1	2,93	B	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-hidroxipiperidin-1-il)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	482,3	3,54	B	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-((2-hidroxietil)(metil)amino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	456,3	3,43	B	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(bis(2-hidroxietil)amino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	486,3	3,06	B	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-oxo-3-(piperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	467,1	2,95	B	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	483,1	3,04	B	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(metil(2-(metilamino)etil)amino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	469,1	3,04	B	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	468,3	3,36	B	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	495,1	2,95	B	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-((2,3-dihidroxipropil)(metil)amino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	486,3	3,23	C	Ejemplo 19
2-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propanamido)acetato de metilo	470,3	3,62	C	Ejemplo 19
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propanoil)piperidina-3-carboxamida	509,1	3,40	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-oxo-3-(tiazolidin-3-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	470,3	3,98	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolino-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	468,3	3,75	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-((2-cianoetil)(metil)amino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	465,1	3,76	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	496,3	3,66	C	Ejemplo 19
ácido 1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propanoil)piperidina-3-carboxílico	510,3	3,62	C	Ejemplo 19
N-(3-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-3-oxopropil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	509,1	3,28	C	Ejemplo 19
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propanoil)pirrolidina-2-carboxamida	495,1	3,34	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-oxo-3-(3-oxopiperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	481,1	3,25	C	Ejemplo 19
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propanoil)piperidina-2-carboxamida	509,1	3,59	C	Ejemplo 19

N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-oxo-3-(2-fenoxietilamino)propil)tiofeno-2-carboxamida	517,9	4,11	C	Ejemplo 19
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propanoil)-N-(2-hidroxietil)piperidina-3-carboxamida	553,2	3,29	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(isobutil(1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-il)amino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	572,4	4,10	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	552,3	2,83	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-((2,3-dihidroxiopropil)(metil)amino)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	500,3	3,32	C	Ejemplo 19
2-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanamido)acetato de metilo	484,3	3,67	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-((5-metilpirazin-2-il)metilamino)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	517,9	3,57	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(1-hidroxiopropan-2-ilamino)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	470,3	3,42	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-oxo-4-(piperidin-1-il)butil)tiofeno-2-carboxamida	479,9	4,26	C	Ejemplo 19
1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)piperidina-4-carboxamida	523,5	3,37	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-((2-hidroxietil)(fenil)amino)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	531,9	3,97	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-oxo-4-(2-(piridin-4-il)etilamino)butil)tiofeno-2-carboxamida	517,1	3,01	C	Ejemplo 19
4-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo	581,2	4,30	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-oxo-4-(piridin-3-ilmetilamino)butil)tiofeno-2-carboxamida	503,1	3,04	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(5-(metilsulfonil)indolin-1-il)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	592,4	4,06	C	Ejemplo 19
1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo	581,2	4,07	C	Ejemplo 19
N-(4-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-4-oxobutil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	523,5	3,39	C	Ejemplo 19
1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)piperidina-4-carboxilato de metilo	538,3	4,02	C	Ejemplo 19
1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida	537,1	3,46	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)piperazin-1-il)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	588,4	3,92	C	Ejemplo 19
2-(1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)piperidin-3-il)acetato de etilo	566,4	4,31	C	Ejemplo 19
2-(1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)piperidin-4-il)acetato de etilo	566,4	4,24	C	Ejemplo 19

N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(4-(diethylamino)piperidin-1-il)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	551,5	3,18	C	Ejemplo 19
1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)pirrolidina-2-carboxamida	509,1	3,43	C	Ejemplo 19
1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo	524,3	3,98	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-oxo-4-(3-oxopiperazin-1-il)butil)tiofeno-2-carboxamida	495,1	3,34	C	Ejemplo 19
N-(4-(2-amino-2-oxooctilamino)-4-oxobutil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	469,1	3,21	C	Ejemplo 19
1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)-N-(2-hidroxiethyl)piperidina-3-carboxamida	567,2	3,35	C	Ejemplo 19
1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)-N-(2-hidroxiethyl)piperidina-4-carboxamida	567,2	3,25	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(2-(metilsulfinil)etilamino)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	502,3	3,24	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-((2-hidroxiethyl)(piridin-4-ilmetil)amino)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	547,1	2,98	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(ciclohexil(4-hidroxiethyl)amino)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	566,4	4,25	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-((2-cianoethyl)(tetrahydrofuran-2-il)metil)amino)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	549,1	4,02	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-oxo-4-(2-(piridin-3-il)pirrolidin-1-il)butil)tiofeno-2-carboxamida	543,1	3,21	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(1-hidroxiopropan-2-ilamino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	456,3	3,34	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-metoxiethylamino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	456,3	3,59	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(furan-3-ilmetilamino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	477,9	3,84	C	Ejemplo 19
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propanoil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo	510,3	3,95	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(isoindolin-2-il)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	500,3	4,27	C	Ejemplo 19
N-(3-((1,4-dioxan-2-il)metilamino)-3-oxopropil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	498,3	3,53	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(ciclohexil(4-hidroxiethyl)amino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	552,3	3,55	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(metil(piridin-4-il)amino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	489,1	3,20	C	Ejemplo 19
1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)piperidina-3-carboxamida	523,5	3,47	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-oxo-4-(piridin-2-ilmetilamino)butil)tiofeno-2-carboxamida	503,1	3,08	C	Ejemplo 19

N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-oxo-4-(tiazolidin-3-il)butil)tiofeno-2-carboxamida	484,3	4,03	C	Ejemplo 19
2-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanamido)etilcarbamato de terc-butilo	555,2	3,91	C	Ejemplo 19
(S)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(2-(hidroximetil)indolin-1-il)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	544,3	3,85	C	Ejemplo 19
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(isoindolin-2-il)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	514,3	4,28	C	Ejemplo 19
N-(3-acetamidopropil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	426,3	3,50	B	Ejemplo 20 o 21
1-acetil-N-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-4-carboxamida	537,1	3,44	C	Ejemplo 20 o 21
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-(piperidin-1-il)propanamido)propil)tiofeno-2-carboxamida	523,5	3,15	C	Ejemplo 20 o 21
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(dimetilamino)butanamido)propil)tiofeno-2-carboxamida	497,5	3,04	C	Ejemplo 20 o 21
N-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)isonicotinamida	489,1	3,12	C	Ejemplo 20 o 21
N-(3-(4-acetamidobutanamido)propil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	511,5	3,29	C	Ejemplo 20 o 21
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-(hidroximetil)-2-metilpropanamido)propil)tiofeno-2-carboxamida	500,3	3,30	C	Ejemplo 20 o 21
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)propil)tiofeno-2-carboxamida	524,3	3,57	C	Ejemplo 20 o 21
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-morfolinopropanamido)propil)tiofeno-2-carboxamida	525,1	3,03	C	Ejemplo 20 o 21
N-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	505,9	3,75	C	Ejemplo 20 o 21
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-morfolinoacetamido)propil)tiofeno-2-carboxamida	511,5	3,02	C	Ejemplo 20 o 21
(S)-1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)pirrolidina-2-carboxilato de terc-butilo	538,3	3,53	C	Ejemplo 22 o 23
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-3-carboxamida	495,1	3,02	C	Ejemplo 22 o 23
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-2-carboxilato de etilo	524,3	3,40	C	Ejemplo 22 o 23
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	468,3	3,03	C	Ejemplo 22 o 23
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(2-(2-hidroxietoxi)etil)piperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	541,1	2,73	C	Ejemplo 22 o 23
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	496,3	3,04	C	Ejemplo 22 o 23
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(2-cianoetil)piperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	505,9	3,11	C	Ejemplo 22 o 23

N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	482,3	3,00	C	Ejemplo 22 o 23
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	481,1	2,73	C	Ejemplo 22 o 23
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-3-carboxilato de etilo	524,3	3,36	C	Ejemplo 22 o 23
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	468,3	3,01	C	Ejemplo 22 o 23
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-(N-etilacetamido)pirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	523,5	3,24	C	Ejemplo 22 o 23
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-(N-metilacetamido)pirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	509,1	3,10	C	Ejemplo 22 o 23
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo	553,2	3,44	C	Ejemplo 22 o 23
(S)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	482,3	3,28	C	Ejemplo 22 o 23
N-(3-(3-acetamidopirrolidin-1-il)propil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	495,1	2,99	C	Ejemplo 22 o 23
4-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperazina-1-carboxilato de etilo	525,1	3,23	C	Ejemplo 22 o 23
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(morfolina-4-carbonil)piperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	566,4	3,02	C	Ejemplo 22 o 23
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4,4-dihidroxipiperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	484,3	2,95	C	Ejemplo 22 o 23
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	551,5	3,05	C	Ejemplo 22 o 23
(R)-1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N-metilpirrolidina-2-carboxamida	495,1	3,12	C	Ejemplo 22 o 23
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)pirrolidina-2-carboxamida	481,1	3,04	C	Ejemplo 22 o 23
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo	496,3	3,26	C	Ejemplo 22 o 23
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-2-carboxilato de metilo	510,3	3,31	C	Ejemplo 22 o 23
(S)-1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N,N-dimetilpirrolidina-2-carboxamida	509,1	3,20	C	Ejemplo 22 o 23
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	535,1	2,85	C	Ejemplo 22 o 23
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-oxopiperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	467,1	2,91	C	Ejemplo 22 o 23
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-2-carboxamida	495,1	3,05	C	Ejemplo 22 o 23
2-(4-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperazin-1-il)acetato de etilo	539,1	3,21	C	Ejemplo 22 o 23

4-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo	553,2	3,43	C	Ejemplo 22 o 23
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-morfolinopiperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	537,1	2,72	C	Ejemplo 22 o 23
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(2-dimetilamino)etil)piperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	524,3	2,71	C	Ejemplo 22 o 23
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(hidroximetil)pirroildin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	468,3	3,08	B	Ejemplo 22 o 23
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	496,3	3,14	B	Ejemplo 22 o 23
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	482,3	3,05	B	Ejemplo 22 o 23
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	482,3	3,13	B	Ejemplo 22 o 23
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	454,3	3,00	B	Ejemplo 22 o 23
(S)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	468,3	3,09	B	Ejemplo 22 o 23
N-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	495,5	2,98	B	Ejemplo 22 o 23
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N,N-dietilpiperidina-3-carboxamida	551,5	3,39	B	Ejemplo 22 o 23
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	497,5	2,70	B	Ejemplo 22 o 23
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	511,5	2,82	B	Ejemplo 22 o 23
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-(dietilamino)pirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	509,5	2,82	B	Ejemplo 22 o 23
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida	509,1	2,93	C	Ejemplo 22 o 23
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	523,5	2,72	C	Ejemplo 22 o 23
ácido (R)-1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)pirrolidina-2-carboxílico	482,3	3,06	B	Ejemplo 22 o 23
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-4-carboxamida	495,5	2,88	C	Ejemplo 22 o 23
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	538,3	2,84	B	Ejemplo 22 o 23
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	531,1	3,13	B	Ejemplo 22 o 23

Ejemplo 25**Caracterización de compuestos**

5 **[0225]** Se usaron las siguientes condiciones de HPLC analítica para caracterizar las entidades químicas de la presente descripción. Los iones de la MS se detectaron usando un espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo de electropulverización Sciex API-100, conectado con el sistema de HPLC.

