

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 881**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2004 E 10010291 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2013 EP 2287156**

54 Título: **2,4-Di(fenilamino)-pirimidinas útiles en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, trastornos inflamatorios y del sistema inmunitario**

30 Prioridad:

15.08.2003 GB 0319227
24.09.2003 GB 0322370

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.10.2013

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (50.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH y
IRM LLC (50.0%)

72 Inventor/es:

GARCIA-ECHEVERRIA, CARLOS;
KANAZAWA, TAKANORI;
KAWAHARA, EIJI;
MASUYA, KEIICHI;
MATSUURA, NAOKO;
MIYAKE, TAKAHIRO;
OHMORI, OSAMU;
UMEMURA, ICHIRO;
STEENSMA, RUO;
CHOPIUK, GREG;
JIANG, JIQING;
WAN, YONGQIN;
DING, QIANG;
ZHANG, QIONG;
GRAY, NATHANAEL SCHIANDER y
KARANEWSKY, DONALD

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 424 881 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

2,4-Di(fenilamino)-pirimidinas útiles en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, trastornos inflamatorios y del sistema inmunitario.

5

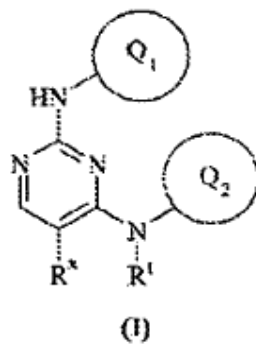
[0001] La presente invención se refiere al uso de derivados de pirimidina novedosos, a ciertos derivados de pirimidina novedosos, a procedimientos para su producción, a su uso como productos farmacéuticos y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

10 **[0002]** El documento WO 00/39101 A1 describe compuestos de fórmula general (I) para utilizar como agentes anticancerosos.

15

20

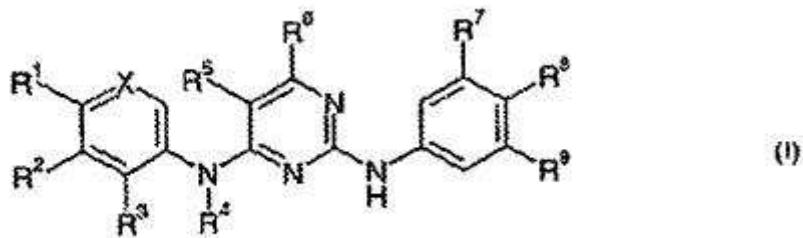
25



30 **[0003]** El documento WO 03/078404 A1 describe compuestos de fórmula (I) para utilizar en trastornos en los que la inhibición de ZAP-70 y/o Syk juega un papel o están causados por un mal funcionamiento de las cascadas de señales conectadas con FAK.

35

40

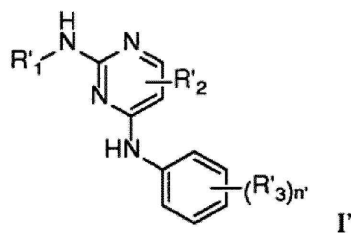


Características de la invención

45 **[0004]** Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención da a conocer un compuesto de fórmula I'

50

55



en el que:

n¹ se selecciona entre 1 y 2;

R₁ se selecciona entre fenilo, piridinilo, pirazolilo y pirimidinilo; en el que R₁ está sustituido por 2 ó 3 radicales seleccionados independientemente entre etoxi, etilo, propilo, metilo, t-butilo, trifluorometilo, nitrilo, ciclobutiloxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, isobutiloxi, t-butiloxi, isopropiloxi, metil-amino-carbonilo, ciclopropil-metoxi, dimetilamino-propilamino, metoxi-etoxi, -X'R₄, -C(O)R₄ y -OX'R₄; en los que X' es un enlace, metileno o etileno; R₄ se selecciona entre piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolino, azepanilo y 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo; en los que R₄ está opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre metilo, isopropilo, acetilo, acetil-metilamino, 3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilamino, etil-metil-amino-etoxi, dietil-amino-etoxi, amino-carbonilo, etilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, pirrolidinilo, pirrolidinil-metilo, piperidinilo opcionalmente sustituido con metilo o etilo, morfolino, dimetilamino, dimetilamino-propil-amino, metil-amino y etil-amino.

R₂ se selecciona entre hidrógeno y halógeno;

R₃ se selecciona entre dimetil-sulfamoilo, isobutil-sulfamoilo, etil-sulfamoilo, propilsulfonilo, etil-amino-carbonilo, 1-etil-propil-sulfamoilo, ciclopentil-sulfamoilo, isopropilsulfamoilo, ciclohexil-sulfonilo, ciclopropil-metil-sulfamoilo, ciclobutil-sulfamoilo e isopropil-sulfonilo;

o las sales, hidratos, solvatos y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables.

[0005] En un aspecto adicional, la presente invención da a conocer una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I', tal como se define en el presente documento, como principio activo junto con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

[0006] En un aspecto adicional, la presente invención da a conocer la utilización de un compuesto de fórmula I, tal como se define en el presente documento, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades neoplásicas y trastornos del sistema inmunitario.

[0007] En un aspecto adicional, la presente invención da a conocer una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, tal como se define en el presente documento, y una o más sustancias farmacológicas adicionales, siendo dicha sustancia farmacológica adicional útil en el tratamiento de enfermedades neoplásicas o trastornos del sistema inmunitario.

[0008] En un aspecto adicional, la presente invención da a conocer la utilización de un compuesto de fórmula I, tal como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad que responde a la inhibición de IGF-1R o ALK. En algunas realizaciones, la enfermedad puede ser una enfermedad proliferativa, tal como un tumor de mama, renal, próstata, colorrectal, tiroides, ovario, páncreas, neuronal, pulmón, uterino o tumores gastrointestinales, así como osteosarcomas y melanomas. En otras realizaciones, la enfermedad puede ser una enfermedad inmunitaria.

[0009] En un aspecto adicional, la presente invención da a conocer la utilización de un compuesto de fórmula I, tal como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno inflamatorio y/o un trastorno inmunitario. Ejemplos de trastornos inflamatorios y/o inmunitarios incluyen el rechazo a trasplante, alergia y trastornos autoinmunitarios mediados por células inmunitarias que incluyen linfocitos T, linfocitos B, macrófagos, células dendríticas, mastocitos y eosinófilos.

[0010] En un aspecto adicional, la presente invención da a conocer un compuesto de fórmula I, tal como se define en el presente documento, para utilizar en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad neoplásica, un trastorno del sistema inmunitario, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad proliferativa.

[0011] Los términos generales usados anteriormente en este documento y denominados en lo sucesivo tienen preferentemente dentro del contexto de esta divulgación los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario:

Si la forma plural se usa para los compuestos, sales y similares, se toma que ésta también significa un único compuesto, sal o similares.

[0012] Cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la configuración (R), (S) o (R,S), preferentemente en la configuración (R) o (S). Por tanto, los compuestos pueden estar presentes como mezclas de isómeros o como isómeros puros, preferentemente como diaestereómeros puros en enantiómeros.

[0013] La invención también se refiere a posibles tautómeros de los compuestos de fórmula I'.

[0014] El heterociclilo de 5 ó 6 miembros sin sustituir o sustituido que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S puede estar insaturado, parcialmente insaturado o saturado, y adicionalmente condensado con un grupo benzo o un grupo heterociclilo de 5 ó 6 miembros, y puede unirse mediante un heteroátomo o un átomo de carbono y es, por ejemplo, pirrolilo, indolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, bencimidazolilo, pirazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, piperidilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, purinilo, tetrazinilo, oxazolilo, isoxalilo, morfolinilo, tiazolilo, benzotiazolilo, oxadiazolilo y benzoxadiazolilo. Sustituyentes considerados son alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-alcoxi C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, hidroxilo, amino, amino sustituido, alcoxi C₁-C₈, halógeno, carboxi, alquil C₁-C₈-carbonilo, alcoxi C₁-C₈-carbonilo, carbamoilo, alquil C₁-C₈-carbamoilo, ciano, oxo o heterociclilo de 5 ó 6 miembros sin sustituir o sustituido como se define en este párrafo. Heterociclilo de 5 ó 6 miembros comprende preferentemente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y es especialmente indolilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, imidazolilo, N-metilimidazolilo, bencimidazolilo, S,S-dioxoisotiazolidinilo, piperidilo, 4-acetilaminopiperidilo, 4-metilcarbamoilpiperidilo, 4-piperidinopiperidilo, 4-cianopiperidilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, N-(2-hidroxietil)piperazinilo, morfolinilo, 1-aza-2,2-dioxo-2-tiaciclohexilo o sulfolanilo.

[0015] En heterociclilo sin sustituir o sustituido, heterociclilo tiene el significado que se define anteriormente, y es especialmente N-metil-4-piperidilo. En heterociclilo alcoxi C₁-C₈ sin sustituir o sustituido, heterociclilo tiene el significado que se define anteriormente, y es especialmente 2-pirrolidinoetoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 1-metil-piperidin-3-ilmetoxi, 3-(N-metilpiperazino)propoxi o 2-(1-imidazolil)etoxi.

[0016] En un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y está formado por dos sustituyentes adyacentes junto con el anillo de benceno, el anillo puede estar adicionalmente sustituido, por ejemplo, con alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, hidroxilo, amino, amino sustituido, alcoxi C₁-C₈, halógeno, carboxi, alcoxi C₁-C₈-carbonilo, carbamoilo, ciano u oxo. Los dos sustituyentes adyacentes que forman un anillo tal son preferentemente propileno, butileno, 1-aza-2-propilideno, 3-aza-1-propilideno, 1,2-diaza-2-propilideno, 2,3-diaza-1-propilideno, 1-oxapropileno, 1-oxapropilideno, metilendioxo, difluorometilendioxo, 2-aza-1-oxopropileno, 2-aza-2-metil-1-oxopropileno, 1-aza-2-oxopropileno, 2-aza-1,1-dioxo-1-tiapropileno o los derivados de butileno correspondientes que forman un anillo de 6 miembros.

[0017] Las sales son especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I.

Tales sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, preferentemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de compuestos de fórmula I con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos de halógeno tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílico, fosfónico, sulfónico o sulfámico, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metano o etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido 2-, 3- o 4-metilbencenosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos tales como ácido ascórbico.

[0019] Para fines de aislamiento o purificación también es posible usar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo, picratos o percloratos. Para uso terapéutico sólo se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (si procede en forma de preparaciones farmacéuticas) y, por tanto, se prefieren éstos.

[0020] En vista de la estrecha relación entre los compuestos novedosos en forma libre y aquellos en forma de sus sales, que incluyen aquellas sales que pueden usarse como productos intermedios, por ejemplo, en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos libres anteriormente y posteriormente en este documento debe entenderse que también se refiere a las sales correspondientes, según convenga y sea oportuno.

[0021] Los compuestos de fórmula I' tienen valiosas propiedades farmacológicas como se describe anteriormente y

posteriormente en este documento.

[0022] Pueden prepararse sales de un compuesto de fórmula I' con un grupo formador de un modo por sí conocido. Por tanto, las sales de adición de ácido de compuestos de fórmula I' pueden obtenerse mediante tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio aniónico adecuado.

[0023] Las sales pueden convertirse normalmente en compuestos en forma libre, por ejemplo, tratando con agentes básicos adecuados, por ejemplo, con carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalinos, normalmente carbonato de potasio o hidróxido sódico.

[0024] Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo, mezclas de diaestereómeros, pueden separarse en sus isómeros correspondientes de un modo por sí conocido por medio de procedimientos de separación adecuados. Las mezclas diaestereoméricas pueden separarse, por ejemplo, en sus diaestereómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución en disolventes y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar tanto al nivel de un compuesto de partida como en el propio compuesto de fórmula I'. Los enantiómeros pueden separarse mediante la formación de sales diaestereoméricas, por ejemplo, por formación de sales con un ácido quirral puro en enantiómeros, o por medio de cromatografía, por ejemplo, por HPLC, usando sustratos cromatográficos con ligandos quirales.

[0025] Debe enfatizarse que las reacciones análogas a las conversiones mencionadas en este capítulo también pueden tener lugar al nivel de productos intermedios apropiados.

[0026] Los compuestos de fórmula I', que incluyen sus sales, también son obtenibles en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, el disolvente usado para la cristalización (presente como solvatos).

[0027] La quinasa de adhesión focal (FAK) es una enzima clave en la cascada de señales de fuera a dentro mediada por integrinas (D. Schlaepfer y col., Prog Blophys Mol Biol 1999, 71, 435-478). La interacción entre células y las proteínas de la matriz extracelular (ECM) se transduce como señales intracelulares importantes para el crecimiento, la supervivencia y la migración a través de los receptores de la superficie celular, las integrinas. La FAK desempeña una función esencial en estas cascadas de señales de fuera a dentro mediadas por integrinas. El desencadenante en la cascada de transducción de señales es la autofosforilación de Y397. Y397 autofosforilado es un sitio de enlace SH2 para las tirosina quinasa de la familia Src. La quinasa c-Src unida fosforila otros residuos de tirosina en FAK. Entre ellos, Y925 fosforilado se convierte en un sitio de unión para el sitio SH2 de la proteína adaptadora pequeña Grb2. Esta unión directa de Grb2 a FAK es una de las etapas clave para la activación de dianas aguas abajo tal como la cascada de la quinasa Ras-ERK2/MAP.

[0028] La inhibición de resultados de la señalización de FAK endógena produce motilidad reducida y en algunos casos induce muerte celular. Por otra parte, la potenciación de la señalización de FAK por expresión exógena aumenta la motilidad celular y la transmisión de una señal de supervivencia celular de ECM. Además, FAK se expresa en exceso en cánceres epiteliales, mesenquimatosos, de tiroides y de próstata invasivos y metastásicos. Por consiguiente, es probable que un inhibidor de FAK sea un fármaco para el crecimiento antitumoral y metástasis. Por tanto, los compuestos de la invención están indicados, por ejemplo, para prevenir y/o tratar un vertebrado y más particularmente un mamífero afectado por un enfermedad neoplásica, en particular tumor de mama, cáncer del intestino (colon y recto), cáncer de estómago y cáncer de ovario y próstata, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de hígado, melanoma, tumor de vejiga y cáncer de cabeza y cuello.

[0029] La relación entre la inhibición de FAK y el sistema inmunitario se describe, por ejemplo, en G.A. van Seventer y col., Eur. J. Immunol. 2001, 31, 1417-1427. Por tanto, los compuestos de la invención son, por ejemplo, útiles para prevenir y/o tratar un vertebrado, y más particularmente un mamífero, afectado por trastornos del sistema inmunitario, enfermedades o trastornos mediados por linfocitos T, linfocitos B, mastocitos y/o eosinófilos, por ejemplo, rechazo agudo o crónico de órgano o aloinjertos o xenoinjertos de tejido, aterosclerosis, oclusión vascular debida a lesión vascular tal como angioplastia, reestenosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad del SNC tal como enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica, cáncer, enfermedad infecciosa tal como SIDA, choque séptico o síndrome disneico del adulto, lesión por isquemia/reperfusión, por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, isquemia del intestino, insuficiencia renal o choque por hemorragia, o choque traumático. El agente de la invención también es útil en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades inflamatorias agudas o crónicas o trastornos o enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto,

esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes (tipo I y II) y los trastornos asociados a la misma, enfermedades respiratorias tales como asma o lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, manifestaciones cutáneas de trastornos o enfermedades inmunológicamente mediadas, enfermedades de la piel inflamatorias e hiperproliferativas (tales como psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, dermatitis de contacto
 5 irritante y adicionalmente dermatitis eczematosa, dermatitis seborreica), enfermedades oculares inflamatorias, por ejemplo, síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis o uveítis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

[0030] Los compuestos de la invención son activos en un sistema de ensayo de FAK como se describe en los
 10 ejemplos, y muestran una CI_{50} de inhibición en el intervalo de 1 nM a 100 nM.

[0031] Algunos de los compuestos de la invención también presentan actividad inhibidora de la proteína tirosina quinasa ZAP-70 (proteína asociada a la cadena zeta de 70 kD). La interacción de la proteína tirosina quinasa ZAP-70 de los agentes de la invención puede demostrarse por su capacidad para prevenir la fosforilación de, por ejemplo,
 15 LAT-11 (ligador para la activación de linfocito T) por la proteína tirosina quinasa ZAP-70 humana en disolución acuosa como se describe en los ejemplos. Por tanto, los compuestos de la invención están indicados para la prevención o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que la inhibición de ZAP-70 desempeña una función.

[0032] Los compuestos de la invención son activos en un sistema de ensayo de ZAP-70 como se describe en los
 20 ejemplos, y muestran una CI_{50} de inhibición en el intervalo de 1 μ M a 10 μ M.

[0033] Los compuestos de la presente invención también son buenos inhibidores del IGF-1R (receptor 1 del factor de crecimiento similar a la insulina) y, por tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por IGF-1R, por
 25 ejemplo, tales enfermedades incluyen enfermedades proliferativas tales como tumores como, por ejemplo, de mama, renales, de próstata, colorrectales, de tiroides, de ovario, de páncreas, neuronales, de pulmón, uterinos y tumores gastrointestinales, además de osteosarcomas y melanomas. La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad de tirosina quinasa de IGF-1R puede demostrarse usando un "ELISA de captura" celular. En este ensayo se determina la actividad de los compuestos de la invención contra la autofosforilación del IGF-1R
 30 inducida por el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1).

[0034] Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables presentan valiosas propiedades farmacológicas cuando se prueban *in vitro* en ensayos de quinasa libres de células y en ensayos celulares y, por tanto, son útiles como productos farmacéuticos. En particular, los compuestos de la invención son inhibidores de la
 35 quinasa de adhesión focal (ALK) y son útiles como productos farmacéuticos para tratar afecciones producidas por un mal funcionamiento de las cascadas de señales conectadas a la quinasa de adhesión focal, en particular tumores como se describen más adelante en este documento.