10 **[0226]** Procedimiento A: columna analítica C18 Phenomenex Chromolith SpeedRod RP-18e (4,6 mm x 50 mm); caudal = 1,5 ml/min; volumen de inyección = 15-20 µl; fase móvil A: agua 100%, ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA); fase móvil B: acetonitrilo 100%, ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA); gradiente de elución de 5% de B a 100% de B a lo largo de 4,4 min, permaneciendo a 100% de B durante 1 min, después equilibrado a 5% de B a lo largo de 0,6 min.

15 **[0227]** Procedimiento B: columna analítica C18 Phenomenex Chromolith SpeedRod RP-18e (4,6 mm x 50 mm); caudal = 1,5 ml/min; volumen de inyección = 15 - 20 µl; fase móvil A: agua 100%, ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA); fase móvil B: acetonitrilo 100%, ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA); gradiente de elución de 5% de B a 100% de B a lo largo de 4,3 min, permaneciendo a 100% de B durante 1 min, después equilibrado a 5% de B a lo largo de 0,7 min.

20 **[0228]** Procedimiento C: columna analítica C18 Phenomenex Chromolith SpeedRod RP-18e (4,6 mm x 50 mm); caudal = 1,5 ml/min; volumen de inyección = 15 - 20 µl; fase móvil A: agua 100%, ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA); fase móvil B: acetonitrilo 100%, ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA); gradiente de elución de 5% de B a 100% de B a lo largo de 4,2 min, permaneciendo a 100% de B durante 1 min, después equilibrado a 5% de B a lo largo de 0,8 min.

25 **[0229]** Se usaron los siguientes procedimientos de HPLC preparativa para la purificación de entidades químicas de la presente descripción:

30 **[0230]** Procedimiento X: columna C18 YMC-Pack ODS-A (30 mm x 100 mm); caudal = 45 ml/min; volumen de inyección = 2 ml; fase móvil A: agua 100%, ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA); fase móvil B: acetonitrilo 100%, TFA al 0,1%; gradiente de elución de 0% de B a 90% de B a lo largo de 90 min.

35 **[0231]** Procedimiento Y: columna C-18 YMC-Pack ODS-A (30 mm x 100 mm); caudal = 36 ml/min; volumen de inyección = 1,5 - 2,5 ml; fase móvil A: agua 100%, ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA); fase móvil B: acetonitrilo 100%, TFA al 0,1%; gradiente de elución de 0% de B a 70% de B a lo largo de 70 min.

40 **[0232]** Procedimiento Z: columna Phenomenex Synergi 4 µm Max-RP (10 mm x 50 mm); caudal = 6 ml/min; volumen de inyección = 100 µl; fase móvil A: agua 100%, ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA); fase móvil B: acetonitrilo 100%, ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA); gradiente de elución de 5% de B a 100% de B a lo largo de 6 min.

Ejemplo 26**Ensayos de HTS de enzimas que usan ATP**

45 **[0233]** Los siguientes procedimientos describen la preparación del reactivo y la placa para un HTS de una enzima que usa ATP, tal como una proteína quinasa, realizado en un formato de ensayo de movilidad retardada externo al chip. A continuación se proporciona un protocolo de HTS para llevar a cabo un cribado HTS de proteína quinasa en un sistema microfluídico Caliper HTS 250. Los siguientes parámetros dependen de la proteína quinasa usada y los puede determinar el experto en la materia, como parte de un procedimiento de desarrollo de ensayo típico. Por ejemplo, se puede identificar el sustrato peptídico a partir de la bibliografía actual, mediante cribado de una biblioteca de péptidos de potenciales sustratos de proteína quinasa, o por otros medios aplicables aceptados en el campo.

55 **[0234]** La siguiente tabla proporciona parámetros de ensayo de cribado típicos adecuados para un sistema microfluídico Caliper HTS 250 usado para ensayar la AKT1. Los parámetros usados para ensayar otras proteína quinasa los puede determinar el experto en la materia.

Concentración de reacción		
Concentración de inhibidor	10	μM
Concentración de enzima	0,9	μM
Concentración de sustrato/péptido	1	μM
ATP	50	μM

Propiedades de la reacción		
Volumen de inhibidor	5	μl
Volumen de enzima	10	μl
Volumen de sustrato	10	μl
Volumen de terminación	45	μl
Tiempo de reacción	3	h
Temperatura de reacción	20-25	°C

Propiedades de Sipper		
Retardo inicial	20	s
Tampón	20	s
Muestra	0,2	s
Retardo final	120	s

Pocillo de colorante		
Colorante	0,2	s

Propiedades de Script		
Electrodo 1	-250	V
Electrodo 2	-2000	V
Electrodo 3	-2000	V
Electrodo 4	-250	V

Propiedades del láser		
UV	no	
Azul	si	
Rojo	no	

Recolección de datos		
CCD1	no	
CCD2	si	
CCD3	no	

Concentraciones de inhibidor		
Inhibidor: EDTA		
100%	20	mM
Inhibidor estaurosporina		
50%	32	mM

Flujo dirigido por presión		
Presión	-0,14	kg/cm ²
Presión base	-0,14	kg/cm ²

5

10

[0235] Los reaccionantes y tampones listados en la siguiente tabla se pueden aplicar en general para desarrollar y realizar un cribado HTS de la proteína quinasa humana usando el sistema Caliper HTS 250.

Reactivo	Nombre del reactivo	Fabricante	nº de catálogo	PM	Conservación
4 sippcr LABCHIP	FS266	Caliper Tech. Inc.	760077-0266	-	2-8°C
Enzima	Akt1/PKBalfa, activa	Upstate	14-276	-	-20°C
Sustrato	Péptido 2	BioPeptide	-	1528 Da	-20°C
Inhibidor control	Estaurosporina	Calbiochem	569397	466,5	20°C
Componentes de tampón	HEPES (ácido libre)	Calbiochem	391338	238,3	T.a.
	HEPES (sal de Na)	Calbiochem	391333	260,3	T.a.
	DMSO	Sigma	D8418	-	T.a.
	Triton X-100	Sigma	T8787	-	T.a.
	BSA	Sigma	A8806	-	2-8°C
	DTT (reactivo de Cleland)	Calbiochem	233153	154,2	2-8°C
	EDTA (0,5 M)	Sigma	E7889	n/e	T.a.
	Coating Reagent 3	Caliper Tech. Inc.	760050	n/e	2-8°C
	HCl 6 N	VWR	JT5619-2	n/e	T.a.
	sal disódica de ATP	Sigma	A7699	551,1	-20°C
	Na ₃ VO ₄	Calbiochem	567540	183,9	-20°C
	β-Glicerofosfato	Calbiochem	35675	306,1	-20°C
	MgCl ₂ ·6H ₂ O	Sigma	M2670	203,3	T.a.

[0236] Se prepararon los siguientes reactivos usando los tampones descritos previamente.

5 **[0237]** Se preparó una disolución tampón primaria 2X combinando 200 ml de HEPES 1 M, pH 7,5, 2 ml de Triton X-100 al 10%, 20 ml de BSA al 10%, y 778 ml de H₂O.

10 **[0238]** Se preparó una disolución tampón de enzima 2,5X combinando 177,408 ml de tampón primario 2X, 0,887 ml de DTT 1 M, 0,089 ml de ATP 100 mM, 8,870 ml de MgCl₂ 1 M, 0,089 ml de β-glicerofosfato 100 mM, 0,089 ml de Na₂VO₄ 100 mM, 0,254 ml de enzima 62,8 μM y 167,13 ml de H₂O.

15 **[0239]** Se preparó una disolución tampón de sustrato 2,5X combinando 177,408 ml de tampón primario 2X, 0,887 ml de péptido-X 1 mM, y 176,521 ml de H₂O.

20 **[0240]** Se preparó una disolución de tampón de terminación 1,55X combinando 762,05 ml de tampón primario 2X, 95,1 ml de EDTA 0,5 M, y 666,94 ml de H₂O.

25 **[0241]** Se preparó una disolución tampón TCB combinando 125 ml de tampón primario 2X, 10 ml de EDTA 0,5 M, 6,25 ml de reactivo de recubrimiento al 4%, 1,01 ml de DMSO al 100%, y 107,74 ml de H₂O.

30 **[0242]** Se preparó una disolución de colorante combinando 0,5 μl de péptido-X y 2.999,5 ml de tampón primario 1X.

35 **[0243]** Se preparó una disolución tampón de ensayo 1,06X combinando 205,15 ml de tampón primario 2X, y 181,92 ml de H₂O.

40 **[0244]** Los ensayos para determinar la actividad inhibidora de quinasa de las entidades químicas de la presente descripción se realizaron usando un dispositivo microfluidico Caliper HTS 250, placas de ensayo de fondo en U Greiner, un dispensador Multidrop para la transferencia de reactivos y el software Biomek FX (AMNCBM03). Inicialmente, se añadieron 2,4 μl de una disolución 1 mM de un compuesto de ensayo en DMSO al 100% a un pocillo de la placa con fondo en U Greiner. Una sola placa con fondo en U Greiner que tenía 24x16 pocillos podía incluir múltiples compuestos de ensayo. Después, se añadieron 40 μl de tampón de ensayo 1,06X a cada pocillo de la placa de ensayo. Usando el software Biomek FX, se añadieron 10 μl de EDTA 0,5 M mediante el Span-8 a los pocillos indicados como 100% de control y se añadieron 2,4 μl de DMSO al 100% mediante el Span-8 a los pocillos indicados como 0% de control. Usando el dispensador Multidrop, se añadieron 10 μl de tampón de enzima 2,5X, seguido de 10 μl de tampón de sustrato 2,5X a cada pocillo de la placa de ensayo. El volumen total de reacción en cada pocillo era 25 μl y la concentración del compuesto de ensayo era 10 μM. La placa de ensayo se incubó durante 2,5 h de 20°C a 22°C. Después del periodo de incubación, usando el dispensador Multidrop, se añadieron 45 μl de tampón de terminación 1,55X a cada pocillo de la placa de ensayo para detener la reacción. La inhibición de la enzima que usa ATP, tal como una proteína quinasa particular, se determinó midiendo la relación del sustrato peptídico al producto fosforilado para cada pocillo de la placa de ensayo usando el sistema Caliper HTS 250.

[0245] Los compuestos que presentaban una actividad para una enzima que usa ATP diana particular mayor que

- 3 sigma respecto a la actividad media de la población de compuestos predominantemente inactivos para la misma enzima que usa ATP diana, se consideraron activos. El uso de límites estadísticos 3 sigma representa un procedimiento conservativo para declarar potenciales éxitos entre las dianas. La actividad 3 sigma, así como la actividad media de la población, pueden diferir para cada enzima diana. Este procedimiento tiene una tasa positiva falsa esperada, a partir de un procedimiento de medición de control, de uno en un millón. Se consideró que los compuestos mostraban selectividad entre una diana principal y una o más dianas distintas si la actividad (p. ej., % de inhibición, CI_{50} , K_i , CE_{50} , etc.) para ese compuesto contra la diana principal era significativamente diferente de la de las otras dianas dentro del error de la medición de la actividad.
- 5
- 10 **[0246]** Cada entidad química listada en la tabla 2 se ensayó respecto a la actividad inhibidora de proteína quinasa de acuerdo con los ensayos biológicos y definiciones de la actividad inhibidora de proteína quinasa descritos en el presente documento. Para cada compuesto de ejemplo listado en la tabla 2, se indica la actividad inhibidora para al menos una proteína quinasa de acuerdo con los ensayos biológicos y definiciones de la actividad inhibidora de proteína quinasa descritos en el presente documento. La proteína quinasa o quinasas humanas para las que un compuesto presentaba selectividad como se define en el presente documento, también se presenta en la tabla 2.
- 15

TABLA 2

Compuesto	Actividad
carboxamida N-(4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiófeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-3-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiófeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzo[b]tiófeno-3-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiófeno-2-carboxamida	AKT1
N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)tiófeno-2-carboxamida	AKT1
N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(piridin-3-il)tiazol-2-il)tiófeno-2-carboxamida	AKT1 CDK2/ciclina E
N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(piridin-4-il)tiazol-2-il)tiófeno-2-carboxamida	AKT1 KIT
N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(tiófeno-2-il)tiazol-2-il)tiófeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(5-clorotiófeno-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiófeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(5-clorotiófeno-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiófeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(3-metilbenzo[b]tiófeno-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiófeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiófeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzo[d]tiazol-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiófeno-2-carboxamida	AKT1
N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(naftalen-2-il)tiazol-2-il)tiófeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiófeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiófeno-2-carboxamida	AKT1 KIT
N-(4-(2-cloropiridin-4-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiófeno-2-carboxamida	AKT1 KIT
N-(4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiófeno-2-carboxamida	AKT1
N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)tiazol-2-il)tiófeno-2-carboxamida	AKT1
N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiófeno-2-carboxamida	AKT1
N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(5-(piridin-2-il)tiófeno-2-il)tiazol-2-il)tiófeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4'-metil-2'-(pirazin-2-il)-4,5'-bitiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiófeno-2-carboxamida	AKT1
ácido 2-(5-(2-(N-(3-morfolinopropil)tiófeno-2-carboxamido)tiazol-4-il)tiófeno-2-il)acético	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)furan-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)nicotinamidanicotinamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)ciclobutanocarboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)picolinamida	AKT1
N-(4-(3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiófeno-2-carboxamida	AKT1
N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)furan-2-carboxamida	AKT1
1-metil-N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	AKT1
5-(2-(N-(3-morfolinopropil)tiófeno-2-carboxamido)tiazol-4-il)isoxazol-3-carboxilato de etilo	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)furan-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiófeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-1-metil-N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-1H-pirrol-2-carboxamida	AKT1
N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)furan-2-carboxamida	AKT1
N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiófeno-2-carboxamida	AKT1
1-metil-N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	AKT1
N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)furan-2-carboxamida	AKT1

ES 2 401 138 T3

N-(4-morfolinobutil)-N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)furan-2-carboxamida	AKT1
N-(4-morfolinobutil)-N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(dietilamino)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-morfolinobutil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(5-morfolinopentil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(5-metiltiofen-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(6-metoxipiridin-3-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
6-(2-(N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamido)tiazol-4-il)nicotinato de metilo	AKT1
N-(4-(1H-indol-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(7-metoxibenzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(5-metoxibenzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(5-nitrobenzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-hidroxi-etilamino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(dimetilamino)etilamino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-hidroxipiperidin-1-il)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(2-hidroxietil)(metil)amino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(bis(2-hidroxietil)amino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-oxo-3-(piperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(metil(2-(metilamino)etil)amino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2,3-dihidroxipropil)(metil)amino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
2-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propanamido)acetato de metilo	AKT1
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propanoil)piperidina-3-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-oxo-3-(tiazolidin-3-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolino-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(2-cianoetil)(metil)amino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
ácido 1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propanoil)piperidina-3-carboxílico	AKT1
N-(3-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-3-oxopropil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propanoil)pirrolidina-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-oxo-3-(3-oxopiperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propanoil)piperidina-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-oxo-3-(2-phenoxietilamino)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1

ES 2 401 138 T3

1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propanoil)-N-(2-hidroxietyl)piperidina-3-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(isobutil(1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-il)amino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-((2,3-dihidroxiopropil)(metil)amino)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
2-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanamido)acetato de metilo	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-((5-metilpirazin-2-il)metilamino)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(1-hidroxiopropan-2-ilamino)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-oxo-4-(piperidin-1-il)butil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)piperidina-4-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-((2-hidroxietyl)(fenil)amino)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-oxo-4-(2-(piridin-4-il)etilamino)butil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
4-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-oxo-4-(piridin-3-ilmetilamino)butil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(5-(metilsulfonil)indolin-1-il)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo	AKT1
N-(4-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-4-oxobutil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)piperidina-4-carboxilato de metilo	AKT1
1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)piperazin-1-il)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
2-(1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)piperidin-3-il)acetato de etilo	AKT1
2-(1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)piperidin-4-il)acetato de etilo	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)pirrolidina-2-carboxamida	AKT1
1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-oxo-4-(3-oxopiperazin-1-il)butil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(2-amino-2-oxoetilamino)-4-oxobutil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)-N-(2-hidroxietyl)piperidina-3-carboxamida	AKT1
1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)-N-(2-hidroxietyl)piperidina-4-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(2-(metilsulfonil)etilamino)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-((2-hidroxietyl)(piridin-4-ilmetil)amino)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(ciclohexil(4-hidroxietyl)amino)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1

N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-((2-cianoetil)((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-oxo-4-(2-(piridin-3-il)pirrolidin-1-il)butil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(1-hidroxiopropan-2-ilamino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-metoxietilamino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(furan-3-ilmetilamino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propanoil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(isoindolin-2-il)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(3-((1,4-dioxan-2-il)metilamino)-3-oxopropil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(ciclohexil(4-hidroxibutil)amino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(metil(piridin-4-il)amino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)piperidina-3-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-oxo-4-(piridin-2-ilmetilamino)butil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-oxo-4-(tiazolidin-3-il)butil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
2-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanamido)etilcarbamato de terc-butilo	AKT1
(S)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(2-(hidroximetil)indolin-1-il)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(isoindolin-2-il)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(3-acetamidopropil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
1-acetil-N-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-4-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-(piperidin-1-il)propanamido)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(dimetilamino)butanamido)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)isonicotinamida	AKT1
N-(3-(4-acetamidobutanamido)propil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanamido)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-morfolinopropanamido)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-morfolinoacetamido)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
(S)-1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)pirrolidina-2-carboxilato de terc-butilo	AKT1
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-3-carboxamida	AKT1
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-2-carboxilato de etilo	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(2-(2-hidroxietoxi)etil)piperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(2-cianoetil)piperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1

ES 2 401 138 T3

N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-3-carboxilato de etilo	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-(N-etilacetamido)pirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-(N-metilacetamido)pirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo	AKT1
(S)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(3-(3-acetamidopirrolidin-1-il)propil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
4-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperazina-1-carboxilato de etilo	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(morfolina-4-carbonil)piperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4,4-dihidroxipiperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
(R)-1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N-metilpirrolidina-2-carboxamida	AKT1
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)pirrolidina-2-carboxamida	AKT1
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo	AKT1
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-2-carboxilato de metilo	AKT1
(S)-1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N,N-dimetilpirrolidina-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-oxopiperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-2-carboxamida	AKT1
2-(4-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperazin-1-il)acetato de etilo	AKT1
4-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-morfolinopiperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
(S)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida	AKT1
N-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida	AKT1

1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiófeno-2-carboxamido)propil)-N,N-dietilpiperidina-3-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propil)tiófeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)propil)tiófeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-(dietilamino)pirrolidin-1-il)propil)tiófeno-2-carboxamida	AKT1
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiófeno-2-carboxamido)propil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)propil)tiófeno-2-carboxamida	AKT1
ácido (R)-1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiófeno-2-carboxamido)propil)pirrolidina-2-carboxílico	AKT1
1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiófeno-2-carboxamido)propil)piperidina-4-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-il)propil)tiófeno-2-carboxamida	AKT1
N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)propil)tiófeno-2-carboxamida	AKT1