[0035] La señalización mediada por ALK podría desempeñar una función en el desarrollo y/o la progresión de varios
 40 tumores sólidos comunes (Pulford, K., y col., J. Cell. Physiol. 2004 Jun;199(3):330-58). Los compuestos de la presente invención también presentan una poderosa inhibición de la actividad de tirosina quinasa de quinasa del linfoma anaplásico (ALK) y sus proteínas de fusión, particularmente la proteína de fusión NPM-ALK. Esta proteína tirosina quinasa resulta de una fusión de genes de nucleofosmina (NPM) y la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), haciendo que la actividad de las proteínas tirosina quinasa sea independiente del ligando de ALK. NPM-ALK
 45 desempeña una función clave en la transmisión de señales en varias células hematopoyéticas y otras humanas conduciendo a enfermedades hematológicas y neoplásicas, por ejemplo, en linfoma de células grandes anaplásicas (ALCL) y linfomas no Hodgkin (NHL), específicamente en ALK+ NHL o alcomas, en tumores miofibroblásticos inflamatorios (IMT) y neuroblastomas (Duyster J y col. 2001 Oncogene 20, 5623-5637). Se ha mostrado que NPM-ALK es un potente oncogén *in vitro*, pudiendo transformar diversas líneas celulares y células hematopoyéticas
 50 primarias. Además, las células de la médula ósea transducidas por NPM-ALK puede inducir una enfermedad similar a linfoma después del trasplante en ratones receptores irradiados. Las rutas de señalización activadas por NPM-ALK incluyen las rutas ras, PLC y PI3K y, además, se ha mostrado que STAT5 se fosforila por NPM-ALK. Además de NPM-ALK se han identificado otras fusiones de genes en enfermedades hematológicas y neoplásicas humanas; principalmente TPM3-ALK (una fusión de tropomiosina 3 de no músculo con ALK). Además, la proteína de fusión de
 55 ALK CLTC-ALK está asociada a enfermedades que incluyen ALCL de linfocitos T o nulo clásico, ALK⁺ DLBCL y tumores miofibroblásticos inflamatorios. También se cree que CLTC-ALK desempeña una función en la patogénesis de linfomas de linfocitos B grandes.

[0036] Además, la proteína de fusión de ALK CLTC-ALK está asociada a enfermedades que incluyen ALCL de

linfocitos T o nulo clásico, ALK⁺ DLBCL y tumores miofibroblásticos inflamatorios. También se cree que CLTCL-ALK desempeña una función en la patogénesis de linfomas de linfocitos B grandes.

5 [0037] La actividad anómala de ALK participa en el desarrollo de tumores cerebrales y se ha informado de la expresión en exceso de ALK en neuroblastomas y varias líneas celulares derivadas de tejido neural. La señalización mediada por ALK podría desempeñar una función en el desarrollo y/o la progresión de varios tumores sólidos comunes (Pulford, K., y col., J. Cell. Physiol. 2004 Jun;199(3):330-58).

10 [0038] La inhibición de la actividad de tirosina quinasas ALK puede demostrarse usando procedimientos conocidos, por ejemplo, usando el dominio de quinasas recombinante de ALK en analogía al ensayo de quinasas VEGF-R descrito en J. Wood y col. Cancer Res. 60, 2178-2189 (2000). Los ensayos enzimáticos *in vitro* usando la proteína tirosina quinasa GST-ALK se realizan en placas de 96 pocillos como un ensayo de unión a filtro en Tris-HCl 20 mM, pH = 7,5, MgCl₂ 3 mM, MnCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, 0,1 µCl/ensayo (= 30 µl) de [³³P]-ATP, ATP 2 µM, 3 µg/ml de poli (Glu, Tyr 4:1) Poly-EY (Sigma P-0275), 1% de DMSO, 25 ng de enzima ALK. Los ensayos se incuban durante 10
15 min a temperatura ambiente. Las reacciones se terminan añadiendo 50 µl de EDTA 125 mM y la mezcla de reacción se transfiere a una placa MAIP Multiscreen (Millipore, Bedford, MA, EE.UU.) previamente humedecida con metanol, y se rehidrata durante 5 min con H₂O. Tras el lavado (0,5% de H₃PO₄), las placas se cuentan en un contador de centelleo líquido. Los valores de CI₅₀ se calculan por análisis de regresión lineal de la inhibición en porcentaje. En comparación con el control sin inhibidor, los compuestos de fórmula I inhiben la actividad enzimática el 50% (CI₅₀),
20 por ejemplo, en una concentración de 0,001 a 0,5 µM, especialmente de 0,01 a 0,1 µM.

[0039] Los compuestos de fórmula I' inhiben potentemente el crecimiento de células BaF3 murinas que expresan en exceso NPM-ALK humana (DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Alemania). La expresión de NPM-ALK se logra transfectando la línea celular BaF3 con un vector de
25 expresión pCIneo™ (Promega Corp., Madison WI, USA) que codifica NPM-ALK y posterior selección de células resistentes a G418. Las células BaF3 no transfectadas dependen de IL-3 para la supervivencia celular. A diferencia, las células BaF3 que expresan NPM-ALK (llamadas BaF3-NPM-ALK en lo sucesivo) pueden proliferar en ausencia de IL-3 debido a que obtienen la señal proliferativa por la quinasa NPM-ALK. Por tanto, los inhibidores putativos de la quinasa NPM-ALK abolen la señal de crecimiento y producen actividad antiproliferativa. Sin embargo, la actividad
30 antiproliferativa de inhibidores putativos de la quinasa NPM-ALK puede vencerse mediante la adición de IL-3 que proporciona señales de crecimiento por un mecanismo independiente de NPM-ALK [para un sistema de células análogo usando FLT3 quinasa véase E Weisberg y col. Cancer Cell; 1, 433-443 (2002)]. La actividad inhibitoria de los compuestos de fórmula I se determina, brevemente, del siguiente modo: células BaF3-NPM-ALK (15.000/pocillo de placa de microtitulación) se transfieren a placas de microtitulación de 96 pocillos. Los compuestos de prueba
35 [disueltos en sulfóxido de dimetilo (DMSO)] se añaden en una serie de concentraciones (series de dilución) de tal forma que la concentración final de DMSO no sea superior al 1% (v/v). Después de la adición, las placas se incuban durante dos días durante los cuales los cultivos de control sin compuesto de prueba pueden experimentar dos ciclos de división celular. El crecimiento de las células BaF3-NPM-ALK se mide por medio de tinción Yopro™ [T Idziorek y col. J. Immunol. Methods; 185: 249-258 (1995)]: 25 µl de tampón de lisis que consisten en citrato de sodio 20 mM,
40 pH 4,0, cloruro sódico 26,8 mM, 0,4% de NP40, EDTA 20 mM y 20 mM se añaden a cada pocillo. La lisis de células se completa en el plazo de 60 min a temperatura ambiente y la cantidad total de ADN unido a Yopro se determina por medición usando el lector de 98 pocillos Cytofluor II (PerSeptive Biosystems) con los siguientes parámetros: excitación (nm) 485/20 y emisión (nm) 530/25.

45 [0040] Los valores de CI₅₀ se determinan por un sistema asistido por ordenador usando la fórmula:

$$CI_{50} = [(ABS_{prueba} - ABS_{inicial}) / (ABS_{control} - ABS_{inicial})] \times 100 \text{ (ABS = absorción)}$$

50 [0041] El valor de CI₅₀ en aquellos experimentos se facilita como la concentración del compuesto de prueba en cuestión que produce una cifra de células que es el 50% inferior a la obtenida usando el control sin inhibidor. Los compuestos de fórmula I' presentan una actividad inhibitoria con una CI₅₀ en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 1 µM.

55 [0042] La acción antiproliferativa de los compuestos de fórmula I' también puede determinarse en la línea celular de linfoma KARPAS-299 humano (DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Alemania) [descrita en WG Dirks y col. Int. J. Cancer 100, 49-56 (2002)] usando la misma metodología descrita anteriormente para la línea celular BaF3-NPM-ALK. Los compuestos de fórmula I presentan actividad inhibitoria con una CI₅₀ en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 1 µM.

[0043] La acción de los compuestos de fórmula I sobre la autofosforilación de ALK puede determinarse en la línea celular de linfoma KARPAS-299 humano por medio de una inmunotransferencia como se describe en WG Dirks y col. Int J. Cancer 100, 49-56 (2002). En esa prueba, los compuestos de fórmula I presentan una CI_{50} de 5 aproximadamente de 0,001 a 1 μ M.

[0044] Para los usos anteriores en el tratamiento de enfermedades neoplásicas y trastornos del sistema inmunitario, la dosificación requerida variará por supuesto dependiendo del modo de administración, la afección particular que va a tratarse y el efecto deseado. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente a 10 dosificaciones diarias de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Una dosificación diaria indicada en el mamífero superior, por ejemplo, seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2000 mg, convenientemente administrada, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada.

15 **[0045]** Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía convencional, en particular parenteralmente, por ejemplo, en forma de disoluciones o suspensiones inyectables, enteralmente, preferentemente por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas, tópicamente, por ejemplo, en forma de lociones, geles, pomadas o cremas, o en una forma nasal o un supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéutico 20 aceptable pueden prepararse de manera convencional mezclando con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Formas de dosificación unitaria para administración por vía oral contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg de sustancia activa. La administración tópica es, por ejemplo, a la piel. Otra forma de administración tópica es al ojo.

25 **[0046]** Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan de un modo por sí conocido, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización.

[0047] Se da preferencia al uso de disoluciones del principio activo, y también a suspensiones o dispersiones, 30 especialmente disoluciones, dispersiones o suspensiones acuosas isotónicas que, por ejemplo, en el caso de composiciones liofilizadas que comprenden el principio activo solo o junto con un vehículo, por ejemplo, manitol, pueden prepararse hasta antes de uso. Las composiciones farmacéuticas pueden esterilizarse y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o tampones y se preparan de un modo por sí conocido, por 35 ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de disolución y liofilización. Dichas disoluciones o suspensiones pueden comprender agentes que aumentan la viscosidad, normalmente carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, dextrano, polivinilpirrolidona o gelatinas, o también solubilizantes, por ejemplo, Tween 80[®] (mono-oleato de polioxietileno(20)-sorbitano).

40 **[0048]** Las suspensiones en aceite comprenden como componente de aceite los aceites vegetales, sintéticos o semisintéticos tradicionales para fines de inyección. Respecto a esto puede hacerse mención especial de ésteres de ácidos grasos líquidos que contienen como componente de aceite un ácido graso de cadenas largas que tiene de 8 a 22, especialmente de 12 a 22 átomos de carbono, por ejemplo, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico o ácidos 45 insaturados correspondientes, por ejemplo, ácido oleico, ácido elaídico, ácido erúxico, ácido brasídico o ácido linoleico, si se desea con la adición de antioxidantes, por ejemplo, vitamina E, β -caroteno o 3,5-di-terc-butil-4-hidroxitolueno. El componente de alcohol de estos ésteres de ácidos grasos tiene un máximo de 6 átomos de carbono y es un alcohol monovalente o polivalente, por ejemplo, uno mono-, di- o trivalente, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol o pentanol o los isómeros de los mismos, pero especialmente glicol y glicerol. Por tanto, 50 como ésteres de ácidos grasos se mencionan los siguientes: oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, "Labrafil M 2375" (polioxietilenglicerol), "Labrafil M 1944 CS" (glicéridos poliglicolizados insaturados preparados por alcoholólisis de aceite de huesos de albaricoque y que consisten en glicéridos y éster de polietilenglicol), "Labrasol" (glicéridos poliglicolizados saturados preparados por alcoholólisis de TCM y que consisten en glicéridos y éster de polietilenglicol; todos disponibles de Gattefossé, Francia) y/o "Miglyol 812" (triglicérido de 55 ácidos grasos saturados de longitud de cadena C_8 a C_{12} de Hüls AG, Alemania), pero especialmente aceites vegetales tales como aceite de semilla de algodón, aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de soja y más especialmente aceite de cacahuete.

[0049] La preparación de preparaciones inyectables se lleva a cabo normalmente bajo condiciones estériles como es

el envasado, por ejemplo, en ampollas o viales, y el sellado de los recipientes.

[0050] Las composiciones farmacéuticas para administración por vía oral pueden obtenerse, por ejemplo, combinando el principio activo con uno o más vehículos sólidos, si se desea granulando una mezcla resultante, y procesando la mezcla o los gránulos, si se desea o es necesario, por la inclusión de excipientes adicionales para formar comprimidos o núcleos de comprimido.

[0051] Vehículos adecuados son especialmente cargas tales como azúcares, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, trifosfato de calcio o hidrogenofosfato de calcio, y también aglutinantes tales como almidones, por ejemplo, almidón de maíz, trigo, arroz o de patata, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona y/o, si se desea, disgregantes tales como los almidones anteriormente mencionados, es decir, carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona reticulada, ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio. Excipientes adicionales son especialmente acondicionadores del flujo y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales del mismo tal como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol, o derivados del mismo.

[0052] Los núcleos de comprimido pueden proporcionarse con recubrimientos adecuados, opcionalmente entéricos, mediante el uso de, entre otros, disoluciones de azúcar concentradas que pueden comprender goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, o disoluciones de recubrimiento en disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes o, para la preparación de recubrimientos entéricos, disoluciones de preparaciones de celulosa adecuadas tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de comprimido, por ejemplo, para fines de identificación o para indicar diferentes dosis de principio activo.

[0053] Las composiciones farmacéuticas para administración por vía oral también incluyen cápsulas duras que consisten en gelatina, y también cápsulas selladas blandas que consisten en gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener el principio activo en forma de gránulos, por ejemplo, en mezcla con cargas tales como almidón de maíz, aglutinantes y/o deslizantes tales como talco o estearato de magnesio, y opcionalmente estabilizadores. En las cápsulas blandas, el principio activo está preferentemente disuelto o suspendido en excipientes líquidos adecuados tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos o ésteres de etileno de ácidos grasos o propilenglicol, a los que también pueden añadirse estabilizadores y detergentes, por ejemplo, del tipo de ésteres de ácidos grasos de polioxitileno-sorbitano.

[0054] Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal son, por ejemplo, supositorios que consisten en una combinación del principio activo y una base de supositorio. Bases de supositorio adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, hidrocarburos de parafina, polietilenglicoles o alcanoles superiores.

[0055] Para administración parenteral son especialmente adecuadas disoluciones acuosas de un principio activo en forma soluble en agua, por ejemplo, de una sal soluble en agua, o suspensiones para inyección acuosa que contienen sustancias que aumentan la viscosidad, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano y, si se desea, estabilizadores. El principio activo, opcionalmente junto con excipientes, también puede estar en forma de un liofilizado y puede prepararse en una disolución antes de la administración parenteral mediante la adición de disolventes adecuados.

[0056] Disoluciones como tales se usan, por ejemplo, para administración parenteral, también pueden emplearse como disoluciones para infusión.

[0057] Conservantes preferidos son, por ejemplo, antioxidantes tales como ácido ascórbico, o microbicidas tales como ácido sórbico o ácido benzoico.

[0058] Los compuestos de la invención pueden administrarse como el único principio activo o junto con otros fármacos útiles contra enfermedades neoplásicas o útiles en pautas de inmunomodulación. Por ejemplo, los agentes de la invención pueden usarse según la invención en combinación con composiciones farmacéuticas eficaces en diversas enfermedades como se han descrito anteriormente, por ejemplo, con ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, fludarabina, gemcitabina, cisplatino, carboplatino, vincristina, vinblastina, etopósido, irinotecan, paclitaxel, docetaxel, rituxan, doxorubicina, gefitinib o imatinib; o también con ciclosporinas, rapamicinas, ascomicinas o sus análogos inmunosupresores, por ejemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, sirolimus o everolimus, corticosteroide, por ejemplo, prednisona, ciclofosfamida, azatiopreno, metrotrexato, sales de oro, sulfasalazina, antipalúdicos, brequinar, leflunomida, mizoribina, ácido micofenólico, micofenolato, mofetilo, 15-desoxispergualina, anticuerpos monoclonales

inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86, CD152, CD137, CD154, ICOS, LFA-1, VLA-4 o sus ligandos, u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo, CTLA4lg.

- 5 **[0059]** El valor de CI_{50} en aquellos experimentos se facilita como la concentración del compuesto de prueba en cuestión que produce una cifra de células que es el 50% inferior a la obtenida usando el control sin inhibidor. Los compuestos de fórmula I' presentan una actividad inhibitoria con una CI_{50} en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 1 μ M.
- 10 **[0060]** Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar la invención en su alcance.

Ejemplos

15 Abreviaturas

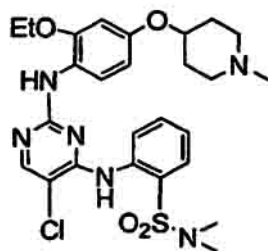
- [0061]** AcOH = ácido acético, ALK = quinasa del linfoma anaplásico, ATP = adenosin 5'-trifosfato, salmuera = disolución saturada de cloruro sódico, BSA = albúmina de suero bovino, DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo, DIPCDI = N,N'-diisopropilcarbodiimida, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DMF = N,N-dimetilformamida, DTT = 1,4-ditio-D,L-treitol, EDTA = ácido etilendiaminatetraacético, Et = etilo, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, Eu-PT66 = anticuerpo antifosfotirosina marcado con europio W1024 LANCE™ (Perkin Elmer), FAK = quinasa de adhesión focal, FRET = transferencia de energía por resonancia de fluorescencia, HEPES = ácido N-2-hidroxietilpiperazin-N'-2-etanosulfónico, HOAt = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, Me = metilo, RT-PCR = reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa, SA-(SL)APC = estreptavidina conjugada con alofococianina SuperLight™ (Perkin Elmer), sust. = sustituido, TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilamonio, THF = tetrahidrofurano.

Ejemplo 1

30

Número de
compuesto
5

Estructura

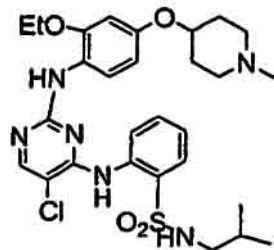


Datos físicos

RMN 1 H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)

RMN 1 H 400 MHz (CDCl $_3$) δ 12,5 (s, a, 1H), 10,3 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, J = 8,38 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H, J = 1,63, 7,55 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,69 Hz), 6,54 (d, 1H, J = 2,49 Hz), 6,43 (dd, 1H, J = 2,51, 8,73 Hz), 4,70 (s, 1H), 4,04 (q, 2H, J = 6,98 Hz), 3,51 (m, 2H), 3,29 (d, 1H, J = 19,2 Hz), 3,18 (m, 2H), 2,89 (d, 3H, J = 3,26 Hz), 2,77 (s, 6H), 2,39 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,40 (t, 3H, J = 6,97 Hz).
EM m/z 561,4 (M + 1)

6



EM m/z 589,4 (M + 1)

Número de
compuesto

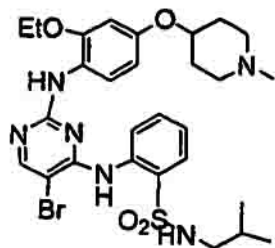
Estructura

Datos físicos

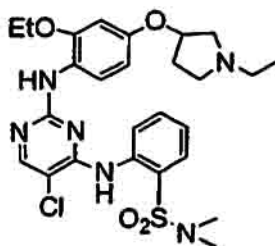
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)

EM m/z 633,4 / 635,4 (M + 1).