Ejemplo 27

Ensayos celulares

- 5
- [0247]** Los expertos en la materia pueden ensayar las actividades celulares de los compuestos inhibidores descritos en una variedad de ensayos. Las fuentes de células incluyen, pero sin limitar, células mononucleares de sangre periférica humana y líneas celulares transformadas disponibles de bancos de células estándar tales como The American Type Culture Collection (Bethesda, MD). Las células genéticamente manipuladas para expresar una quinasa o quinasas particulares también son adecuadas para usar en los ensayos de actividad celular.
- 10
- [0248]** Se puede ensayar la actividad de los compuestos en ensayos de proliferación celular usando células diana (p. ej., LNCaP, HT-29, U87MG, PC3, MV4-11, RS4:11, H1299, H526, K562, y otras). Las células se cultivan en placas de 96 pocillos en medio de cultivo celular adecuado de proveedores tales como Gibco, BRL con una densidad óptima para cada línea celular (típicamente 1000-2500 células por pocillo). Las células se pueden estimular para proliferar con factores de crecimiento y/o citoquinas. La viabilidad celular se mide usando Alamar Blue™ (Biosource International, Camarillo, CA). Los controles típicos para la inhibición de la proliferación incluyen, pero sin limitar, paclitaxel y doxorubicina (Calbiochem, San Diego CA).
- 15
- [0249]** Se pueden ensayar los compuestos en la inducción de apoptosis en células diana, midiendo la inducción de Caspasa 3 usando el sistema de ensayo Promega Caspase-Glo 3/7 (Madison, WI). La inducción de la Caspasa 3 por el compuesto se puede comparar con la inducción de la Caspasa 3 por el vehículo (DMSO al 1%) y con inductores de la apoptosis conocidos tales como LY294002 (Calbiochem, San Diego, CA).
- 20
- [0250]** Se puede ensayar la actividad en las proteínas de señalización intracelular evaluando sus estados de fosforilación usando técnicas tales como transferencia Western y ensayos basados en perlas en disolución. Los reactivos para medir la fosforilación de Akt (S473), PRAS40 (T246), GSK3beta (S9) y otros, eran de Biosource International (Camarillo, CA). Las células en la densidad óptima se trataron con compuesto durante 2-24 h y después se lisaron en un tampón de lisis hipotónico estándar (Tris 50 mM, pH 7,4, NaCl 250 mM, EDTA 5 mM, NaF 50 mM, NaVO₃ 1 mM, Nonidet P40 al 1%, PMSF 1 mM, cóctel inhibidor de Roche, n° de Cat. 1836170). Los lisatos se pueden centrifugar y el líquido sobrenadante se puede usar para realizar el análisis SDS/PAGE o evaluar las fosfoproteínas usando reactivos basados en perlas y detectando en un sistema de ensayo Luminex 100 (Luminex, Austin, TX).
- 25
- [0251]** Algunas de las entidades químicas de la presente descripción se ensayan en ensayos de proliferación celular como se describe en el presente documento y presentan valores de CI₅₀ menores o iguales a 30 micromolar.
- 30
- [0252]** Se ensaya en algunas entidades químicas de la presente descripción la inducción de la apoptosis en células diana y presentan un valor de CE₅₀ menor o igual a 30 micromolar.
- 35
- 40

Ejemplo 287**Modelos de xenoinjerto tumoral in vivo**

5 [0253] Animales: se usaron ratones sin pelo atímicos, hembra (Harlan). Los animales tenían 9-10 semanas de edad el día 1 del estudio.

10 [0254] Tumor: el tumor de colon humano HT29 se mantuvo en ratones sin pelo atímicos por injerto seriado. Se implantó a los animales por vía subcutánea un fragmento de tumor (1 mm^3) en el flanco derecho de los animales. Se hizo el seguimiento de los tumores dos veces por semana y después diariamente cuando sus volúmenes se aproximaron a $80\text{-}120 \text{ mm}^3$. El día 1, los ratones se distribuyeron aleatoriamente en grupos de control y tratamiento con tamaños de tumores de $62,5\text{-}196,0 \text{ mm}^3$ y un grupo con tamaños medios de tumores de $91,1\text{-}155,3 \text{ mm}^3$. Se registraron los tamaños iniciales de los tumores y el peso corporal de los animales.

15 [0255] Tratamiento: Control (sin tratamiento). Control vehículo (CAPTISOL® al 30% en agua), 0,2 ml/ratón, i.p. dos veces al día los días 1-10 (dos dosis diarias x 10). Entidades químicas de la presente descripción, 150 mg/kg/inyección, i.p., dos veces al día los días 1-10 (dos dosis diarias x 10). Paclitaxel, 30 mg/kg/inyección, i.v., una vez al día los días 1, 3, 5, 7 y 9 (una dosis diaria x 5). En todos los grupos, el volumen de dosificación de 0,2 o 0,3 ml/20-g de ratón se ajustó al peso corporal de cada animal. Los animales se pesaron diariamente los días 1-5, después dos veces por semana hasta completar el estudio. Se hizo el seguimiento del estudio diariamente y se hicieron anotaciones de cualquier observación inusual en los animales.

25 [0256] Se practicó la eutanasia en todos los animales cuando su neoplasia alcanzó el tamaño del punto final predeterminado (1.500 mm^3). Se calculó el *tiempo para el punto final* (TTE) para cada ratón mediante la siguiente ecuación:

$$\text{TTE} = \frac{\log_{10} (\text{volumen del punto final}) - b}{m}$$

30 en la que el TTE se expresa en días, el volumen del punto final es en mm^3 , b es el valor en el origen, y m es la pendiente de la recta obtenida por regresión lineal de un conjunto de datos de crecimiento de tumor transformados por log. El conjunto de datos está compuesto de la primera observación que superaba el volumen del punto final del estudio y las 3 observaciones consecutivas que precedían inmediatamente a haber alcanzado el volumen del punto final. A los animales que no alcanzaron el punto final se les asigna un valor de TTE igual al último día del estudio (60 días). Se usó la prueba de log-rank para analizar la significancia de la diferencia entre los valores de TTE de los dos grupos.

40 [0257] La eficacia del tratamiento se determinó por el *retraso de crecimiento tumoral* (TGD), que se define como el aumento de la mediana del TTE para un grupo de tratamiento comparado con el grupo de control:

$$\text{TGD} = T - C$$

expresado en días, o como un porcentaje de la mediana del TTE del grupo de control:

$$\% \text{ TGD} = \frac{T - C}{C} \times 100$$

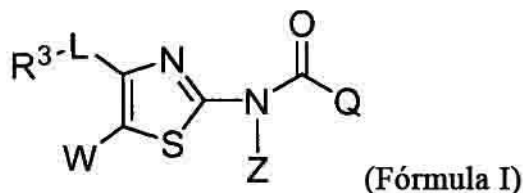
45 en la que: T = mediana de TTE para un grupo de tratamiento, C = mediana de TTE para el grupo de control

50 [0258] El tratamiento puede producir una *regresión parcial* (PR) o *regresión completa* (CR) del tumor en un animal. En una respuesta de PR, el volumen del tumor es 50% o menos de su volumen del día 1 durante 3 mediciones consecutivas durante el desarrollo del estudio, e igual o mayor que $13,5 \text{ mm}^3$ para una o más de estas tres mediciones. En una respuesta de CR, el volumen del tumor es menor de $13,5 \text{ mm}^3$ durante 3 mediciones consecutivas durante el desarrollo del estudio.

55 [0259] Otras realizaciones de la presente descripción serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la consideración de la memoria descriptiva y la práctica de la presente descripción, descrita en el presente documento. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren solo ilustrativos, estando indicados el verdadero alcance y espíritu de la presente descripción mediante las siguientes reivindicaciones. Las siguientes cláusulas (que no son reivindicaciones) también forman parte de la descripción de esta solicitud, pero no definen el alcance de la invención, que está definido por las reivindicaciones.

60

1. Al menos una entidad química elegida de los compuestos de fórmula I:



5 y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos, en la que

R³ se elige de hidroxilo, alcoxi, amino, amino sustituido y Ar;

10 Ar se elige de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

L se elige de alquileno C₀-C₄, alquileno C₁-C₄ sustituido, -(alquilen C₀-C₄)-NH-(C=O)-; y -(alquilen C₀-C₄)(C=O)-;

15 W se elige de hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

Q se elige de alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; y

20 Z se elige de alquilo y alquilo sustituido,

con la condición de que cuando Q es piridin-3-ilo opcionalmente sustituido, L es un enlace covalente, W es 3-metilfenilo, R³ es piridin-4-ilo opcionalmente sustituido, entonces Z no es metilo;

25 cuando Ar es piridin-4-ilo, W es hidrógeno, y Q se elige de bencilo, bencilo sustituido, fenilo y fenilo sustituido, entonces Z no se elige de alquilo inferior ni alquilo inferior sustituido;

cuando Ar es 2-oxo-(3-hidroquinolilo), W es hidrógeno, Z es metilo, entonces Q no es fenilo;

30 cuando W se elige de 2-(ciclohexilamino)piridin-4-ilo y 2-(ciclopentilamino)piridin-4-ilo, Ar es 3-metilfenilo, Z es metilo, entonces Q no es piridin-3-ilo o 6-metilpiridin-3-ilo;

Ar no es piridona sustituida o benzoiloxipiridina;

35 cuando cualquiera de R¹ o R² es hidrógeno, entonces Ar no es 4-pivaloiloxifenilo;

Q no es un heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido que comprende uno o más heteroátomos elegidos de S y N, condensado con un anillo de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

40 cuando Z es alquilo inferior o 3-morfolinopropilo, entonces Ar no es fenilo, 4-metoxifenilo, o 2,5-dimetoxifenilo;

cuando Ar es piridinilo, L es un enlace covalente, Z es hidrógeno o metilo, y W es fenilo sustituido con un metoxi, metilo, cloro, fluoro, cloro o t-butilo, entonces Q no es metilo; y

45 cuando Ar es 4-t-butilfenilo, L es un enlace covalente, Z es propilo y Q es 1-ciano-2-hidroxi-prop-1-enilo, entonces W no es hidrógeno.

2. Al menos una entidad química de la cláusula 1, en la que L es un enlace covalente.

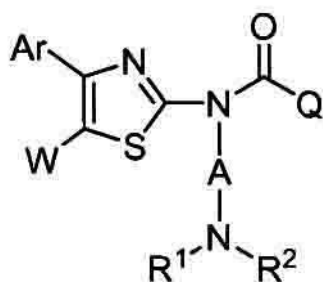
50

3. Al menos una entidad química de la cláusula 1, en la que L es -NH-(C=O)-.

4. Al menos una entidad química de una cualquiera de las cláusulas 1 a 3, en la que R³ es alcoxi C₁₋₈.

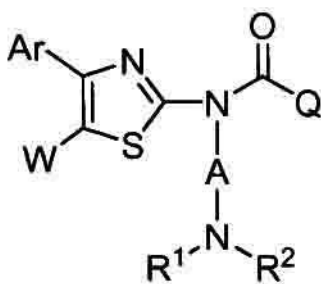
55 5. Al menos una entidad química de una cualquiera de las cláusulas 1 a 3, en la que R³ es Ar.