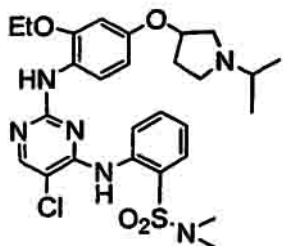
7



11

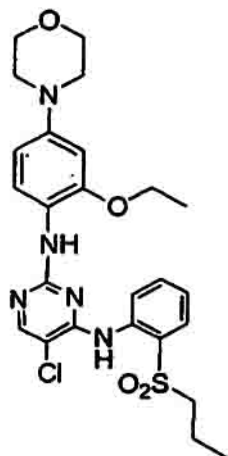


16



EM m/z 575,4 (M + 1).

19

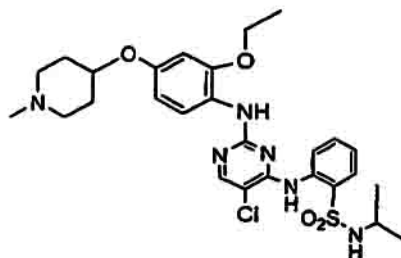


EM m/z 532,4 (M + 1).

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z) EM m/z 633,4 / 635,3 (M + 1).
28		Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z) EM m/z 633,4 / 635,3 (M + 1).
29		EM m/z 603,4 (M + 1).
30		EM m/z 601,4 (M + 1).
31		EM m/z 603,4 (M + 1).
32		EM m/z 601,4 (M + 1).

Número de
compuesto
33

Estructura

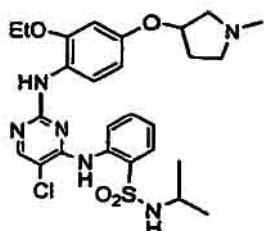


Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

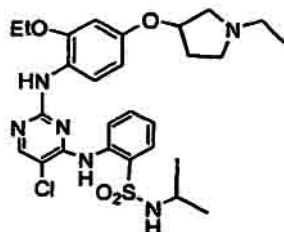
EM m/z 575,4 (M + 1).

34



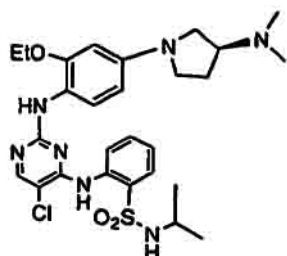
EM m/z 561,4 (M + 1).

35



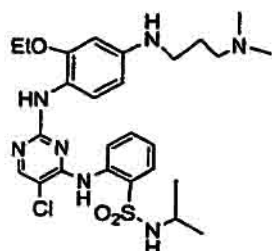
RMN ¹H 600 MHz (acetona-d₆) δ 8,47 (d, J = 7,13, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,85 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,73 (t, J = 7,67 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 5,46 (d, J = 31,2 Hz, 1H), 4,22 (m, 3H), 3,55 (m, 5H), 2,51 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,50 (m, 6H), 1,10 (d, J = 6,56 Hz, 6H).
EM m/z 575,4 (M + 1).

36

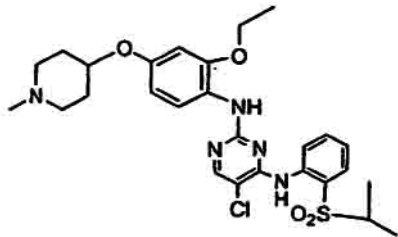
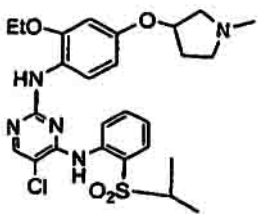
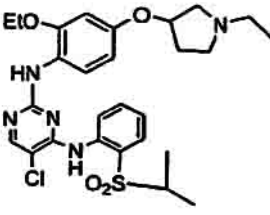
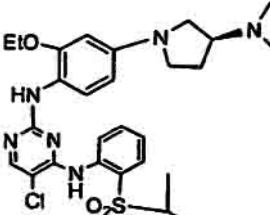
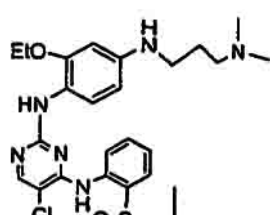
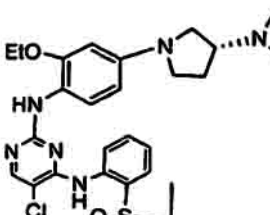


EM m/z 574,4 (M + 1).

37



EM m/z 562,4 (M + 1).

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z) EM m/z 560,4 (M + 1).
38		EM m/z 560,4 (M + 1).
39		EM m/z 546,4 (M + 1).
40		EM m/z 560,4 (M + 1).
41		EM m/z 559,4 (M + 1).
42		EM m/z 547,4 (M + 1).
43		EM m/z 559,4 (M + 1).

Número de compuesto

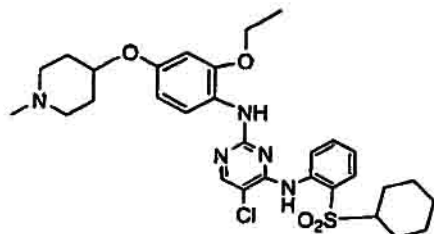
Estructura

Datos físicos

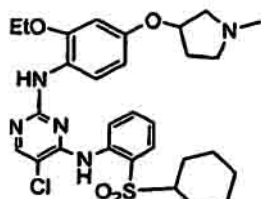
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)

EM m/z 600,4 (M + 1).

44

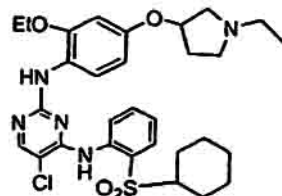


45



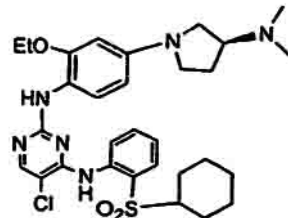
EM m/z 586,4 (M + 1).

46



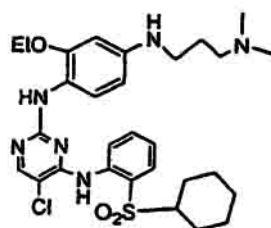
EM m/z 600,4 (M + 1).

47



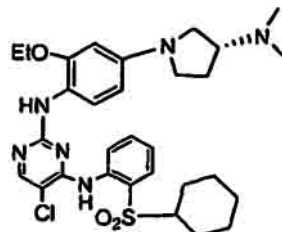
EM m/z 599,4 (M + 1).

48



EM m/z 587,4 (M + 1).

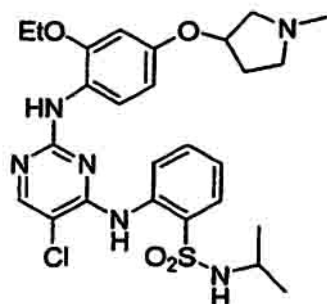
49



RMN ^1H 600 MHz (acetona- d_6) δ 10,35 (m, 1H), 8,72 (s, a, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,50 (t, J = 7,77 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,22 (q, J = 6,93 Hz, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,80 (t, J = 8,45 Hz, 1H), 3,58 (q, J = 8,38 Hz, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,73 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,59 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,43 (m, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,25 (m, 1H). EM m/z 599,4 (M + 1).

Número de
compuesto
50

Estructura

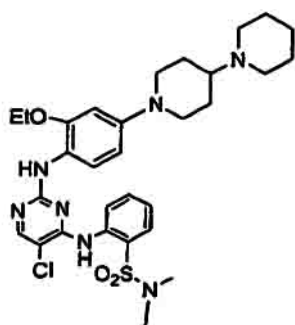


Datos físicos

RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)

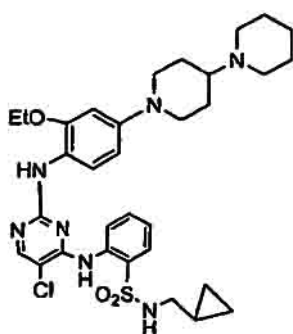
EM m/z 562,4 (M + 1).

51



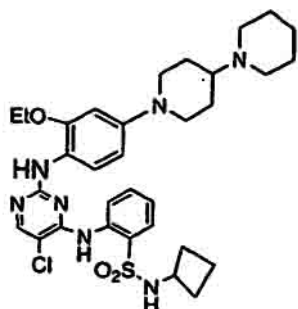
EM m/z 614,5 (M + 1).

52



EM m/z 640,5 (M + 1).

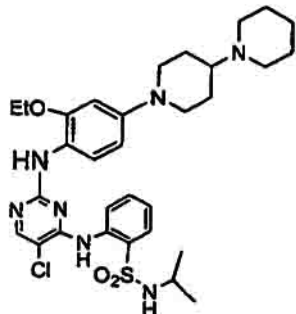
53



EM m/z 640,5 (M + 1).

Número de
compuesto
54

Estructura

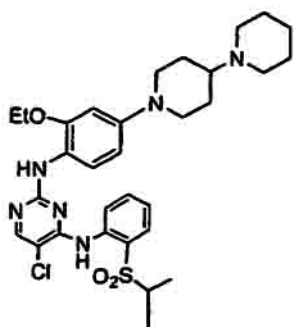


Datos físicos

RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)

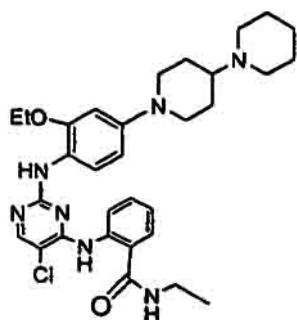
EM m/z 628,5 (M + 1).

57



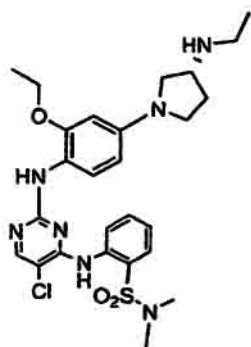
EM m/z 613,5 (M + 1).

58



EM m/z 578,5 (M + 1).

59

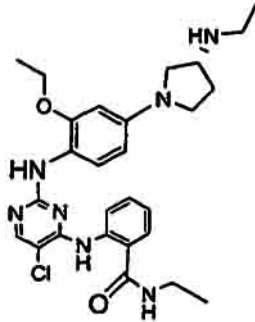


EM m/z 560,4 (M + 1).

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
60		EM m/z 586,4 (M + 1).
61		EM m/z 586,4 (M + 1).
62		EM m/z 574,4 (M + 1).
65		EM m/z 559,4 (M + 1).

Número de compuesto
66

Estructura

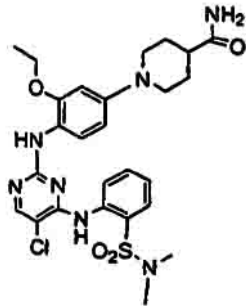


Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

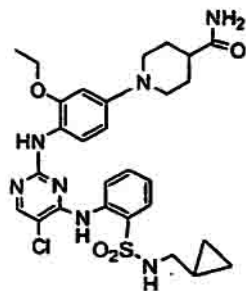
RMN ¹H 600 MHz (CD₃OD) δ 8,65 (a, 1H), 8,03 (a, 1H), 7,78 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,49 (a, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,33 (dd, J = 1,69, 8,64 Hz, 1H), 4,12 (q, J = 6,96 Hz, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,71 (dd, J = 6,68, 10,74 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,56 (dd, J = 4,71, 10,76 Hz, 1H), 3,42 (m, 3H), 3,22 (q, J = 7,28 Hz, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,28 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 6,96 Hz, 3H). EM m/z 524,4 (M + 1).

67



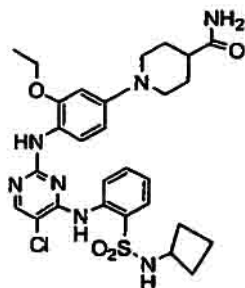
EM m/z 574,4 (M + 1).

68



RMN ¹H 600 MHz (CD₃OD) δ 8,23 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,16 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,44 Hz, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,22 (d, J = 2,29 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 2,30, 8,81 Hz, 1H), 4,20 (q, J = 6,99 Hz, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,75 (d, J = 7,03 Hz, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,18 (m, 4H), 1,47 (t, J = 6,97 Hz, 3H), 0,75 (m, 1H), 0,30 (m, 2H), 0,00 (m, 2H). EM m/z 600,4 (M + 1).

69



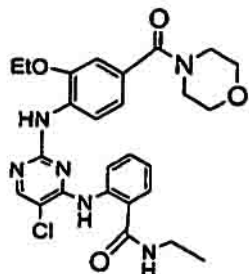
EM m/z 600,4 (M + 1).

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
70		Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z) EM m/z 588,4 (M + 1).
73		EM m/z 573,4 (M + 1).
74		EM m/z 538,4 (M + 1).
75		EM m/z 573,4 (M + 1).
76		EM m/z 578,5 (M + 1).

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z) EM m/z 613,5 (M + 1).
77		Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z) EM m/z 613,5 (M + 1).
78		EM m/z 511,4 (M + 1).
79		EM m/z 525,5 (M + 1).
80		EM m/z 524,5 (M + 1).
81		EM m/z 510,5 (M + 1).

Número de
compuesto
82

Estructura

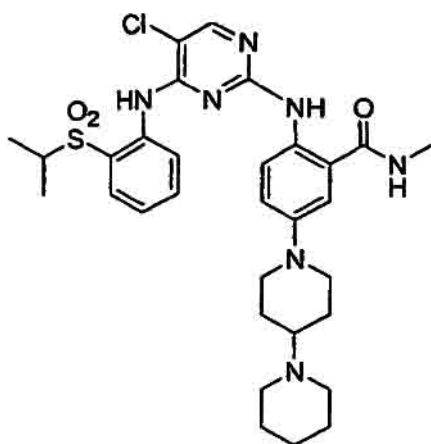


Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

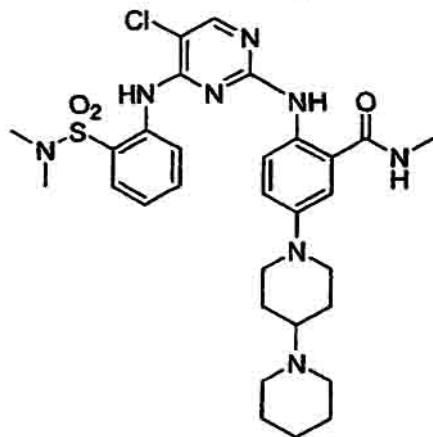
EM m/z 525,4 (M + 1).

83



EM m/z 627,5 (M + 1).

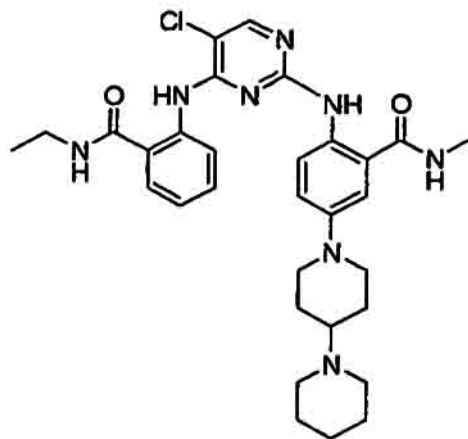
84



RMN ¹H 600 MHz (CD₃OD) δ 9,18 (m, 2H), 8,05 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 7,64 Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,58 (t, J = 7,54 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,07 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,34 (a, 4H), 2,96 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 2,87 (s, 6H), m, 2H), 2,28 (s, 1H), 2,00 (a, 7H), 1,81 (a, 2H). EM m/z 627,5 (M + 1).

Número de
compuesto
85

Estructura

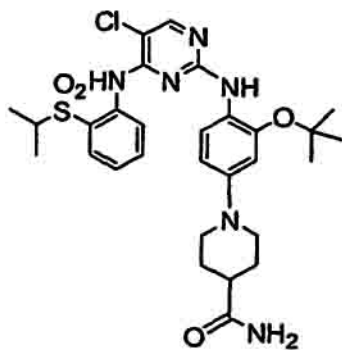


Datos físicos

RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)

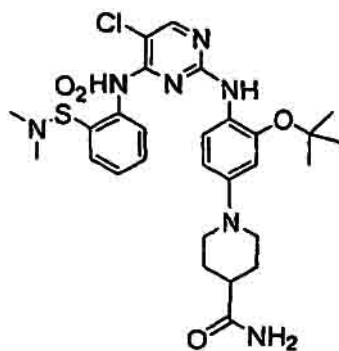
EM m/z 591,5 (M + 1).

86



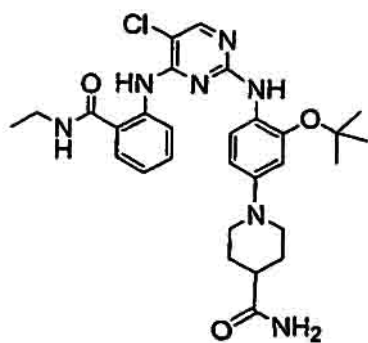
EM m/z 601,5 (M + 1).

87



EM m/z 602,4 (M + 1).

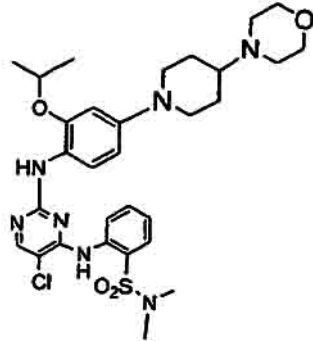
88



EM m/z 566,5 (M + 1).

Número de compuesto
92

Estructura

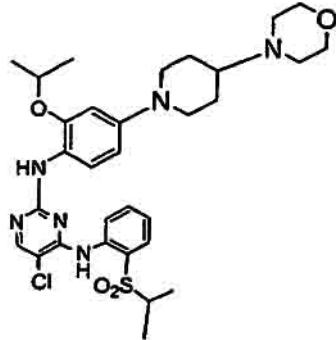


Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

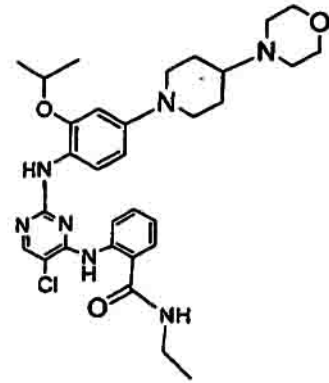
RMN ¹H 600 MHz (CD₃OD) δ 8,31 (d, J = 7,65 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 1,33, 7,96 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,70 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,68 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 1,37 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,66 Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,11 (a, 2H), 3,91 (d, J = 12,68 Hz, 2H), 3,83 (a, 2H), 3,58 (a, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,23 (a, 2H), 3,00 (t, J = 12,19 Hz, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,33 (d, J = 12,14 Hz, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,30 (d, J = 6,04 Hz, 6H).
EM m/z 630,5 (M + 1).

93



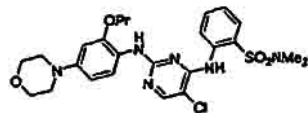
EM m/z 629,5 (M + 1).

94



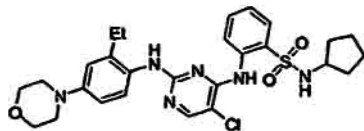
EM m/z 594,5 (M + 1).

103



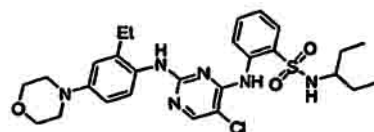
EM m/z 547,1 (M + 1).

111



EM m/z 557,3 (M + 1).

112



EM m/z 559,3 (M + 1).

Número de
compuesto

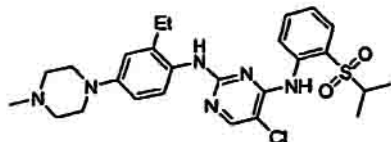
Estructura

Datos físicos

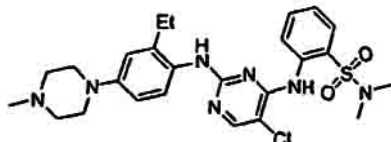
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

EM m/z 529,2 (M + 1).

115



116



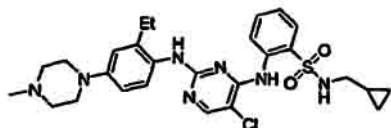
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,91 (s a, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,49 (s a, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,41 (s a, 1H), 7,23 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,89 (m, 2H), 3,84 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 3,54 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 3,18 (q, 2H, J = 8,0 Hz), 2,95 (t, 2H, J = 11,4 Hz), 2,88 (s, 3H), 2,64 (s, 6H), 2,53 (m, 2H), 1,06 (t, 3H, J = 8,0 Hz); EM m/z 530,2 (M + 1).

EM m/z 556,2 (M + 1).

117

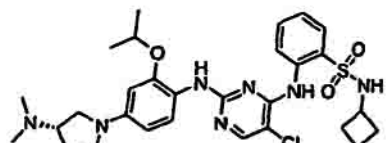


118



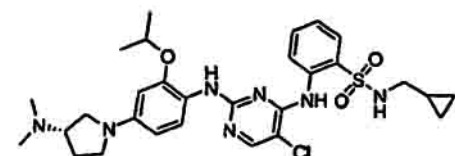
EM m/z 556,2 (M + 1).

121



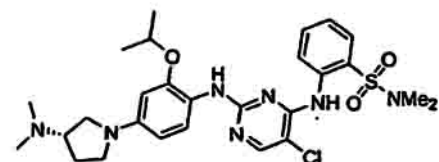
EM m/z 600,2 (M + 1).

125



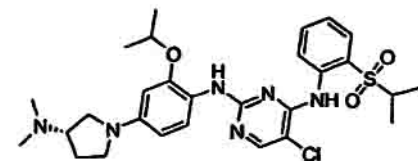
EM m/z 600,2 (M + 1).

126



EM m/z 574,2 (M + 1).

127



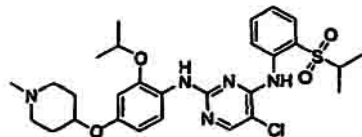
EM m/z 573,2 (M + 1).

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
129		EM m/z 576,2 (M + 1).
130		EM m/z 588,2 (M + 1).
133		EM m/z 589,2 (M + 1).
134		EM m/z 575,2 (M + 1).
135		EM m/z 574,2 (M + 1).
136		EM m/z 601,2 (M + 1).
137		EM m/z 560,2 (M + 1).
138		EM m/z 575,2 (M + 1).

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos
139		RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z) RMN ¹ H 600 MHz (DMSO-d ₆) δ 10,35 (s a, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,33 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,57 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,23 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,68 (s, 0,4H), 6,64 (s, 0,6H), 6,50 (s, 0,6H), 6,49 (s, 0,4H), 5,19 (s, 0,6H), 5,15 (s, 0,4H), 4,58 (m, 1H), 3,99 (m, 0,4H), 3,73 (m, 1,6H), 3,36 (m, 0,6H), 3,26 (m, 0,8H), 3,15 (m, 0,6H), 2,96 (s, 1,2H), 2,89 (s, 1,8H), 2,64 (s, 6H), 2,60 (m, 1H), 2,24 (m, 0,6H), 2,07 (m, 0,4H), 1,20 (d, 6H, J = 6,0 Hz); EM m/z 561,2 (M + 1).
140		EM m/z 587,2 (M + 1).
141		EM m/z 587,2 (M + 1).
142		EM m/z 560,2 (M + 1).
143		EM m/z 575,2 (M + 1).
144		EM m/z 561,2 (M + 1).
145		EM m/z 587,2 (M + 1).
146		EM m/z 587,2 (M + 1).

Número de
compuesto
147

Estructura

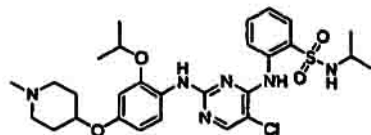


Datos físicos

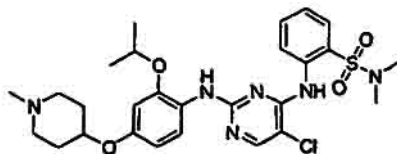
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-*d*₆) y/o EM (m/z)

RMN ¹H 600 MHz (DMSO-*d*₆) 3 9,81 (s a, 0,4H), 9,74 (s a, 0,6H), 9,59 (s a, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,34 (s, 0,4H), 8,33 (s, 0,6H), 8,232 (s, 0,6H), 8,228 (s, 0,4H), 7,82 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,59 (m, 1H), 7,49 (d, 0,6H, J = 8,4 Hz), 7,47 (d, 0,4H, J = 8,4 Hz), 7,34 (q, 1H, J = 7,2 Hz), 6,75 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,57 (dd, 0,6H, J = 2,4 Hz, J₂ 8,4 Hz), 6,54 (dd, 0,4H, J = 2,4 Hz, J₂ = 8,4 Hz), 4,73 (m, 0,6H), 4,58 (m, 1H), 4,52 (m, 0,4H), 3,52 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,35 (m, 0,4H), 3,33 (m, 0,6H), 3,21 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,85 (d, 1,8H, J = 4,8 Hz), 2,82 (d, 1,2H, J = 3,0 Hz), 2,25 (m, 1H), 2,07 (m, 0,4H), 2,05 (m, 0,6H), 1,98 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,20 (d, 3,6H, J = 6,0 Hz), 1,18 (d, 2,4H, J = 6,0 Hz), 1,15 (d, 6H, J = 7,2 Hz);
EM m/z 574,2 (M + 1).
EM m/z 589,3 (M + 1).

148

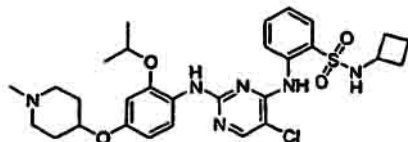


149



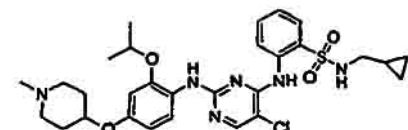
EM m/z 575,2 (M + 1).

150



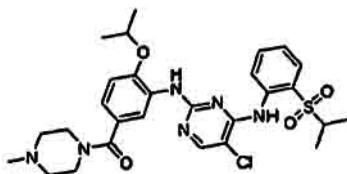
EM m/z 601,3 (M + 1).

151



EM m/z 601,3 (M + 1).

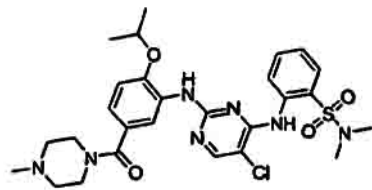
156



EM m/z 587,2 (M + 1).

Número de
compuesto
157

Estructura



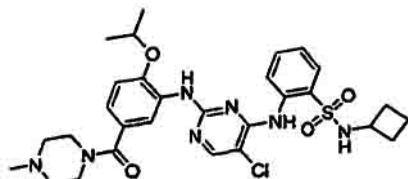
Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

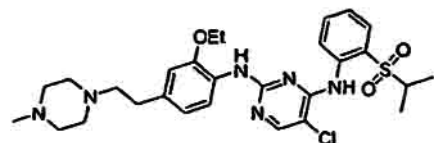
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10,05 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,35 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, J₁ = 1,6 Hz, J₂ = 8,0 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,32 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,15 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,65 (s, 6H), 1,27 (d, 6H, J = 6,0 Hz); EM m/z 588,2 (M + 1).

EM m/z 614,2 (M + 1).

158

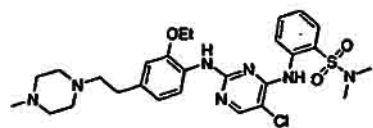


159



EM m/z 573,2 (M + 1).

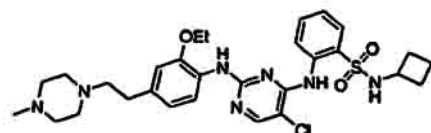
160



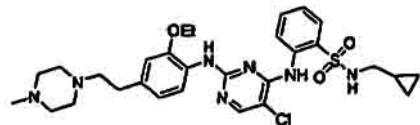
RMN ¹H 600 MHz (DMSO-d₆) δ 9,45 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,64 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,35 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,97 (s, 1H), 6,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,06 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,59 (m, 6H), 3,29 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,64 (s, 6H), 1,31 (t, 3H, J = 6,6 Hz); EM m/z 574,2 (M + 1).

EM m/z 600,2 (M + 1).

161

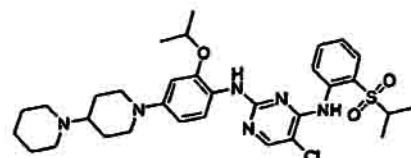


162



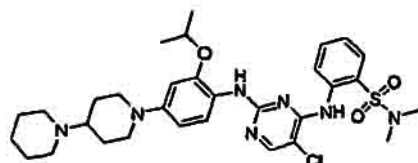
EM m/z 600,2 (M + 1).

163



EM m/z 627,5 (M + 1).

164

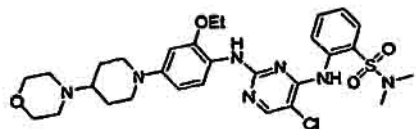


EM m/z 628,5 (M + 1).

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
165		EM m/z 654,5 (M + 1).
166		EM m/z 654,5 (M + 1).
167		EM m/z 592,3 (M + 1).
168		EM m/z 588,2 (M + 1).
169		EM m/z 614,2 (M + 1).
171		RMN ¹ H 600 MHz (DMSO-d ₆) δ 9,66 (s, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,40 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,30 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H, J = 1,6 Hz, J ₂ = 7,6 Hz), 7,71 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,41 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,17 (s a, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,93 (s a, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,02 (q, 1H, J = 7,2 Hz), 3,65 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 1,94 (m, 4H), 1,26 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,15 (d, 6H, J = 6,0 Hz); EM m/z 587,2 (M + 1).
183		EM m/z 615,3 (M + 1).

Número de
compuesto
184

Estructura



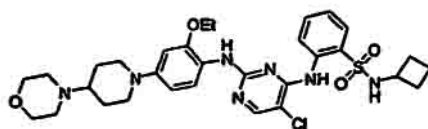
Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

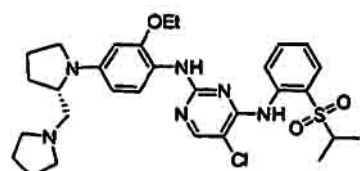
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,94 (s a, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, J₁ = 2,0 Hz, J₂ = 8,0 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,32 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,51 (dd, 1H, J₁ = 2,0 Hz, J₂ = 8,4 Hz), 4,21 (m, 2H), 4,04 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,86 (d, 2H, J = 12 Hz), 3,68 (t, 2H, J = 12 Hz), 3,51 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 3,38 (t, 1H, J = 12 Hz), 3,13 (m, 2H), 2,73 (t, 2H, J = 11,2 Hz); 2,64 (s, 6H), 2,16 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 1,73 (m, 2H), 1,24 (t, 3H, J = 7,2 Hz); EM m/z 616,3 (M + 1).

EM m/z 642,3 (M + 1).

185

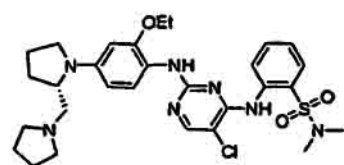


187



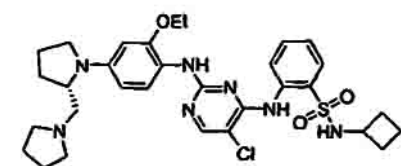
EM m/z 599,3 (M + 1).

188



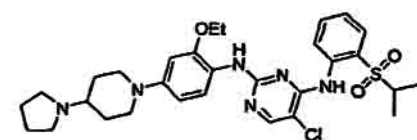
EM m/z 600,3 (M + 1).

189



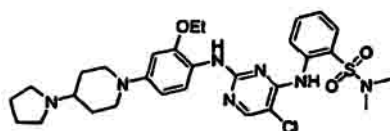
EM m/z 626,3 (M + 1).

191



EM m/z 599,3 (M + 1).

192

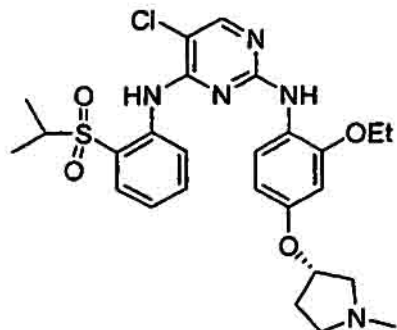


RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,86 (s a, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,59 (s a, 1H), 8,47 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, J₁ = 1,6 Hz, J₂ = 8,0 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,51 (dd, 1H, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 8,4 Hz), 4,03 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,81 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 3,58 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,74 (t, 2H, J = 12 Hz), 2,64 (s, 6H), 2,15 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,03 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,24 (t, 3H, J = 6,8 Hz); EM m/z 600,2 (M + 1).

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z) EM m/z 626,2 (M + 1).
193		
219		EM m/z 561,40 (M + 1).
223		EM m/z 573,40 (M + 1).
224		EM m/z 547,40 (M + 1).
225		EM m/z 547,40 (M + 1).

Número de
compuesto
226

Estructura

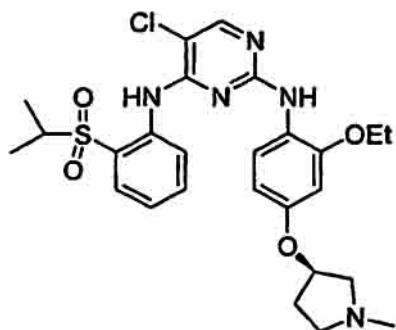


Datos físicos

RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)

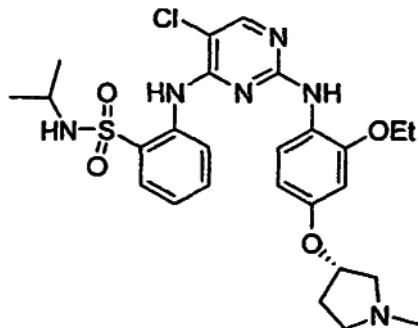
EM m/z 546,40 (M + 1).

227



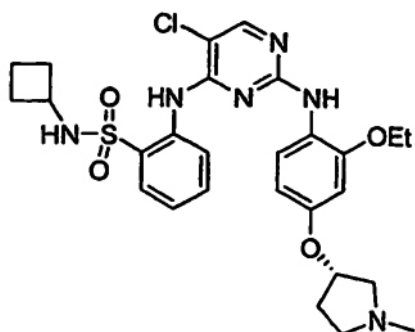
EM m/z 546,40 (M + 1).

234



EM m/z 561,4 (M + 1).

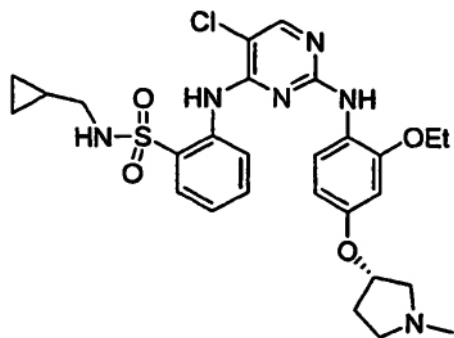
251



EM m/z 573,4 (M + 1).

Número de
compuesto
252

Estructura

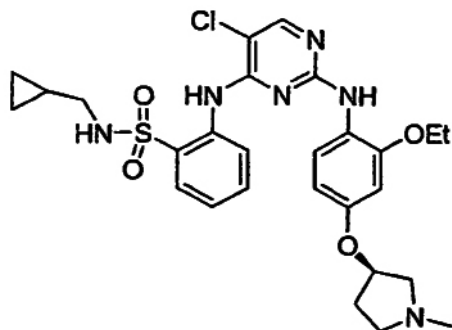


Datos físicos

RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)

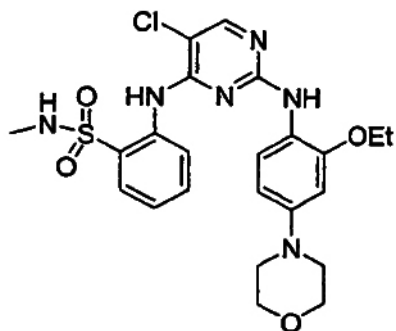
EM m/z 573,4 (M + 1).

253



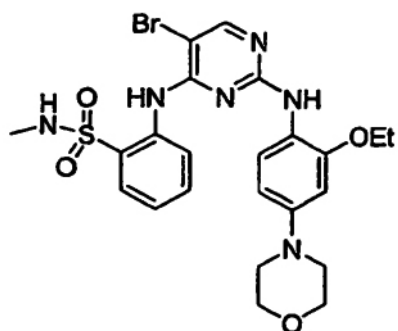
EM m/z 573,4 (M + 1).

254



EM m/z 519,1 (M + 1).