6. Al menos una entidad química de la cláusula 1, en la que los compuestos de fórmula I se eligen de los compuestos de fórmula II:



(Fórmula II)

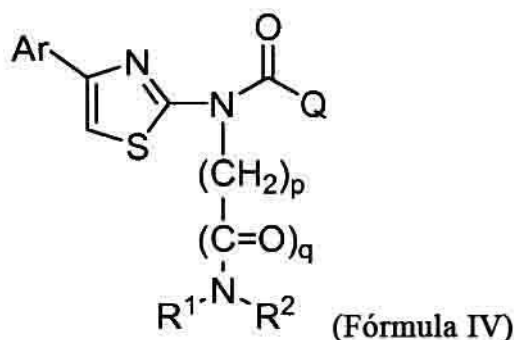
- 5 en la que
- A se elige de alquileno, alquileno sustituido, alquilenilo y alquilenilo sustituido; y
- 10 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, o R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al que R^1 y R^2 están unidos forman un anillo elegido de cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido.
- 15 7. Al menos una entidad química de la cláusula 6, en la que A se elige de alquileno y alquileno sustituido.
8. Al menos una entidad química de la cláusula 7, en la que A se elige de 1,3-propileno, 1,4-butileno o $-(CH_2)_m-$ ($C=O$)- y en la que m es 2 ó 3.
- 20 9. Al menos una entidad química de una cualquiera de las cláusulas 1 a 8, en la que W se elige de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido.
10. Al menos una entidad química de la cláusula 9, en la que W es hidrógeno.
- 25 11. Al menos una entidad química de la cláusula 6, en la que los compuestos de fórmula I se eligen de compuestos de fórmula III:



(Fórmula III)

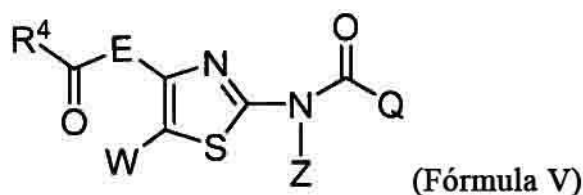
- 30 en la que R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al que R^1 y R^2 están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido, que incluye opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales elegidos de O, S y N en el anillo.

- 35 12. Al menos una entidad química de la cláusula 7, en la que los compuestos de fórmula I se eligen de compuestos de fórmula IV:



en la que p se elige de 2, 3 y 4, y q se elige de 0 y 1.

- 5 13. Al menos una entidad química de la cláusula 12, en la que p se elige de 2, 3 y 4, y q es 0.
14. Al menos una entidad química de la cláusula 13, en la que p se elige de 2 y 3, y q es 0.
15. Al menos una entidad química de la cláusula 12, en la que p se elige de 2 y 3, y q es 1.
- 10 16. Al menos una entidad química de la cláusula 15, en la que p es 2 y q es 1.
17. Al menos una entidad química de una cualquiera de las cláusulas 6 a 10 ó 12 a 16, en la que R¹ y R² se eligen independientemente de alquilo, y alquilo sustituido, o R¹ y R² junto con el nitrógeno al que R¹ y R² están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo monocíclico.
- 15 18. Al menos una entidad química de la cláusula 17, en la que R¹ y R² se eligen independientemente de alquilo C₁₋₄.
19. Al menos una entidad química de la cláusula 11 ó 17, en la que R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que R¹ y R² están unidos forman un anillo de pirrolidina, pirrolidina sustituida, piperidina, piperidina sustituida, azepán, azepán sustituido, piperazina, piperazina sustituida, morfolina o morfolina sustituida.
- 20 20. Al menos una entidad química de la cláusula 19, en la que R¹ y R² junto con el nitrógeno al que R¹ y R² están unidos forman un anillo de morfolin-4-ilo.
- 25 21. Al menos una entidad química de una cualquiera de las cláusulas 1 a 20, en la que Ar se elige de arilo sustituido y heteroarilo sustituido.
22. Al menos una entidad química de la cláusula 21, en la que Ar se elige de fenilo, fenilo sustituido, benzo[b]tiofen-3-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo sustituido, piridin-2-ilo, piridin-2-ilo sustituido, piridin-3-ilo, piridin-3-ilo sustituido, piridin-4-ilo, piridin-4-ilo sustituido, tiofen-2-ilo, tiofen-2-ilo sustituido, tiofen-3-ilo, tiofen-3-ilo sustituido, 4-isoxazolilo, 4-isoxazolilo sustituido, 5-isoxazolilo, 5-isoxazolilo sustituido, 3-pirazolilo, 3-pirazolilo sustituido, 4-pirazolilo, 4-pirazolilo sustituido, naftalen-2-ilo, naftalen-2-ilo sustituido, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo sustituido, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilo sustituido, benzotiazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo sustituido, benzofuran-2-ilo y benzofuran-2-ilo sustituido.
- 30 23. Al menos una entidad química de la cláusula 22, en la que Ar se elige de fenilo, fenilo sustituido, 4-isoxazolilo, 4-isoxazolilo sustituido, 5-isoxazolilo, 5-isoxazolilo sustituido, 3-pirazolilo, 3-pirazolilo sustituido, 4-pirazolilo, 4-pirazolilo sustituido, benzofuran-2-ilo y benzofuran-2-ilo sustituido.
- 40 24. Al menos una entidad química de la cláusula 1, en la que los compuestos de fórmula I se eligen de los compuestos de fórmula V:



en la que

E se elige de alquileo C₀-C₄ y alquileo C₁-C₄ sustituido; y

5 R⁴ se elige de hidroxilo, alcoxi, amino y amino sustituido.

25. Al menos una entidad química de la cláusula 24, en la que R⁴ es alcoxi.

10 26. Al menos una entidad química de una cualquiera de las cláusulas 1 a 25, en la que Q se elige de alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido.

27. Al menos una entidad química de la cláusula 26, Q se elige de cicloalquilo monocíclico, cicloalquilo monocíclico sustituido, arilo monocíclico, arilo monocíclico sustituido, heteroarilo y heteroarilo monocíclico sustituido.

15 28. Al menos una entidad química de la cláusula 27 en la que Q se elige de heteroarilo monocíclico C₅₋₁₀, y heteroarilo monocíclico C₅₋₁₀ sustituido.

20 29. Al menos una entidad química de la cláusula 28, en la que Q se elige de fenilo, fenilo sustituido, furanilo, furanilo sustituido, ciclohexilo, ciclohexilo sustituido, ciclopentenilo, ciclopentenilo sustituido, 4-isoxazolilo, 4-isoxazolilo sustituido, 5-isoxazolilo, 5-isoxazolilo sustituido, tiofeno-2-ilo, tiofeno-2-ilo sustituido, pirimidin-2-ilo, pirimidin-2-ilo sustituido, 5-tiadiazolilo, 5-tiadiazolilo sustituido, imidazolilo, imidazolilo sustituido, 3-isotiazolilo, tiazolilo sustituido, 3-pirrolilo y 3-pirrolilo sustituido.

25 30. Al menos una entidad química de la cláusula 29, en la que Q se elige de tiofeno y tiofeno sustituido.

31. Al menos una entidad química de una cualquiera de las cláusulas 1 a 30, en la que el compuesto es un inhibidor de al menos una enzima que usa ATP.

30 32. Al menos una entidad química de la cláusula 31, en la que la al menos una enzima que usa ATP se elige de una proteína quinasa humana.

35 33. Al menos una entidad química de la cláusula 32, en la que la proteína quinasa humana se elige de AKT1, AKT2, AMP quinasa, AXL, AURORA-A, BMX, CDK2/ciclinaA, CDK2/ciclinaE, CHEK1, CHEK2, CK2, DYRK2, EGFR, EPHB4, FLT3, GSK3- α , GSK3- β , IGF1R, INSR, KDR, KIT, MAPKAPK2, MAPKAPK3, MET, MSK2, NEK2, P70S6K1, PAK2, PDGFR- α , PDK1, PIM1 quinasa, PLK1, ROCK2, RSK2, SYK, TIE2, TRKB, y ZAP70.

34. Al menos una entidad química de la cláusula 33, en la que la proteína quinasa humana es AKT1.

40 35. Al menos una entidad química de la cláusula 1, en la que el compuesto de fórmula I se elige de los compuestos expuestos en las tablas I y/o II.

36. Una composición farmacéutica que comprende al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química de una cualquiera de las cláusulas 1 a 35.

45 37. Una composición farmacéutica de la cláusula 36, en la que la al menos una entidad química está presente en una cantidad eficaz para el tratamiento en un paciente de al menos una enfermedad elegida de rechazo de trasplante, osteoartritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes, retinopatía diabética, asma, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad renal, caquexia, choque séptico, lupus, diabetes mellitus, miastenia grave, psoriasis, dermatitis, eczema, seborrea, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, protección de citoblastos durante la quimioterapia, selección ex vivo o purga ex vivo para trasplante de médula ósea autólogo o alogénico, leucemia, cáncer, enfermedad ocular, enfermedad de la córnea, glaucoma, infecciones bacterianas, infecciones víricas, infecciones fúngicas, enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular, obesidad, endometriosis, aterosclerosis, estenosis de injerto venoso, estenosis de injerto protésico perianastomótico, hiperplasia prostática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inhibición de daño neurológico debido a la reparación de tejidos, formación de tejido de cicatriz, curación de heridas, enfermedad pulmonar, neoplasia y degeneración macular.

60 38. La composición farmacéutica de la cláusula 37, en la que el cáncer se elige de al menos uno de glioblastoma, cáncer de ovario, cáncer de mama, carcinoma endometrial, carcinoma hepatocelular, melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de colon, de tracto digestivo, cáncer de pulmón, carcinoma de células renales, cáncer de tiroides, linfoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático, tumores avanzados, leucemia de células pilosas, melanoma, leucemia mielógena crónica, cáncer avanzado de cabeza y cuello, de células escamosas, de células renales metastásico, linfoma de no Hodgkin, cáncer de mama metastásico, adenocarcinoma de mama, melanoma avanzado, cáncer

pancreático, gástrico, pulmonar de células no pequeñas, pulmonar de células pequeñas, carcinoma de células renales, varios tumores sólidos, mieloma múltiple, cáncer de próstata metastásico, glioma maligno, cáncer renal, linfoma, enfermedad metastásica refractaria, mieloma múltiple refractario, cáncer de cuello uterino, sarcoma de Kaposi, glioma anaplásico recurrente, y cáncer de colon metastásico.

5 39. La composición farmacéutica de la cláusula 38, en la que el cáncer se elige de al menos uno de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de células escamosas, glioblastoma, melanoma, cáncer pancreático y sarcoma de Kaposi.

10 40. La composición farmacéutica de la cláusula 37, en la que el cáncer se elige de un cáncer de al menos uno de:
 15 Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma, teratoma; Pulmonar: carcinoma broncogénico (de células escamosas, indiferenciado de células pequeñas, indiferenciado de células grandes, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolos), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células
 20 escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomyoma); Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilms [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de
 25 transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Óseo: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células
 30 reticulares), mieloma múltiple, cordoma tumoral maligno de células gigantes, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante, meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), médula espinal, neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma de cuello uterino, displasia de cuello uterino pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso], tumores de células tecales de la
 35 granulosa, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode (rhabdomyosarcoma embrionario), carcinoma de trompas de Falopio); Hematológicas: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica), enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin [linfoma maligno]; Piel: melanoma maligno, carcinoma de célula basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides,
 40 psoriasis; y Glándulas suprarrenales: neuroblastoma.

41. La composición farmacéutica de la cláusula 36, en la que la al menos una entidad química está presente en una cantidad eficaz para el tratamiento en un paciente del complejo de esclerosis tuberosa.

45 42. La composición farmacéutica de la cláusula 36, que además comprende al menos un agente terapéutico adicional adecuado para realizar terapia de combinación.

50 43. La composición farmacéutica de la cláusula 42, en la que dicho al menos un agente terapéutico adicional adecuado para realizar terapia de combinación se elige de moduladores del receptor de estrógenos, agentes citostáticos/citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de puntos de control del ciclo celular, inhibidores de angiogénesis, agentes terapéuticos dirigidos de anticuerpos monoclonales, inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores de serina-treonina quinasa, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de proteínas de choque térmico e inhibidores de farnesil transferasa.

55 44. Un procedimiento de tratamiento de al menos una enfermedad en un paciente que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química de una cualquiera de las cláusulas 1 a 35.

60 45. El procedimiento de la cláusula 44, en el que la al menos una entidad química está presente en una cantidad para el tratamiento en un paciente de al menos una enfermedad elegida de rechazo de trasplante, osteoartritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes, retinopatía diabética, asma, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad renal, caquexia, choque séptico, lupus, diabetes mellitus, miastenia grave, psoriasis, dermatitis, eczema, seborrea, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, protección de citoblastos durante la quimioterapia,

selección ex vivo o purga ex vivo para trasplante de médula ósea autólogo o alogénico, leucemia, cáncer, enfermedad ocular, enfermedad de la córnea, glaucoma, infecciones bacterianas, infecciones víricas, infecciones fúngicas, enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular, obesidad, endometriosis, aterosclerosis, estenosis de injerto venoso, estenosis de injerto protésico perianastomótico, hiperplasia prostática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inhibición de daño neurológico debido a la reparación de tejidos, formación de tejido de cicatriz, curación de heridas, enfermedad pulmonar, neoplasia y degeneración macular.

46. El procedimiento de la cláusula 45, en el que el cáncer se elige de al menos uno de glioblastoma, cáncer de ovario, cáncer de mama, carcinoma endometrial, carcinoma hepatocelular, melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de colon, de tracto digestivo, cáncer de pulmón, carcinoma de células renales, cáncer de tiroides, linfoma, cáncer de próstata, cáncer pancreático, tumores avanzados, leucemia de células pilosas, melanoma, leucemia mielógena crónica, cáncer avanzado de cabeza y cuello, de células escamosas, de células renales metastásico, linfoma de no Hodgkin, cáncer de mama metastásico, adenocarcinoma de mama, melanoma avanzado, cáncer pancreático, gástrico, pulmonar de células no pequeñas, pulmonar de células pequeñas, carcinoma de células renales, varios tumores sólidos, mieloma múltiple, cáncer de próstata metastásico, glioma maligno, cáncer renal, linfoma, enfermedad metastásica refractaria, mieloma múltiple refractario, cáncer de cuello uterino, sarcoma de Kaposi, glioma anaplásico recurrente, y cáncer de colon metastásico.

47. El procedimiento de la cláusula 46, en el que el cáncer se elige de al menos uno de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de células escamosas, glioblastoma, melanoma, cáncer pancreático y sarcoma de Kaposi.

48. El procedimiento de la cláusula 45, en la que el cáncer se elige de al menos uno de: Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma, teratoma; Pulmonar: carcinoma broncogénico (de células escamosas, indiferenciado de células pequeñas, indiferenciado de células grandes, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolo), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomyoma); Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilms [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Óseo: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma liposo maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma tumoral maligno de células gigantes, osteoccondroma (exostosis osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante, meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), médula espinal, neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma de cuello uterino, displasia de cuello uterino pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso], tumores de células tecales de la granulosa, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides (rhabdomyosarcoma embrionario), carcinoma de trompas de Falopio); Hematológicas: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin [linfoma maligno]; Piel: melanoma maligno, carcinoma de célula basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y Glándulas suprarrenales: neuroblastoma.

49. El procedimiento de la cláusula 44, en el que la al menos una entidad química está presente en una cantidad eficaz para el tratamiento en un paciente del complejo de esclerosis tuberosa.

50. El procedimiento de la cláusula 44, que además comprende administrar al menos un agente terapéutico adicional adecuado para realizar terapia de combinación.

51. El procedimiento de la cláusula 44, en el que dicho al menos un agente terapéutico adicional adecuado para realizar terapia de combinación se elige de moduladores del receptor de estrógenos, agentes citostáticos/citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de puntos de control del ciclo celular, inhibidores de angiogénesis, agentes

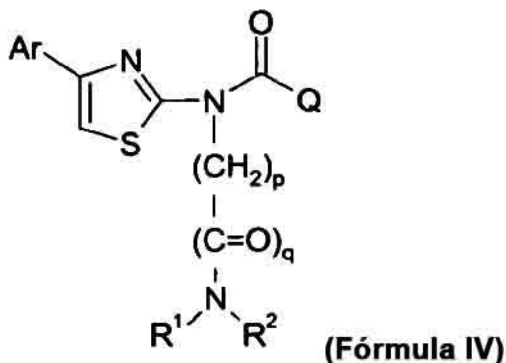
terapéuticos dirigidos de anticuerpos monoclonales, inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores de serina-treonina quinasa, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de proteínas de choque térmico e inhibidores de farnesil transferasa.

- 5 52. Un procedimiento de inhibición de al menos una enzima que usa ATP en un sujeto, que comprende administrar al sujeto al menos una entidad química de una cualquiera de las cláusulas 1 a 35.
53. El procedimiento de la cláusula 52, en el que la al menos una enzima que usa ATP se elige de una proteína quinasa humana.
- 10 54. El procedimiento de la cláusula 53, en el que la proteína quinasa humana se elige de AKT1, AKT2, AMP quinasa, AXL, AURORA-A, BMX, CDK2/ciclinaA, CDK2/ciclinaE, CHEK1, CHEK2, CK2, DYRK2, EGFR, EPHB4, FLT3, GSK3- α , GSK3- β , IGF1R, INSR, KDR, KIT, MAPKAPK2, MAPKAPK3, MET, MSK2, NEK2, P70S6K1, PAK2, PDGFR- α , PDK1, PIM1 quinasa, PLK1, ROCK2, RSK2, SYK, TIE2, TRKB, y ZAP70.
- 15 55. El procedimiento de la cláusula 54, en el que la proteína quinasa humana es AKT1.
56. Una formulación farmacéutica envasada que comprende una composición farmacéutica de una cualquiera de las cláusulas 36 a 43, e instrucciones para usar la composición para tratar a un mamífero.
- 20 57. La formulación farmacéutica envasada de la cláusula 56, en la que las instrucciones son para usar la composición farmacéutica para tratar a un paciente que padece una enfermedad que responde a la inhibición de al menos una enzima que usa ATP.
- 25 58. La formulación farmacéutica envasada de la cláusula 57, en la que la enzima que usa ATP se elige de AKT1, AKT2, AMP quinasa, AXL, AURORA-A, BMX, CDK2/ciclinaA, CDK2/ciclinaE, CHEK1, CHEK2, CK2, DYRK2, EGFR, EPHB4, FLT3, GSK3- α , GSK3- β , IGF1R, INSR, KDR, KIT, MAPKAPK2, MAPKAPK3, MET, MSK2, NEK2, P70S6K1, PAK2, PDGFR- α , PDK1, PIM1 quinasa, PLK1, ROCK2, RSK2, SYK, TIE2, TRKB, y ZAP70.
- 30 59. La formulación farmacéutica envasada de la cláusula 58, en la que dicha al menos una enzima que usa ATP es AKT1.
60. El uso, en la fabricación de un medicamento para tratar al menos una enfermedad elegida de rechazo de trasplante, osteoartritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes, retinopatía diabética, asma, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad renal, caquexia, choque séptico, lupus, diabetes mellitus, miastenia grave, psoriasis, dermatitis, eczema, seborrea, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, protección de citoblastos durante la quimioterapia, selección ex vivo o purga ex vivo para trasplante de médula ósea autólogo o alogénico, leucemia, cáncer, enfermedad ocular, enfermedad de la córnea, glaucoma, infecciones bacterianas, infecciones víricas, infecciones fúngicas, enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular, obesidad, endometriosis, aterosclerosis, estenosis de injerto venoso, estenosis de injerto protésico perianastomótico, hiperplasia prostática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inhibición de daño neurológico debido a la reparación de tejidos, formación de tejido de cicatriz, curación de heridas, enfermedad pulmonar, neoplasia y degeneración macular, de al menos una entidad química de una cualquiera de las cláusulas 1 a 35.
- 35 61. El uso de la cláusula 60, en el que el cáncer se elige de al menos uno de glioblastoma, cáncer de ovario, cáncer de mama, carcinoma endometrial, carcinoma hepatocelular, melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de colon, de tracto digestivo, cáncer de pulmón, carcinoma de células renales, cáncer de tiroides, linfoma, cáncer de próstata, cáncer pancreático, tumores avanzados, leucemia de células pilosas, melanoma, leucemia mielógena crónica, cáncer avanzado de cabeza y cuello, de células escamosas, de células renales metastásico, linfoma de no Hodgkin, cáncer de mama metastásico, adenocarcinoma de mama, melanoma avanzado, cáncer pancreático, gástrico, pulmonar de células no pequeñas, pulmonar de células pequeñas, carcinoma de células renales, varios tumores sólidos, mieloma múltiple, cáncer de próstata metastásico, glioma maligno, cáncer renal, linfoma, enfermedad metastásica refractaria, mieloma múltiple refractario, cáncer de cuello uterino, sarcoma de Kaposi, glioma anaplásico recurrente, y cáncer de colon metastásico.
- 45 62. El uso de la cláusula 61, en el que el cáncer se elige de al menos uno de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de células escamosas, glioblastoma, melanoma, cáncer pancreático y sarcoma de Kaposi.
- 50 63. El uso de la cláusula 60, en la que el cáncer se elige de al menos uno de: Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomyoma, fibroma, lipoma, teratoma; Pulmonar: carcinoma broncogénico (de células escamosas, indiferenciado de células pequeñas, indiferenciado de células
- 55