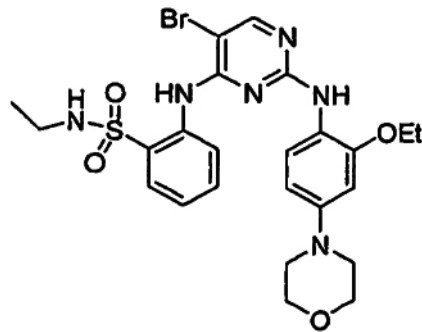
255



EM m/z 563,1 (M + 1).

Número de
compuesto
256

Estructura

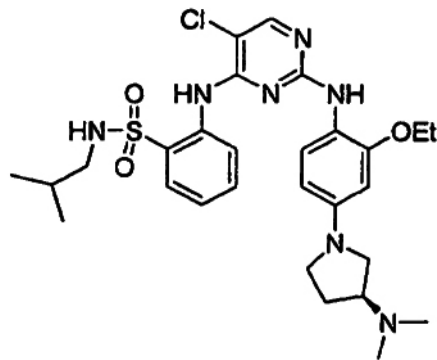


Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

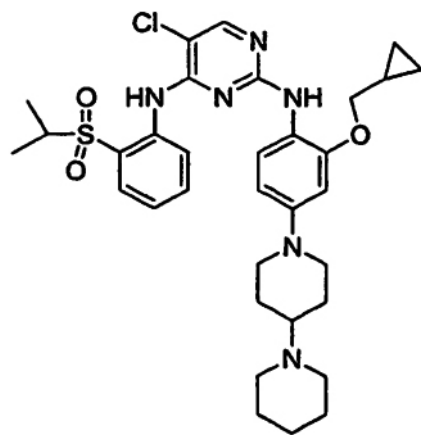
EM m/z 577,1 (M + 1).

259



EM m/z 588,2 (M + 1).

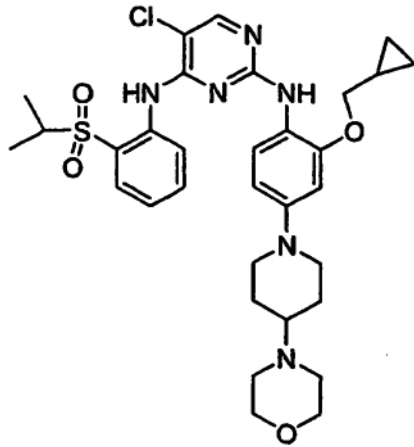
275



3H, J = 6,8 Hz); EM m/z 628,5 (M + 1) RMN ¹H 400 MHz (CD₃OD) δ 8,17 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, J = 1,6, 8,0 Hz), 7,47 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,25 (m, 1H), 7,13 (d, 1H, 8,8 Hz), 6,48 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,37 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 3,66 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,98 (d, 2H, J = 12 Hz), 1,68 (m, 7H), 1,30 (m, 1H), 1,02 (d, 6H, J = 6,8 Hz), 0,99 (m, 1H), 0,32 (m, 2H), 0,04 (m, 2H); EM m/z 639,5 (M + 1)

Número de compuesto
276

Estructura

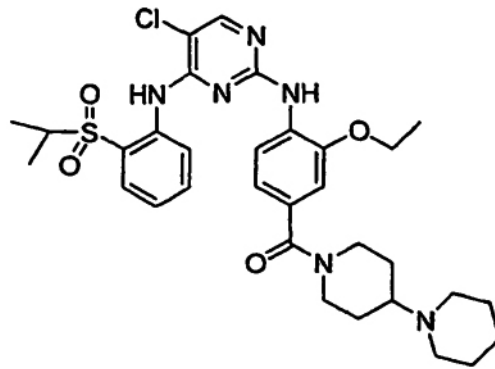


Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

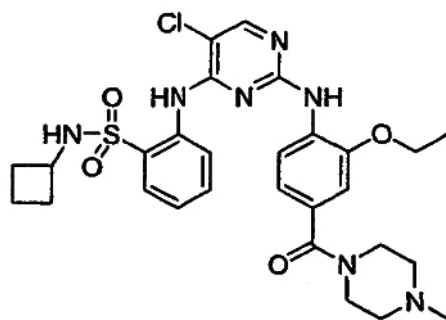
RMN ¹H 400 MHz (CD₃OD) δ 8,32 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H, J = 1,6, 8,0 Hz), 7,65 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,43 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,56 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 4,03 (m, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,73 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,19 (d, 6H), 1,13 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,21 (m, 2H); EM m/z 641,5 (M + 1)

279



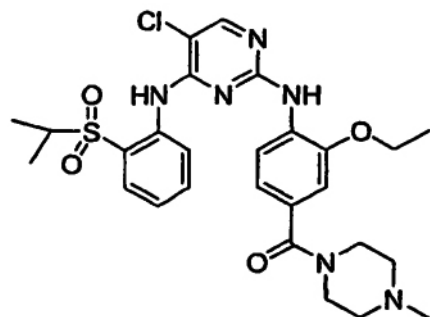
EM m/z 641,5 (M + 1)

281



EM m/z 600,5 (M + 1)

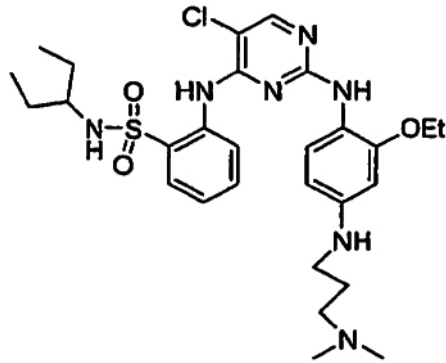
282



RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,30 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,21 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,91 (dd, 1H, J = 1,63, 8,0 Hz), 7,71 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,91 (dd, 1H, J = 1,6, 8,4 Hz), 4,30 (m, 2H), 4,13 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,60 (m, 4H), 3,16 (m, 2H), 1,41 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,90 (d, 6H, J = 6,8 Hz); EM m/z 573,40 (M + 1)

Número de
compuesto
298

Estructura

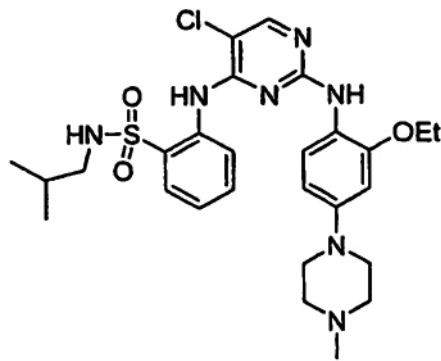


Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

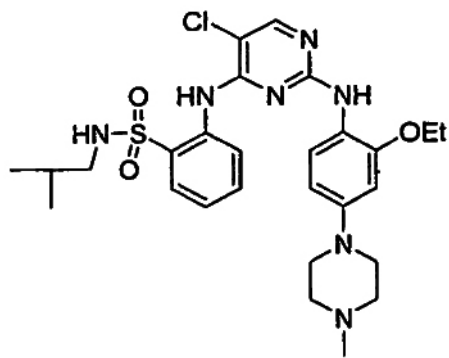
EM m/z 590,4 (M + 1)

303



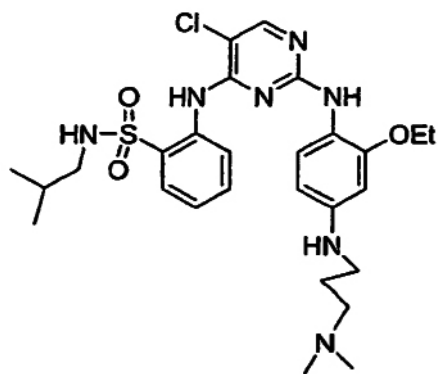
EM m/z 574,4 (M + 1)

305



EM m/z 588,2 (M + 1)

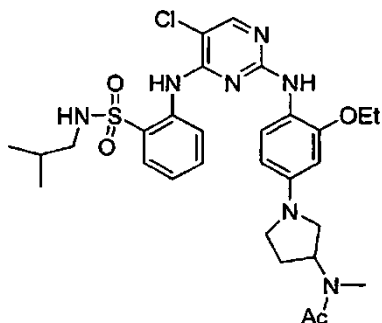
309



EM m/z 576,2 (M + 1)

Número de
compuesto
313

Estructura

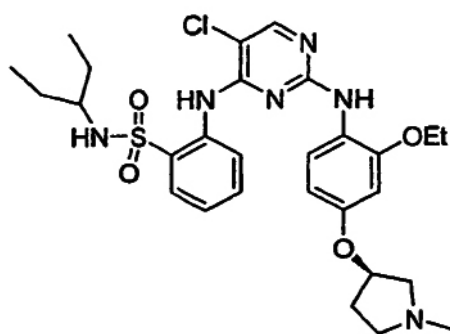


Datos físicos

RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)

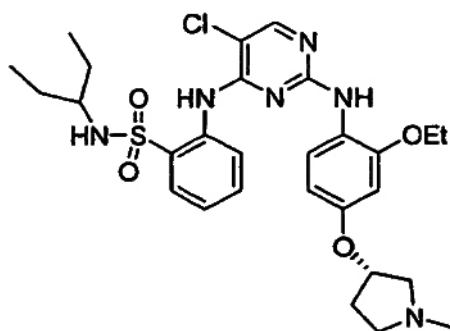
EM m/z 616,5 (M + 1)

325



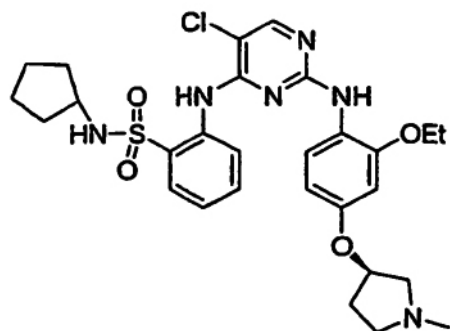
EM m/z 589,4 (M + 1)

326



EM m/z 589,4 (M + 1)

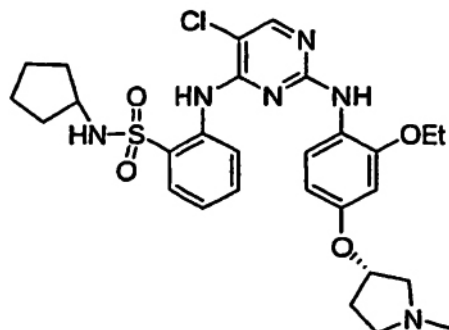
327



EM m/z 587,4 (M + 1)

Número de
compuesto
328

Estructura

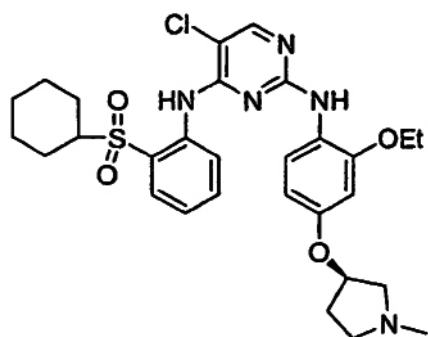


Datos físicos

RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)

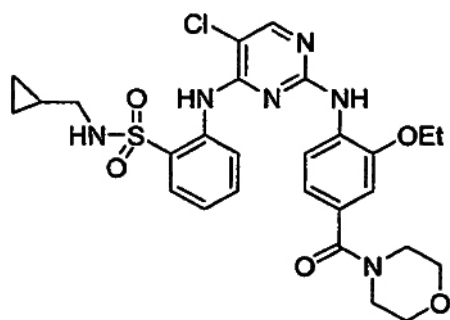
EM m/z 587,4 (M + 1)

329



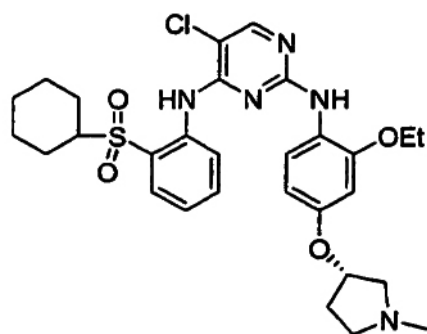
EM m/z 586,4 (M + 1)

330



EM m/z 587,1 (M + 1)

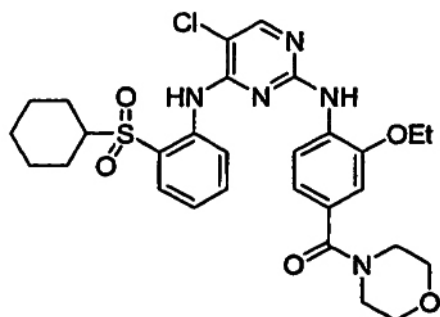
331



EM m/z 586,4 (M + 1)

Número de
compuesto
332

Estructura

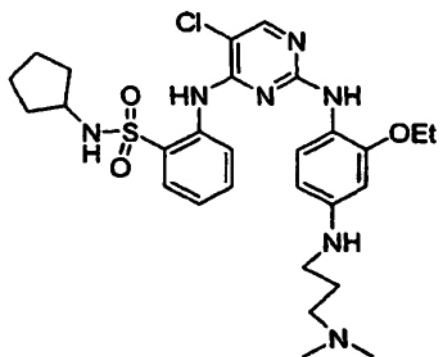


Datos físicos

RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)

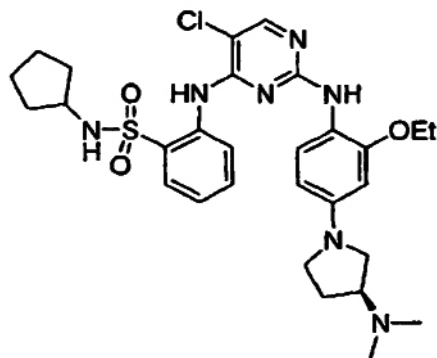
EM m/z 600,2 (M + 1)

340



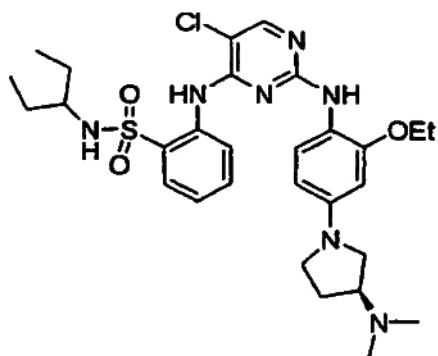
EM m/z 588,4 (M + 1)

341

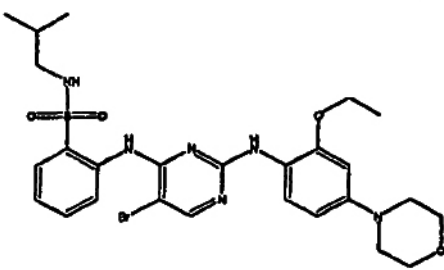
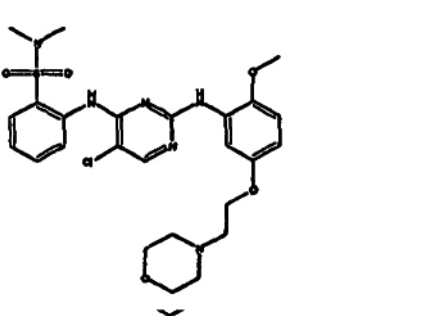
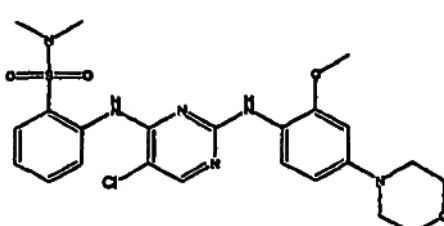
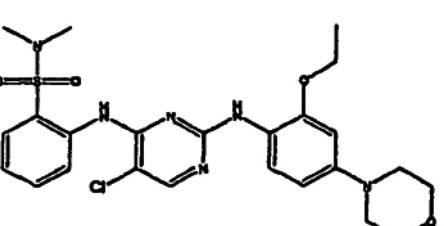
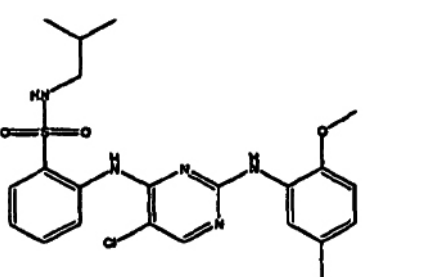


EM m/z 600,4 (M + 1)

342

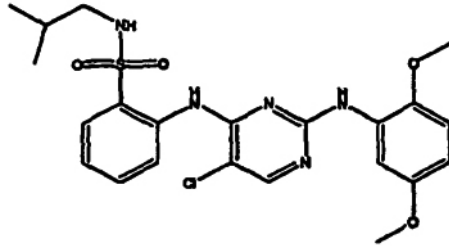


EM m/z 602,4 (M + 1)

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z) EM m/z 605,20 / 607,20 (M + 1)
368		
372		EM m/z 563,20 / 565,20 (M + 1)
373		EM m/z 519,20 / 521,20 (M + 1)
374		EM m/z 533,20 / 535,20 (M + 1)
375		EM m/z 476,20 / 478,20 (M + 1)

Número de compuesto
376

Estructura

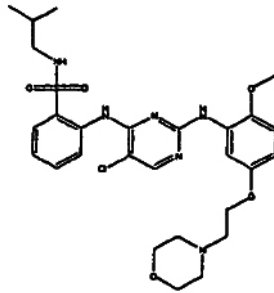


Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

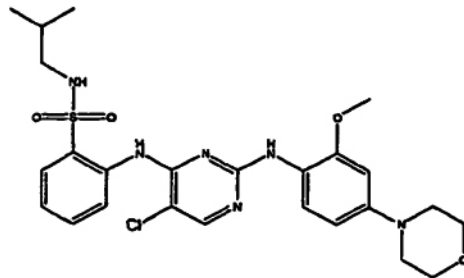
RMN ¹H 600 MHz (DMSO-d₆) δ 9,39 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,88 (t, J = 6,02 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,94, 1,35 Hz, 1H), 7,50 (dt, J = 8,24, 1,89 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,25 (t, J = 7,39 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,92 Hz, 1H) 5,65 (dd, J = 8,87, 3,03 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,54 (s,

378



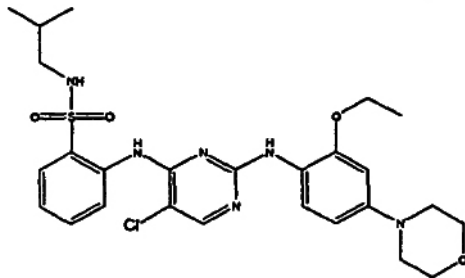
EM m/z 591,20 / 593,20 (M + 1)

379



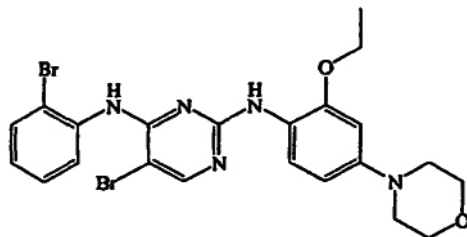
EM m/z 547,20 / 549,20 (M + 1)

380



EM m/z 561,20 / 563,20 (M + 1)

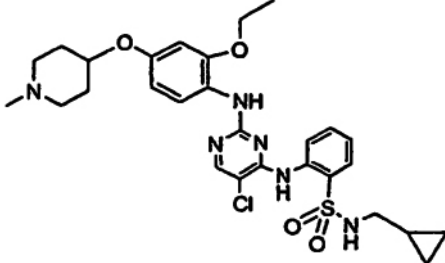
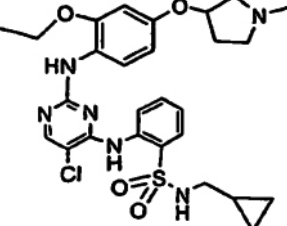
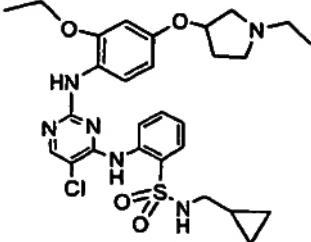
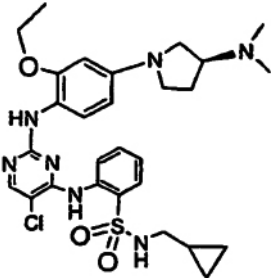
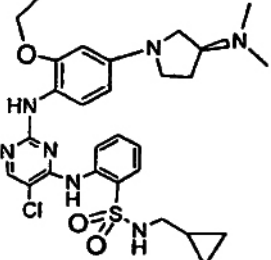
381



EM m/z 548,20 / 550,20 / 552,20 (M + 1)

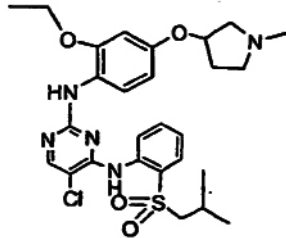
Número de compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z) EM m/z 548,20 / 550,20 / 552,20 (M + 1)
382		
383		EM m/z 563,30 / 565,30 (M + 1)
384		EM m/z 577,30 / 579,30 (M + 1)
385		EM m/z 591,40 / 593,30 (M + 1)
386		EM m/z 605,40 / 607,40 (M + 1)
387		EM m/z 617,40 / 619,40 (M + 1)

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z) EM m/z 619,40 / 621,40 (M + 1)
388		EM m/z 619,40 / 621,40 (M + 1)
389		EM m/z 576,30 / 578,30 (M + 1)
390		EM m/z 563,30 / 565,30 (M + 1)
391		EM m/z 560,40 / 562,40 (M + 1)
392		EM m/z 574,40 / 576,50 (M + 1)
393		RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) δ 9,47 (s, 1H), 8,45 (d, J = 7,37 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,07 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,54 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 12,67, 2,42 Hz, 1H), 6,49 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,01-3,68 (m, 3H). 3,48-EM m/z 587,40 / 589,40 (M + 1)

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
394		
395		EM m/z 573,40 / 575,40 (M + 1)
396		EM m/z 587,40 / 589,40 (M + 1)
397		EM m/z 586,40 / 588,40 (M + 1)
398		EM m/z 586,40 / 588,40 (M + 1)

Número de compuesto
399

Estructura

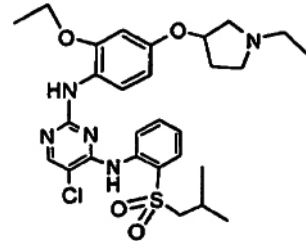


Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

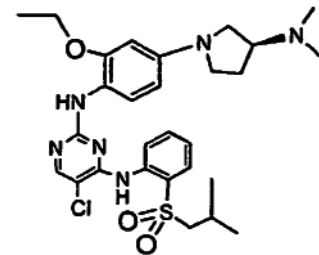
EM m/z 560,40 / 562,40 (M + 1)

400



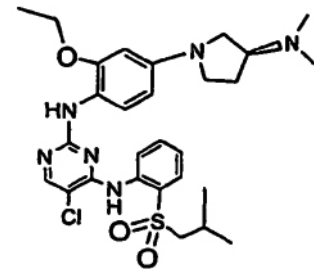
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10,30 (s, a, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,90 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 7,91,1,25 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,70 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,48 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 13,68, 2,49 Hz, 1H), 6,46 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,04 (m, EM m/z 573,20 / 575,20 (M + 1)

401



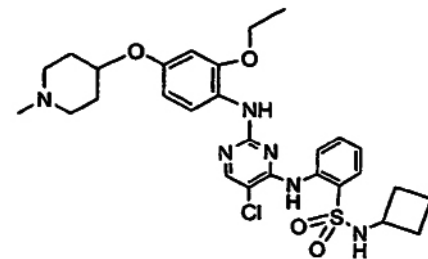
EM m/z 573,20 / 575,20 (M + 1)

402



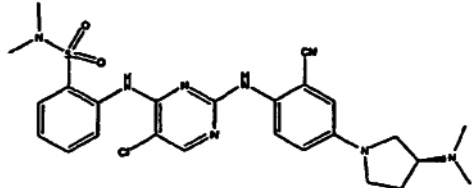
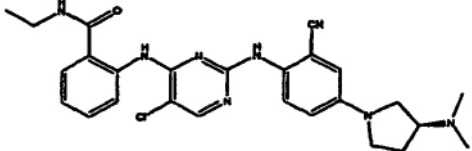
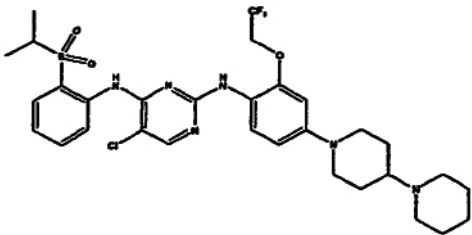
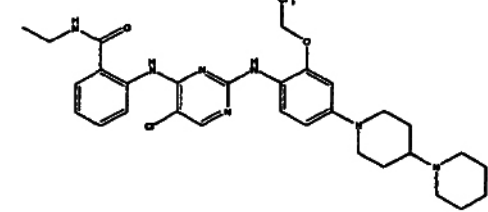
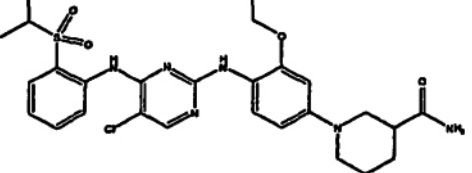
EM m/z 587,40 / 589,40 (M + 1)

403



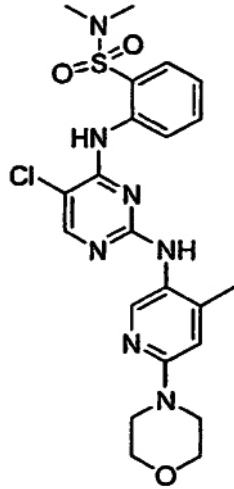
Número de compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z) EM m/z 573,401575,40 (M + 1)
404		EM m/z 573,401575,40 (M + 1)
405		EM m/z 587,40 / 589,40 (M + 1)
406		EM m/z 586,40 / 588,40 (M + 1)
407		EM m/z 586,40 / 588,40 (M + 1)
411		EM m/z 587,50 / 589,40 (M + 1)
412		EM m/z 588,50 / 590,40 (M + 1)

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z) EM m/z 637,50 / 639,50 (M + 1)
413		Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z) EM m/z 637,50 / 639,50 (M + 1)
414		EM m/z 638,50 / 640,50 (M + 1)
415		EM m/z 602,50 / 604,50 (M + 1)
416		EM m/z 583,40 / 585,40 (M + 1)
417		EM m/z 584,40 / 586,40 (M + 1)
418		EM m/z 548,40 / 550,40 (M + 1)
419		EM m/z 540,40 / 542,40 (M + 1)

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
420		EM m/z 541,40 / 543,40 (M + 1)
421		EM m/z 505,40 / 507,40 (M + 1)
422		EM m/z 667,30 / 669,30 (M + 1)
423		EM m/z 632,30 / 634,30 (M + 1)
424		EM m/z 573,40 / 575,40 (M + 1)

Número de
compuesto
427

Estructura

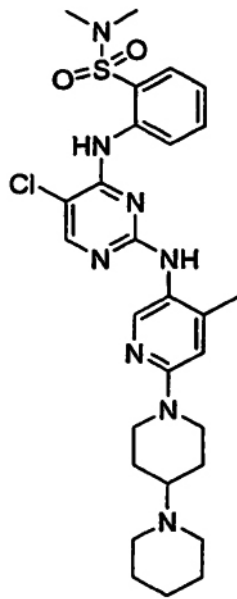


Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

EM m/z 504,20 (M + 1).

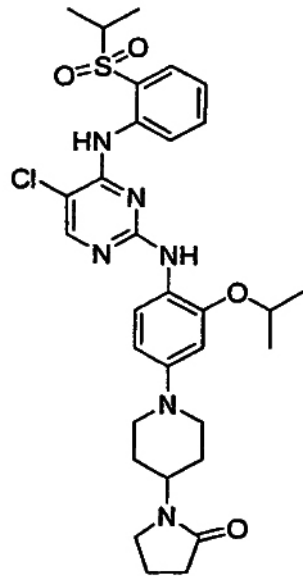
428



EM m/z 585,30 (M + 1).

Número de
compuesto
429

Estructura

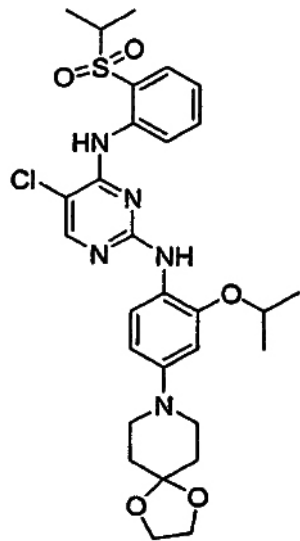


Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

EM m/z 627,20 (M + 1).

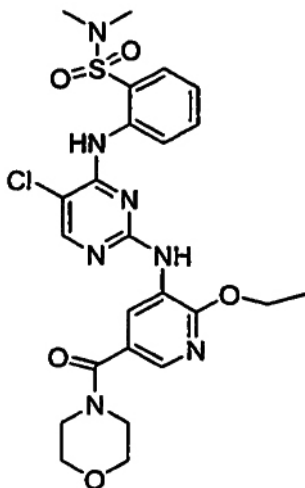
431



EM m/z 602,20 (M + 1).

Número de
compuesto
432

Estructura

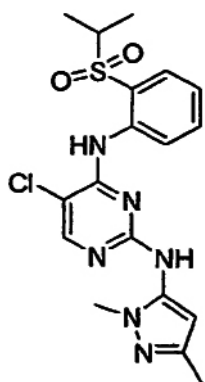


Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

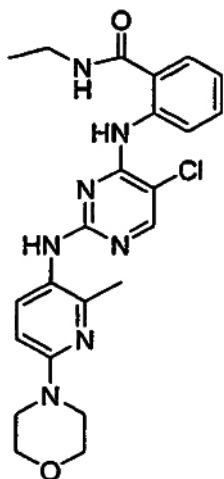
EM m/z 562,10 (M + 1).

434



EM m/z 421,1 (M + 1).

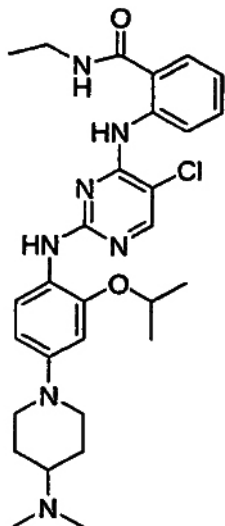
440



EM m/z 468,20 (M + 1).

Número de
compuesto
441

Estructura

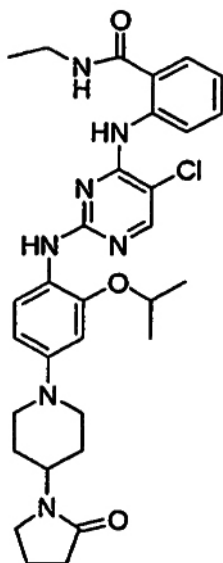


Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

EM m/z 552,30 (M + 1).

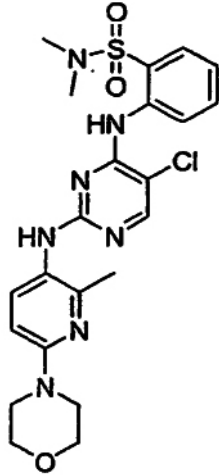
442



EM m/z 592,30 (M + 1)

Número de
compuesto
443

Estructura

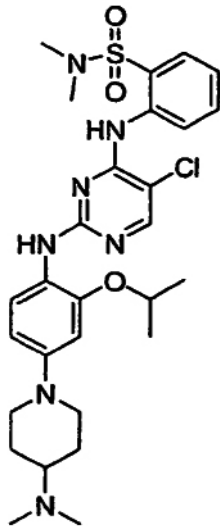


Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

EM m/z 504,20 (M + 1)

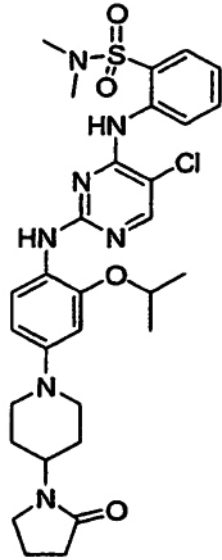
444



EM m/z 588,30 (M + 1)

Número de
compuesto
445

Estructura

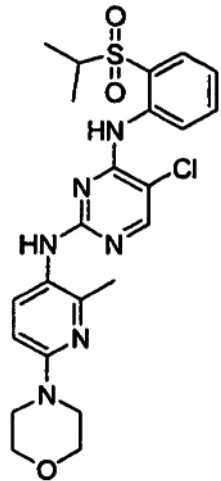


Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

EM m/z 628,30 (M + 1)

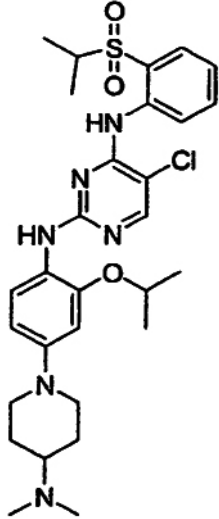
447



EM m/z 503,20 (M + 1)

Número de
compuesto
448

Estructura

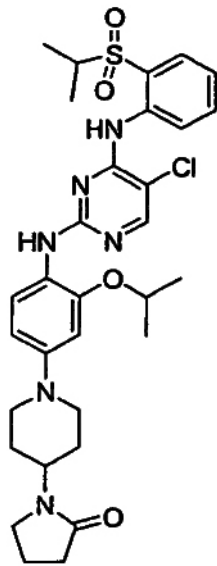


Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

EM m/z 587,20 (M + 1)

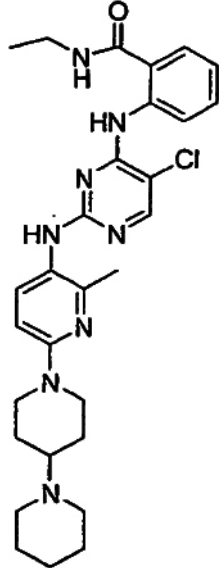
449



EM m/z 627,30 (M + 1)

Número de
compuesto
451

Estructura

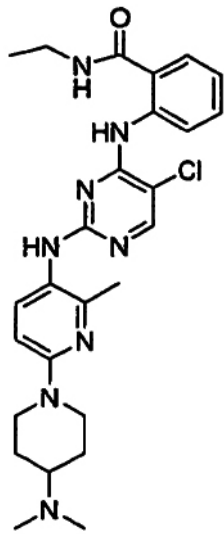


Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

EM m/z 549,30 (M + 1)

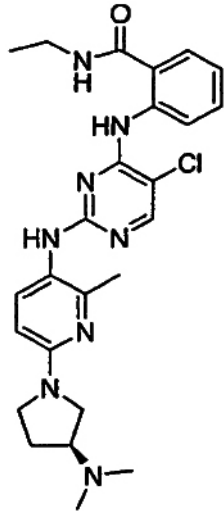
452



EM m/z 509,30 (M + 1)

Número de
compuesto
453

Estructura

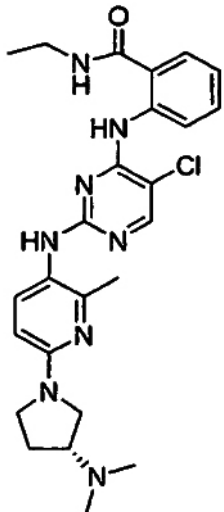


Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

EM m/z 495,20 (M + 1)

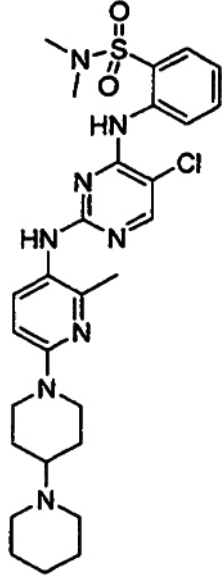
454



EM m/z 495,20 (M + 1)

Número de
compuesto
455

Estructura

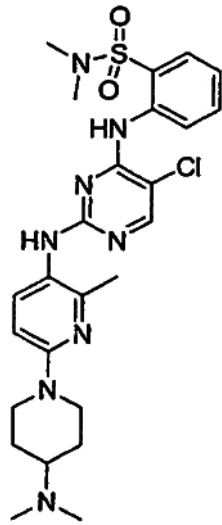


Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

EM m/z 585,20 (M + 1)

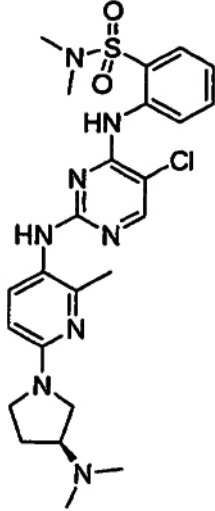
456



EM m/z 545,20 (M + 1)