grandes, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolos), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomioma); Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilms [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Óseo: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma tumoral maligno de células gigantes, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante, meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), médula espinal, neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma de cuello uterino, displasia de cuello uterino pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso], tumores de células tecales de la granulosa, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides (rabdomyosarcoma embrionario), carcinoma de trompas de Falopio); Hematológicas: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin [linfoma maligno]; Piel: melanoma maligno, carcinoma de célula basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y Glándulas suprarrenales: neuroblastoma.

REIVINDICACIONES

1. Al menos una entidad química elegida de los compuestos de fórmula IV:



5 y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos, en los que

10 Ar se elige de heteroarilo y heteroarilo sustituido;

Q se elige de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; y

15 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, o R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al que R^1 y R^2 están unidos forman un anillo elegido de cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

20 p se elige de 2, 3, 4 y 5; y

q se elige de 0 y 1

con las condiciones de que

25 Ar no es piridona sustituida o benzoiloxipiridina;

30 Q no es un heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido que comprende uno o más heteroátomos elegidos de S y N, condensado con un anillo de arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

2. Al menos una entidad química de la reivindicación 1, en la que

p se elige de 2, 3 y 4 y q es 0; o

35 p se elige de 2 y 3 y q es 0; o

p se elige de 2 y 3 y q es 1; o

p es 2 y q es 1.

40 3. Al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que R^1 y R^2 se eligen independientemente de alquilo, y alquilo sustituido, o R^1 y R^2 , junto con el nitrógeno al que R^1 y R^2 están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo monocíclico.

4. Al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que Ar es heteroarilo sustituido.

45 5. Al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que Ar se elige de benzo[b]tiofen-3-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo sustituido, piridin-2-ilo, piridin-2-ilo sustituido, piridin-3-ilo, piridin-3-ilo sustituido, piridin-4-ilo, piridin-4-ilo sustituido, tiofen-2-ilo, tiofen-2-ilo sustituido, tiofen-3-ilo, tiofen-3-ilo sustituido, 4-isoxazolilo, 4-isoxazolilo sustituido, 5-isoxazolilo, 5-isoxazolilo sustituido, 3-pirazolilo, 3-pirazolilo sustituido, 4-

pirazolilo, 4-pirazolilo sustituido, naftalen-2-ilo, naftalen-2-ilo sustituido, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo sustituido, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilo sustituido, benzotiazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo sustituido, benzofuran-2-ilo y benzofuran-2-ilo sustituido.

5 6. Al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que Q se elige de heteroarilo monocíclico C₅₋₁₀, y heteroarilo monocíclico C₅₋₁₀ sustituido.

7. Al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que Q se elige de fenilo, fenilo sustituido, furanilo, furanilo sustituido, ciclohexilo, ciclohexilo sustituido, ciclopentenilo, ciclopentenilo sustituido, 4-isoxazolilo, 4-isoxazolilo sustituido, 5-isoxazolilo, 5-isoxazolilo sustituido, tiofeno-2-ilo, tiofeno-2-ilo sustituido, pirimidin-2-ilo, pirimidin-2-ilo sustituido, 5-tiadiazolilo, 5-tiadiazolilo sustituido, imidazolilo, imidazolilo sustituido, 3-isotiazolilo, tiazolilo sustituido, 3-pirrolilo y 3-pirrolilo sustituido.

8. Al menos una entidad química de la reivindicación 6 ó 7, en la que Q se elige de tiofeno y tiofeno sustituido.

9. Al menos una entidad química elegida de:

20 N-(4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida;

4-(2-(N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamido)tiazol-4-il)benzoato de metilo;

N-(4-(benzofuran-3-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida;

25 N-(4-(benzo[b]tiofen-3-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida;

N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida;

30 N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(piridin-3-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida;

N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(piridin-4-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida;

N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(tiofen-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida;

35 N-(4-(5-clorotiofen-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida;

N-(4-(5-clorotiofen-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida;

40 N-(4-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida;

N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida;

N-(4-(benzo[d]tiazol-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida;

45 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida;

N-(4-(4-morfolinofenil)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida;

50 N-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida;

N-(4-(2-cloropiridin-4-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida;

2-(N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamido)tiazol-4-carboxilato de etilo;

55 3-metil-3-(2-(N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamido)tiazol-4-il)butanoato de etilo;

N-(4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida;

60 ácido 3-(2-(N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamido)tiazol-4-il)benzoico;

N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida;

N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida;

- N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(5-(piridin-2-il)tiofen-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida;
- 5 N-(4'-metil-2'-(pirazin-2-il)-4,5'-bitiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida;
- ácido 2-(5-(2-(N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamido)tiazol-4-il)tiofen-2-il)acético;
- N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)furan-2-carboxamida;
- 10 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)nicotinamida;
- N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)ciclobutanocarboxamida;
- N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)picolinamida;
- 15 N-(4-(3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida;
- N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)furan-2-carboxamida;
- 20 1-metil-N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
- N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)furan-2-carboxamida;
- N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
- 25 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-1-metil-N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
- N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)furan-2-carboxamida;
- 30 N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida;
- 1-metil-N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
- N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)furan-2-carboxamida;
- 35 N-(4-morfolinobutil)-N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)furan-2-carboxamida;
- N-(4-morfolinobutil)-N-(4-(3-fenilisoxazol-5-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida;
- 40 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(dietilamino)propil)tiofeno-2-carboxamida;
- N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida;
- N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
- 45 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
- N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-morfolinobutil)tiofeno-2-carboxamida;
- 50 N-(4-(5-metiltiofen-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida;
- N-(4-(6-metoxipiridin-3-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida;
- N-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida;
- 55 N-(4-(1H-indol-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida;
- N-(4-(7-metoxibenzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida;
- 60 N-(4-(5-metoxibenzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolinopropil)tiofeno-2-carboxamida;
- N-(3-morfolinopropil)-N-(4-(5-nitrobenzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida;

- N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-hidroxi-etilamino)-3-oxopropil)tiófeno-2-carboxamida;
- N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropil)tiófeno-2-carboxamida;
- 5 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(dimetilamino)etilamino)-3-oxopropil)tiófeno-2-carboxamida;
- N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-hidroxipiperidin-1-il)-3-oxopropil)tiófeno-2-carboxamida;
- 10 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-((2-hidroxi-etil)(metil)amino)-3-oxopropil)tiófeno-2-carboxamida;
- N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(bis(2-hidroxi-etil)amino)-3-oxopropil)tiófeno-2-carboxamida;
- N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-oxo-3-(piperazin-1-il)propil)tiófeno-2-carboxamida;
- 15 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)tiófeno-2-carboxamida;
- N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(metil(2-(metilamino)etil)amino)-3-oxopropil)tiófeno-2-carboxamida;
- N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-3-oxopropil)tiófeno-2-carboxamida;
- 20 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-oxopropil)tiófeno-2-carboxamida;
- N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-((2,3-dihidroxipropil)(metil)amino)-3-oxopropil)tiófeno-2-carboxamida;
- 25 1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiófeno-2-carboxamido)propanoil)piperidina-3-carboxamida;
- N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-oxo-3-(tiazolidin-3-il)propil)tiófeno-2-carboxamida;
- N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-morfolino-3-oxopropil)tiófeno-2-carboxamida;
- 30 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-((2-cianoetil)(metil)amino)-3-oxopropil)tiófeno-2-carboxamida;
- N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3-oxopropil)tiófeno-2-carboxamida;
- 35 Ácido 1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiófeno-2-carboxamido)propanoil)piperidina-3-carboxílico;
- N-(3-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-3-oxopropil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiófeno-2-carboxamida;
- 1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiófeno-2-carboxamido)propanoil)pirrolidina-2-carboxamida;
- 40 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-oxo-3-(3-oxopiperazin-1-il)propil)tiófeno-2-carboxamida;
- 1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiófeno-2-carboxamido)propanoil)piperidina-2-carboxamida;
- 45 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-oxo-3-(2-fenoxietilamino)propil)tiófeno-2-carboxamida;
- 1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiófeno-2-carboxamido)propanoil)-N-(2-hidroxi-etil)piperidina-3-carboxamida;
- N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(isobutil(1,1-dioxo-tetrahidrotiófeno-3-il)amino)-3-oxopropil)tiófeno-2-carboxamida;
- 50 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-4-oxobutil)tiófeno-2-carboxamida;
- N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-((2,3-dihidroxipropil)(metil)amino)-4-oxobutil)tiófeno-2-carboxamida;
- 55 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-((5-metilpirazin-2-il)metilamino)-4-oxobutil)tiófeno-2-carboxamida;
- N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(1-hidroxipropan-2-ilamino)-4-oxobutil)tiófeno-2-carboxamida;
- N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-oxo-4-(piperidin-1-il)butil)tiófeno-2-carboxamida;
- 60 1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiófeno-2-carboxamido)butanoil)piperidina-4-carboxamida;
- N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-((2-hidroxi-etil)(fenil)amino)-4-oxobutil)tiófeno-2-carboxamida;

- N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-oxo-4-(2-(piridin-4-il)etilamino)butil)tiofeno-2-carboxamida;
 4-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 5 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-oxo-4-(piridin-3-ilmetilamino)butil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(5-(metilsulfonil)indolin-1-il)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida;
- 10 1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo;
 N-(4-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-4-oxobutil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida;
 1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)piperidina-4-carboxilato de metilo;
- 15 1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)piperazin-1-il)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida;
 2-(1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)piperidin-3-il)acetato de etilo;
- 20 2-(1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)piperidin-4-il)acetato de etilo;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida;
- 25 1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)pirrolidina-2-carboxamida;
 1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo;
- 30 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-oxo-4-(3-oxopiperazin-1-il)butil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-(4-(2-amino-2-oxoetilamino)-4-oxobutil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida;
 1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)-N-(2-hidroxietyl)piperidina-3-carboxamida;
- 35 1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)-N-(2-hidroxietyl)piperidina-4-carboxamida;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(2-(metilsulfonil)etilamino)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida;
- 40 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-((2-hidroxietyl)(piridin-4-ilmetil)amino)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(ciclohexil(4-hidroxietyl)amino)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida;
- 45 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-((2-cianoetyl)((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida;
- N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-oxo-4-(2-(piridin-3-il)pirrolidin-1-il)butil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(1-hidroxiopropan-2-ilamino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida;
- 50 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-metoxietylamino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(furan-3-ilmetilamino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida;
- 55 1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propanoil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(isoindolin-2-il)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida;
- N-(3-((1,4-dioxan-2-il)metilamino)-3-oxopropil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida;
- 60 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(ciclohexil(4-hidroxietyl)amino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(metil(piridin-4-il)amino)-3-oxopropil)tiofeno-2-carboxamida;

- 1-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanoil)piperidina-3-carboxamida;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-oxo-4-(piridin-2-ilmetilamino)butil)tiofeno-2-carboxamida;
- 5 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-oxo-4-(tiazolidin-3-il)butil)tiofeno-2-carboxamida;
 2-(4-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)butanamido)etilcarbamato de terc-butilo;
 (S)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(2-(hidroximetil)indolin-1-il)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida;
- 10 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(4-(isoindolin-2-il)-4-oxobutil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-(3-acetamidopropil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida;
- 15 1-acetil-N-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-4-carboxamida;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-(piperidin-1-il)propanamido)propil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(dimetilamino)butanamido)propil)tiofeno-2-carboxamida;
- 20 N-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)isonicotinamida;
 N-(3-(4-acetamidobutanamido)propil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida;
- 25 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanamido)propil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)propil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-morfolinopropanamido)propil)tiofeno-2-carboxamida;
- 30 N-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-morfolinoacetamido)propil)tiofeno-2-carboxamida;
- 35 (S)-1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)pirrolidina-2-carboxilato de terc-butilo;
 1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-3-carboxamida;
- 40 1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-2-carboxilato de etilo;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(2-(2-hidroxietoxi)etil)piperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
- 45 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(2-hidroxi)etil)piperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(2-cianoetil)piperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
- 50 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
 1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-3-carboxilato de etilo;
- 55 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-(N-etilacetamido)pirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-(N-metilacetamido)pirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
- 60 1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo;
 (S)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;

N-(3-(3-acetamidopirrolidin-1-il)propil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida;
 4-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperazina-1-carboxilato de etilo;
 5 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(morfolina-4-carbonil)piperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4,4-dihidroxipiperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
 10 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
 (R)-1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N-metilpirrolidina-2-carboxamida;
 1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)pirrolidina-2-carboxamida;
 15 1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo;
 1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-2-carboxilato de metilo;
 (S)-1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N,N-dimetilpirrolidina-2-carboxamida;
 20 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-oxopiperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
 25 1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-2-carboxamida;
 2-(4-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperazin-1-il)acetato de etilo;
 4-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo;
 30 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(morfolinopiperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida);
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
 35 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
 40 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
 45 (S)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propil)-N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamida;
 1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N,N-dietilpiperidina-3-carboxamida;
 50 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
 55 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(3-(dietilamino)pirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
 1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida;
 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;
 60 ácido (R)-1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)pirrolidina-2-carboxílico;
 1-(3-(N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propil)piperidina-4-carboxamida;

N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;

N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxamida;

5 N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(3-fenilpropil)tiofeno-2-carboxamida;

N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-propiltiofeno-2-carboxamida;

10 2-(3-(N-(4(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)tiofeno-2-carboxamido)propanamido)acetato de metilo; y

N-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-il)-N-(5-morfolinopentil)tiofeno-2-carboxamida.

10. Composición farmacéutica que comprende al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

15 11. Composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que dicha al menos una entidad química está presente en una cantidad eficaz para el tratamiento de un paciente de al menos una enfermedad elegida de rechazo de trasplante, osteoartritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes, retinopatía diabética, asma, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad renal, caquexia, choque séptico, lupus, diabetes mellitus, miastenia gravis, psoriasis, dermatitis, eczema, seborrea, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, protección de citoblastos durante la quimioterapia, selección ex vivo o purga ex vivo para trasplante de médula ósea autólogo o alogénico, leucemia, cáncer, enfermedad ocular, enfermedad de la córnea, glaucoma, infecciones bacterianas, infecciones víricas, infecciones fúngicas, enfermedad cardiaca, apoplejía, obesidad, endometriosis, aterosclerosis, estenosis de injerto venoso, estenosis de injerto protésico perianastomótico, hiperplasia prostática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inhibición de daño neurológico debido a la reparación de tejidos, formación de tejido de cicatriz, curación de heridas, enfermedad pulmonar, neoplasia y degeneración macular;

o

30 está presente en una cantidad eficaz para el tratamiento en un paciente del complejo de esclerosis tuberosa.

12. Uso de una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la fabricación de un medicamento para tratar al menos una enfermedad elegida de rechazo de trasplante, osteoartritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes, retinopatía diabética, asma, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad renal caquexia, choque séptico, lupus, diabetes mellitus, miastenia gravis, psoriasis, dermatitis, eczema, seborrea, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, protección de citoblastos durante la quimioterapia, selección ex vivo o purga ex vivo para trasplante de médula ósea autólogo o alogénico, leucemia, cáncer, enfermedad ocular, enfermedad de la córnea, glaucoma, infecciones bacterianas, infecciones víricas, infecciones fúngicas, enfermedad cardiaca, apoplejía, obesidad, endometriosis, aterosclerosis, estenosis de injerto venoso, estenosis de injerto protésico perianastomótico, hiperplasia prostática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inhibición de daño neurológico debido a la reparación de tejidos, formación de tejido de cicatriz, curación de heridas, enfermedad pulmonar, neoplasia y degeneración macular en un paciente; o en la fabricación de un medicamento para el tratamiento en un paciente del complejo de esclerosis tuberosa.

45 13. Composición farmacéutica de la reivindicación 11 o uso de la reivindicación 12, en los que el cáncer se elige de al menos uno de glioblastoma, cáncer de ovario, cáncer de mama, carcinoma endometrial, carcinoma hepatocelular, melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de colon, de tracto digestivo, cáncer de pulmón, carcinoma de células renales, cáncer de tiroides, linfoma, próstata y cáncer pancreático, tumores avanzados, leucemia de células pilosas, melanoma, leucemia mielógena crónica, cáncer avanzado de cabeza y cuello, de células escamosas, de células renales metastásico, linfoma no Hodgkin, cáncer de mama metastásico, adenocarcinoma de mama, melanoma avanzado, cáncer pancreático, gástrico, pulmonar de células no pequeñas, pulmonar de células pequeñas, carcinoma de células renales, varios tumores sólidos, mieloma múltiple, cáncer de próstata metastásico, glioma maligno, cáncer renal, linfoma, enfermedad metastásica refractaria, mieloma múltiple refractario, cáncer de cuello uterino, sarcoma de Kaposi, glioma anaplásico recurrente, y cáncer de colon metastásico; o

50 en los que el cáncer se elige de al menos uno de: Cardíaco sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomyoma, fibroma, lipoma, teratoma; Pulmonar: carcinoma broncogénico (de células escamosas, indiferenciado de células pequeñas, indiferenciado de células grandes, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolo), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomyoma); Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilms [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga

5 y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Óseo: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma tumoral maligno de células gigantes, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante, meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), médula espinal, neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma de cuello uterino, displasia de cuello uterino pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso], tumores de células tecales de la granulosa, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides (rabdomyosarcoma embrionario), carcinoma de trompas de Falopio); Hematológicas: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno]; Piel: melanoma maligno, carcinoma de célula basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y Glándulas suprarrenales: neuroblastoma.

25 14. Composición farmacéutica de la reivindicación 10 o uso de la reivindicación 12, que además comprende al menos un agente terapéutico adicional adecuado para realizar terapia de combinación.

30 15. Composición farmacéutica o uso de la reivindicación 14, en que dicho al menos un agente terapéutico adicional adecuado para realizar terapia de combinación se elige de moduladores de receptores de estrógenos, agentes citostáticos/citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de puntos de control del ciclo celular, inhibidores de angiogénesis, agentes terapéuticos dirigidos de anticuerpos monoclonales, inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores de serina-treonina quinasa, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de proteínas de choque térmico e inhibidores de farnesil transferasa.

35 16. Entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para usar en la inhibición de al menos una enzima que usa ATP en un sujeto.

40 17. Formulación farmacéutica envasada que comprende una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 10-11 o 13-15, e instrucciones para usar la composición para tratar a un mamífero.

40 18. Formulación farmacéutica envasada de la reivindicación 17, en la que las instrucciones son para usar la composición farmacéutica para tratar a un paciente que padece una enfermedad sensible a la inhibición de al menos una enzima que usa ATP.

45 19. Entidad química de la reivindicación 16 o formulación envasada de la reivindicación 18, en las que dicha al menos una enzima que usa ATP se elige de una proteína quinasa humana; o se elige de AKT1, AKT2, AMP quinasa, AXL, AURORA-A, BMX, CDK2/ciclinaA, CDK2/ciclinaE, CHEK1, CHEK2, CK2, DYRK2, EGFR, EPHB4, FLT3, GSK3- α , GSK3- β , IGF1R, INSR, KDR, KIT, MAPKAPK2, MAPKAPK3, MET, MSK2, NEK2, P70S6K1, PAK2, PDGFR- α , PDK1, PIM1 quinasa, PLK1, ROCK2, RSK2, SYK, TIE2, TRKB, y ZAP70; o es AKT1.

50