Número de
compuesto
457

Estructura

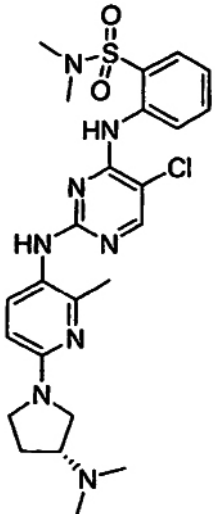


Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

EM m/z 531,20 (M + 1)

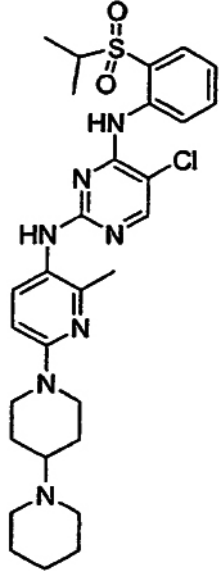
458



EM m/z 531,20 (M + 1)

Número de
compuesto
459

Estructura

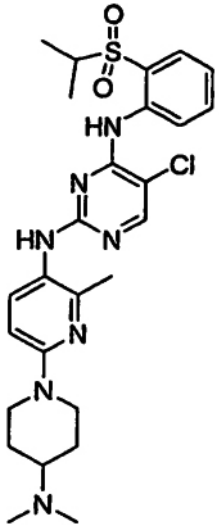


Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

EM m/z 584,30 (M + 1)

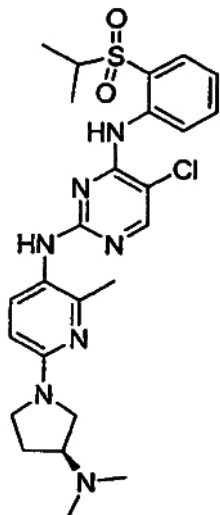
460



EM m/z 544,20 (M + 1)

Número de
compuesto
461

Estructura

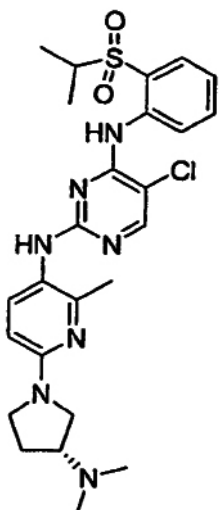


Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

EM m/z 530,20 (M + 1)

462



EM m/z 530,20 (M + 1)

Ejemplo 2: Ensayo de quinasas ZAP-70 libres de células

[0062] El ensayo de quinasas ZAP-70 se basa en la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (FRET). Se incubó ZAP-70 80 nM con Lck 80 nM (proteína tirosina quinasa de linfocitos T linfoides) y ATP 4 μM en tampón quinasa ZAP-70 (Tris 20 mM, pH 7,5, Na₃VO₄ 10 μM, DTT 1 mM, MnCl₂ 1 mM, 0,01% de BSA, 0,05% de Tween-20) durante 1 hora a temperatura ambiente en un tubo de polipropileno siliconizado. A continuación, se añade el inhibidor de Lck selectivo PP2 (1-terc-butil-3-(4-cloro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamina; Alexis Biochemicals) (concentración final 1,2 μM) y se incubó durante otros 10 min. 10 μl de esta disolución se mezclan con 10 μl del péptido biotinilado LAT-11 (1 μM) como sustrato y 20 μl de diluciones seriadas de inhibidores y se incuban durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción de la quinasa se termina con 10 μl de una disolución de EDTA 10 mM en tampón de detección (Tris 20 mM, pH 7,5, 0,01% de BSA, 0,05% de Tween-20). Se añaden 50 μl de anticuerpo antifosfotirosina marcado con europio (Eu-PT66; concentración final 0,125 nM); y 50 μl de estreptavidina-aloficocianina (SA-APC; concentración final 40 nM) en tampón de detección. Después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente la fluorescencia se mide en el contador Victor2 Multilabel (Wallac) a 665 nm. Los valores de referencia (control bajo) se obtienen en ausencia de muestras de prueba y ATP y se restan de todos los valores. Las señales obtenidas en ausencia de muestras de prueba se toman como el 100% (control alto). La inhibición obtenida en presencia de compuestos de prueba se calcula como inhibición en porcentaje

de control alto. La concentración de compuestos de prueba resultante con una inhibición del 50% (CI₅₀) se determina a partir de las curvas de dosis-respuesta. En este ensayo, los agentes de la invención tienen valores de CI₅₀ en el intervalo de 10 nM a 2 µM, preferentemente de 10 nM a 100 nM.

5 [0063] Se obtiene quinasa ZAP-70 recombinante del siguiente modo: un ácido nucleico que codifica ZAP-70 humano de longitud completa (GenBank nº L05148) se amplifica a partir de una biblioteca de ADNc de Jurkat por RT-PCR y se clona en el vector pBluescript KS (Stratagene, California, EE.UU.). La autenticidad del inserto de ADNc de ZAP-70 se valida por análisis de secuencias completo. Este plásmido donante se usa luego para la construcción de un vector de transferencia de baculovirus recombinante basado en el plásmido pVL1392 (Pharminggen, California, 10 EE.UU.) que además caracteriza una marca de hexahistidina en el extremo N. Tras la co-transfección con ADN vírico de AcNPV, 10 cepas aisladas víricas independientes se derivan mediante purificación en placa, se amplifican a pequeña escala y posteriormente se analizan para la expresión de ZAP-70 recombinante por transferencia Western usando un anticuerpo anti-ZAP-70 comercialmente disponible (clon 2F3.1, Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY, EE.UU.). Tras la amplificación adicional de una placa recombinante positiva se preparan cepas de virus 15 valoradas y se usan para la infección de células Sf9 cultivadas en medio SF900 II libre de suero (Life Technologies, Basilea, Suiza) bajo condiciones optimizadas definidas. La proteína ZAP-70 se aísla del lisado de células Sf9 infectadas por cromatografía de afinidad sobre una columna Ni-NTA (Qiagen, Basilea, Suiza).

[0064] También está disponible ZAP-70 marcada con His recombinante de PanVera LLC, Madison, Wisconsin, 20 EE.UU.

[0065] LAT-11 (ligador para la activación de linfocito T): el péptido biotinilado LAT-11 (biotina-EEGAPDYENLQELN) usado como sustrato en el ensayo de quinasa ZAP-70 se prepara en analogía a los procedimientos conocidos de la síntesis de péptidos. El grupo N-a Fmoc de Fmoc-Asn(Trt)-oximetil-4-fenoximetil-co(poliestireno-1%-divinil-benceno), 25 contenido de Asn aprox. 0,5 mmol/g, se escinde usando piperidina, 20% en DMF. Cuatro equivalentes por grupo amino de Fmoc-aminoácido protegido en sus cadenas laterales [Asp(OtBu), Glu(OtBu), Asn(Trt), Gln(Trt) y Tyr(tBu)] se acoplan usando DIPCDI y HOBt en DMF. Después de completarse el ensamblaje de la cadena de péptidos el grupo protector Fmoc terminal se elimina con piperidina en DMF como antes. Luego se acopla ácido L(+)-biotinil-aminohexanoico al grupo amino terminal usando DIPCDI y HOBt en DMF usando cuatro equivalentes de los 30 reactivos durante cuatro días a TA. El péptido se escinde del soporte de resina y todos los grupos protectores de la cadena lateral se eliminan simultáneamente usando un reactivo que consiste en 5% de sulfuro de dodecilmetil y 5% de agua en TFA durante dos horas a TA. Las partículas de resina se separan por filtración, se lavan con TFA y el producto se precipita en los filtrados combinados mediante la adición de 10 a 20 volúmenes de éter dietílico, se lava con éter y se seca. El producto se purifica por cromatografía sobre una columna de sílica de poro ancho C-18 35 usando un gradiente de acetonitrilo en 2% de ácido fosfórico acuoso. Las fracciones que contienen el compuesto puro se recogen, se filtran a través de una resina de intercambio aniónico (Biorad, forma de acetato AG4-X4) y se liofilizan dando el compuesto del título. EM: 1958,0 (M-H)⁻¹

Ejemplo 3: Ensayo celular de crecimiento tumoral independiente del anclaje

40 [0066] Células 4T1 de carcinoma mamario de ratón (5 x 10³) se siembran en placas Ultra low Attachment de 96 pocillos (nº 3474, Corning Inc.) en 100 µl de medio Eagle modificado por Dulbecco que contiene 10% de SBF. Las células se cultivan durante 2 h y se añaden inhibidores a diversas concentraciones en una concentración final de 0,1% de DMSO. Después de 48 h, el crecimiento celular se ensaya con kit de recuento de células 8 (Wako Pure 45 Chemical) que usa una sal de tetrazolio soluble en agua WST8. Se añaden veinte µl de reactivo a cada pocillo y las células se cultivan adicionalmente durante 2 h. La densidad óptica se mide a 450 nm. Se determina la concentración de compuesto que provoca el 50% de inhibición del crecimiento.

Ejemplo 4: Actividad *in vivo* en el modelo de xenoinjerto de ratón sin pelo:

50 [0067] Ratones sin pelo BALB/c macho o hembra (5-8 semanas de edad, Charles River Japan, Inc., Yokohama, Japón) se mantienen bajo condiciones estériles con agua y alimento a voluntad. Los tumores se inducen por inyección subcutánea de células tumorales (línea celular epitelial humana MIA PaCa-2; Colección europea de cultivos celulares (ECACC), Salisbury, Wiltshire, RU, número de catálogo 85062806; línea celular de un varón 55 caucásico de 65 años de edad; línea celular de carcinoma pancreático humano sin diferenciar) en el flanco derecho o izquierdo de ratones bajo anestesia Forene[®] (Abbott Japan Co., Ltd., Tokio, Japón). El tratamiento con el compuesto de prueba se empieza cuando los volúmenes de tumor medios alcanzaron aproximadamente 100 mm³. El crecimiento del tumor se mide dos veces por semana y 1 día después del último tratamiento determinando la longitud de dos ejes perpendiculares. Los volúmenes del tumor se calculan según procedimientos publicados (véase

Evans y col., Brit. J. Cancer 45, 466-8, 1982). La eficacia antitumoral se determina como el aumento medio en el volumen de tumor de los animales tratados dividido entre el aumento medio en el volumen de tumor de los animales sin tratar (controles) y, después de la multiplicación por 100, se expresa como delta T/C [%]. La regresión del tumor se informa como los cambios medios del volumen de tumor de los animales tratados divididos entre el volumen de tumor medio al principio del tratamiento y, después de la multiplicación por 100, se expresa como regresión [%]. El compuesto de prueba se administra diariamente por vía oral con o sin descanso de fármaco.

[0068] Como alternativa a la línea celular MIA PaCa-2 también puede usarse otra línea celular del mismo modo, por ejemplo:

10

- la línea celular de carcinoma de mama 4T1 (número ATCC CRL-2539; véase también Cancer. 88(12 Supple), 2979-2988, 2000) con ratones BALB/c hembra (inyección en el panículo adiposo mamario).

[0069] Basándose en estos estudios, un compuesto de fórmula I según la invención muestra eficacia terapéutica especialmente contra enfermedades proliferativas sensibles a una inhibición de una tirosina quinasa.

15

Ejemplo 5: Comprimidos

[0070] Comprimidos que comprenden 50 mg de principio activo, por ejemplo, uno de los compuestos de fórmula I descritos en los Ejemplos 1 a 131, y que tienen la siguiente composición, se preparan de forma tradicional.

20

Composición:

[0071]

25

principio activo	50 mg
almidón de trigo	150 mg
lactosa	125 mg
ácido silícico coloidal	12,5 mg
talco	22,5 mg
estearato de magnesio	2,5 mg
Total:	362,5 mg

[0072] Preparación: El principio activo se mezcla con una parte del almidón de trigo, con la lactosa y el ácido silícico coloidal y la mezcla se obliga a pasar por un tamiz. Otra porción del almidón de trigo se prepara en una pasta, en un baño de agua, con cinco veces la cantidad de agua y la mezcla en polvo se amasa con la pasta hasta que se obtiene una masa ligeramente plástica.

30

[0073] La masa plástica se comprime a través de un tamiz de aproximadamente 3 mm de tamaño de malla y se seca, y los gránulos secos resultantes se obligan de nuevo a pasar por un tamiz. A continuación,, el resto del almidón de trigo, el talco y el estearato de magnesio se mezclan y la mezcla se comprime para formar comprimidos que pesan 145 mg y que tienen una muesca de rotura.

35

Ejemplo 6: Cápsulas de gelatina

[0074] Se preparan de forma tradicional 5000 cápsulas de gelatina blanda que comprende cada una 50 mg de principio activo, por ejemplo, uno de los compuestos de fórmula I descritos en los Ejemplos 1 a 131:

40

Composición:

[0075]

45

principio activo	250 g
Lauroglykol	2 litros

[0076] Preparación: el principio activo pulverizado se suspende en Lauroglykol® (laurato de propilenglicol, Gattefossé S.A., Saint Priest, Francia) y se muele en un pulverizador en húmedo a un tamaño de partícula de aproximadamente 1 a 3 µm. A continuación, se dispensan porciones de 0,419 g de la mezcla a cápsulas de gelatina blanda usando una máquina envasadora de cápsulas.

50

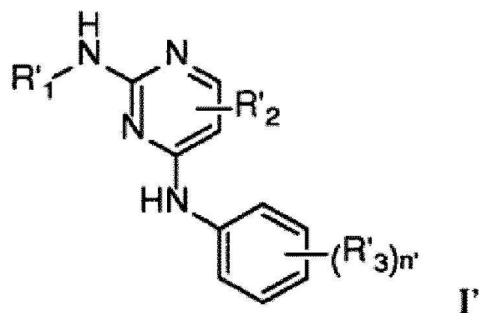
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I'

5

10

15



en el que:

20 n' se selecciona entre 1 y 2;

R'_1 se selecciona entre fenilo, piridinilo, pirazolilo y pirimidinilo; en el que R'_1 está sustituido por 2 ó 3 radicales seleccionados independientemente entre etoxi, etilo, propilo, metilo, t-butilo, trifluorometilo, nitrilo, ciclobutiloxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, isobutiloxi, t-butiloxi, isopropiloxi, metil-amino-carbonilo, ciclopropil-metoxi, dimetilamino-propilamino, metoxi-etoxi, $-X'R'_4$, $-C(O)R'_4$ y $-OX'R'_4$; en los que X' es un enlace, metileno o etileno; R'_4 se selecciona entre

25 piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolino, azepanilo y 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo; en los que R'_4 está opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre metilo, isopropilo, acetilo, acetil-metilamino, 3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilamino, etil-metil-amino-etoxi, dietil-amino-etoxi, amino-carbonilo, etilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, pirrolidinilo, pirrolidinil-metilo, piperidinilo opcionalmente sustituido con metilo o etilo, morfolino, dimetilamino, dimetilamino-propil-amino, metil-amino y etil-amino.

30 R'_2 se selecciona entre hidrógeno y halógeno;

R'_3 se selecciona entre dimetil-sulfamoilo, isobutil-sulfamoilo, etil-sulfamoilo, propilsulfonilo, etil-amino-carbonilo, 1-etil-propil-sulfamoilo, ciclopentil-sulfamoilo, isopropilsulfamoilo, ciclohexil-sulfonilo, ciclopropil-metil-sulfamoilo, ciclobutil-sulfamoilo e isopropil-sulfonilo;

35 o las sales, hidratos, solvatos y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables.

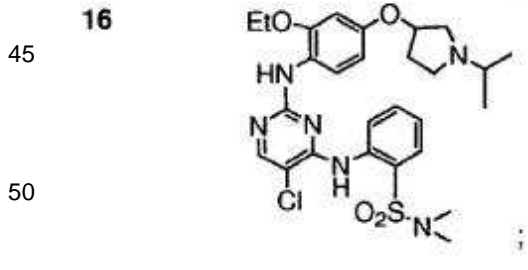
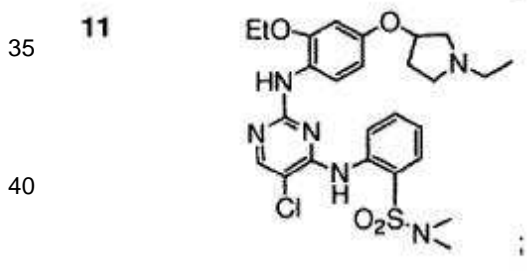
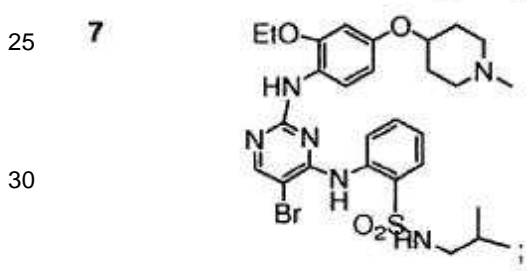
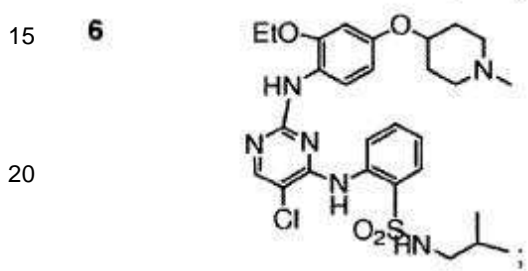
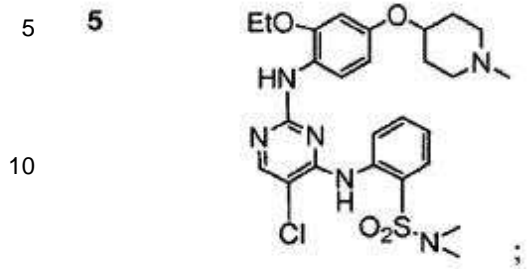
2. Compuesto de fórmula I', según la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

40

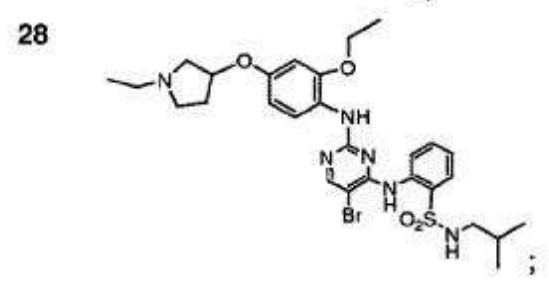
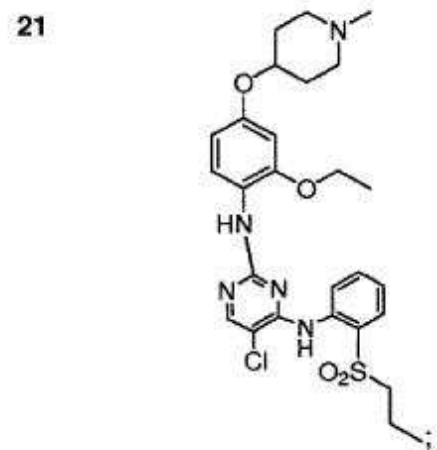
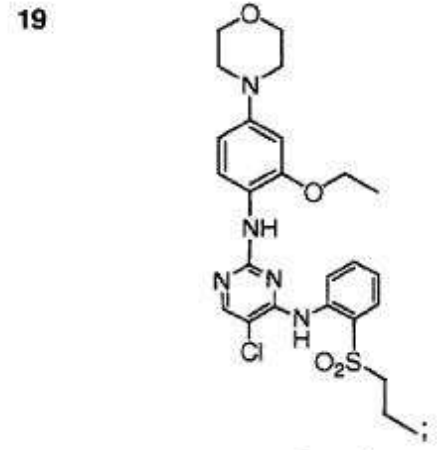
45

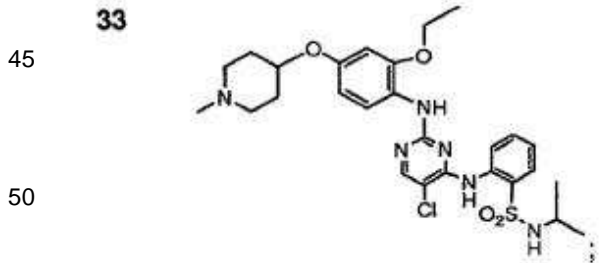
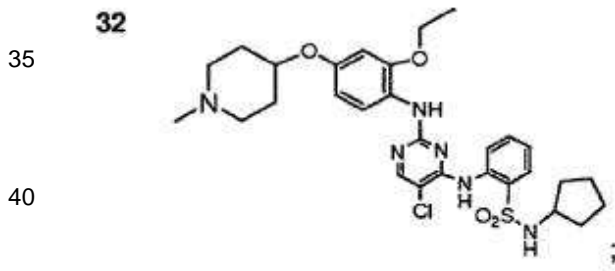
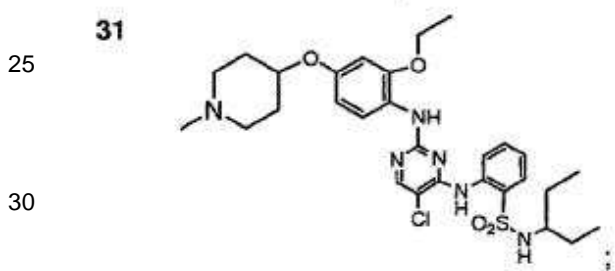
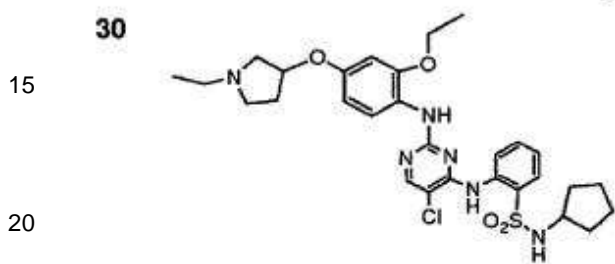
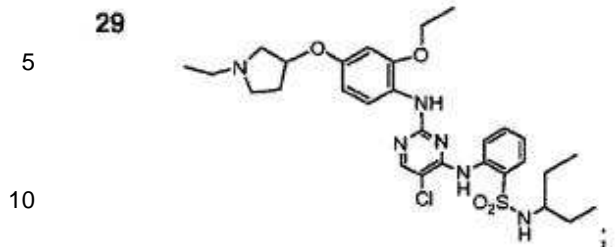
50

55

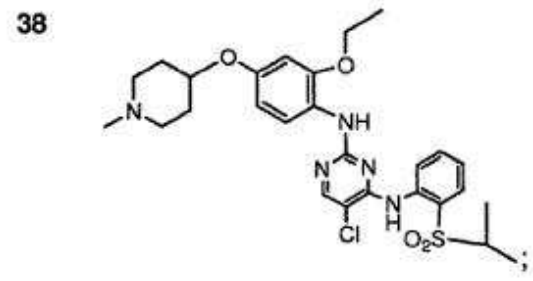
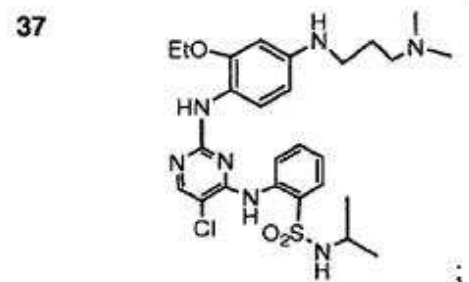
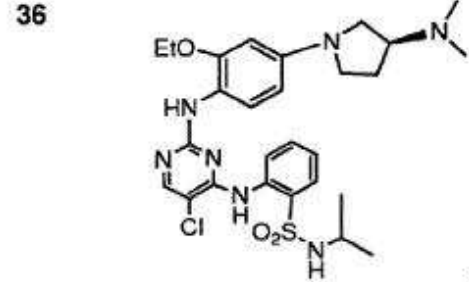
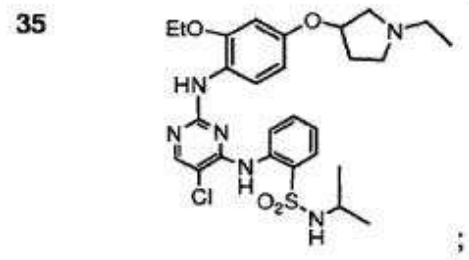
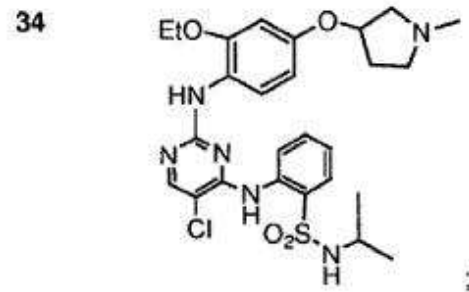


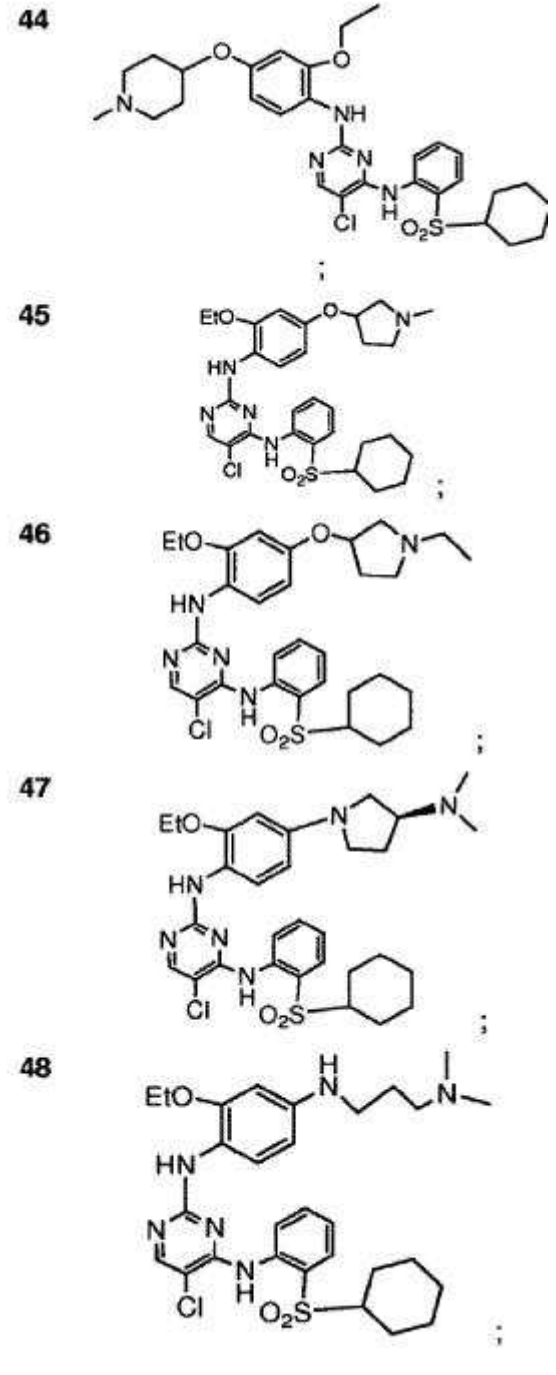
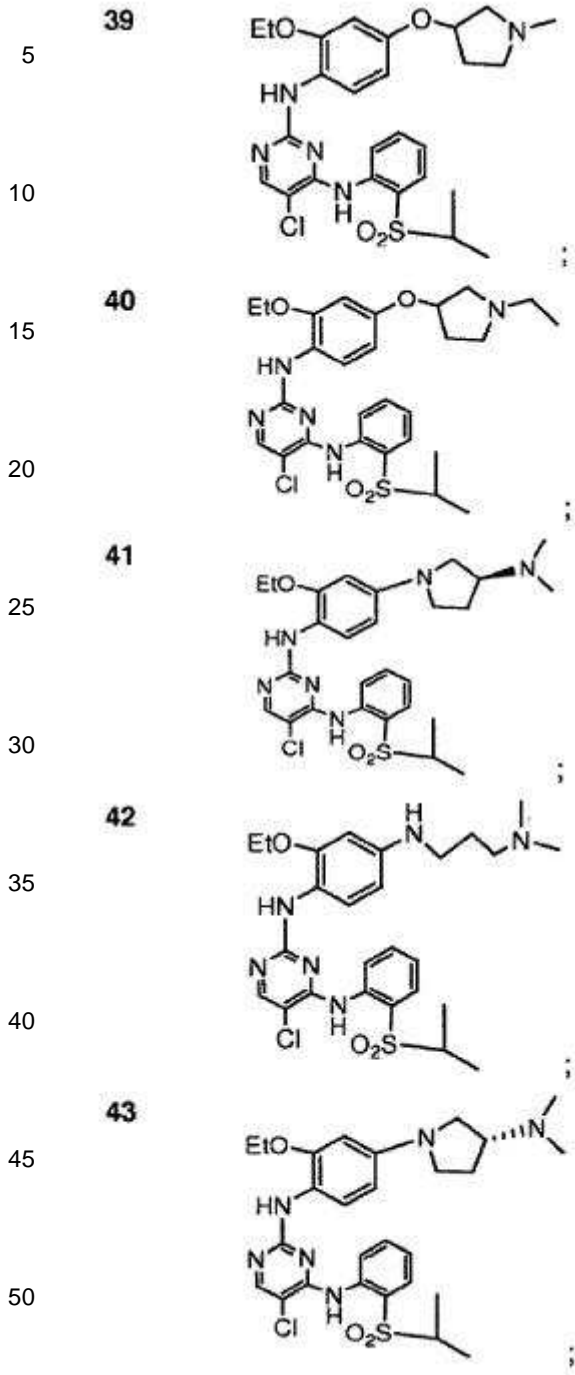
55





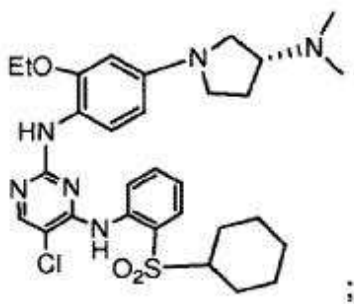
55





55

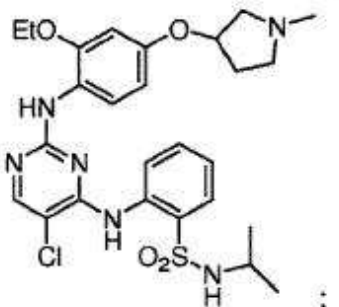
49



5

10

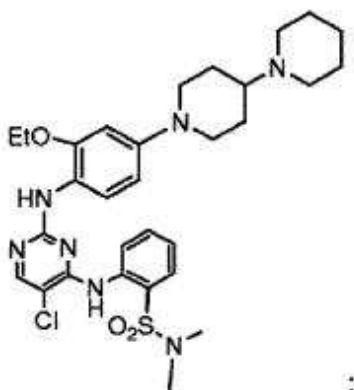
50



15

20

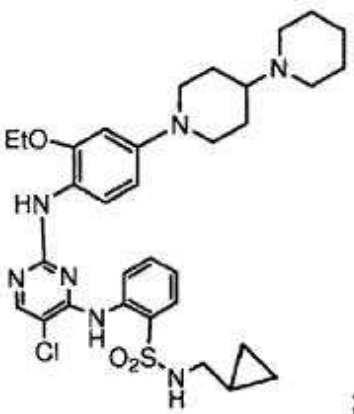
51



30

35

52

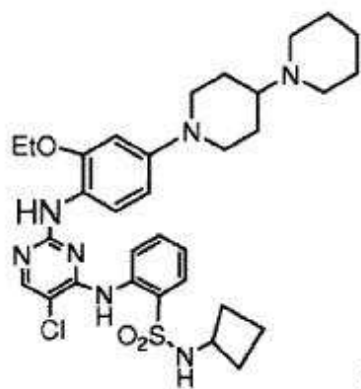


45

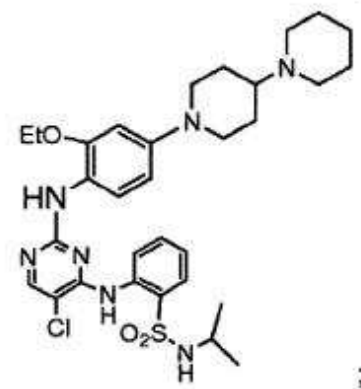
50

55

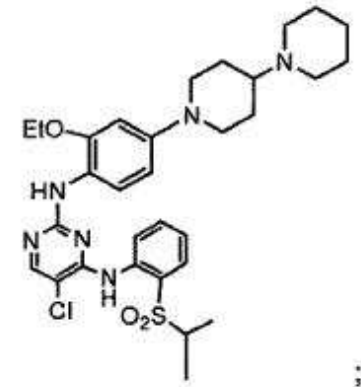
53



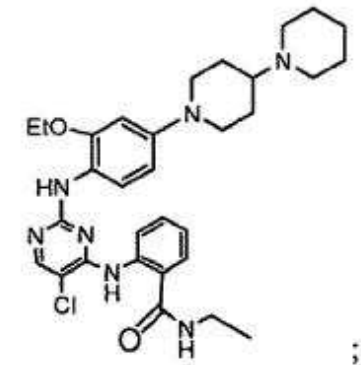
54



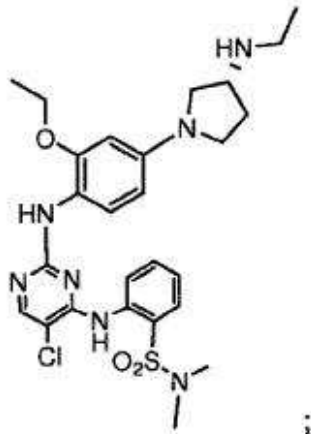
57



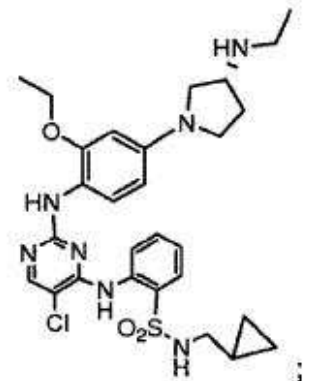
58



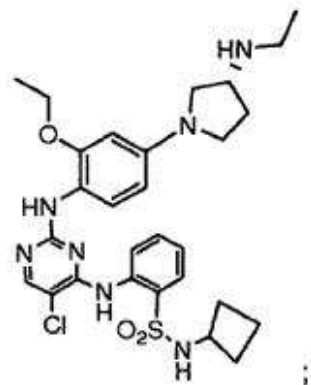
59



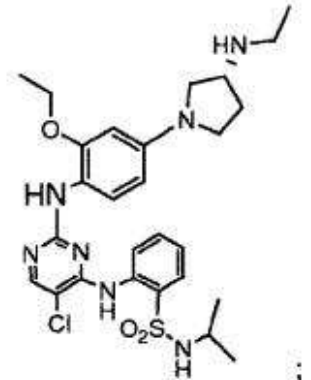
60



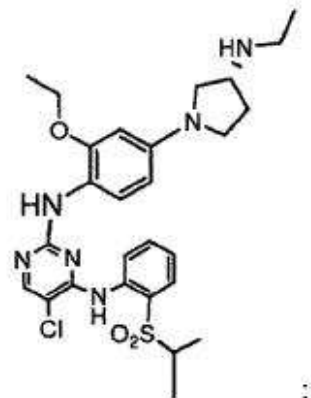
61



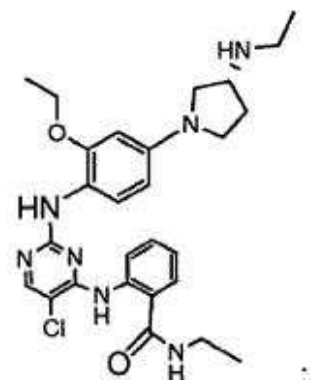
62



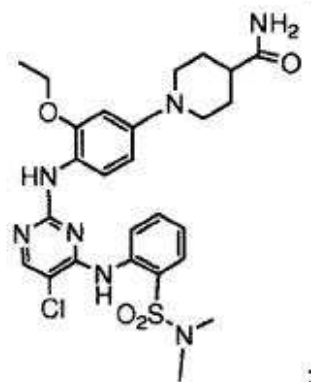
65



66

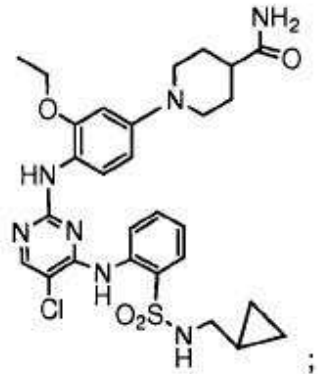


67



68

5

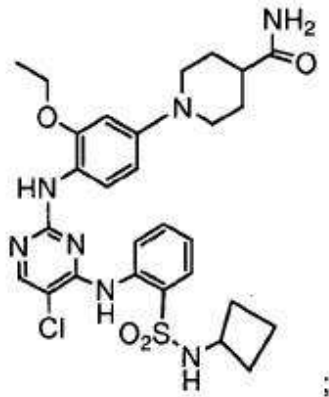


10

15

69

20

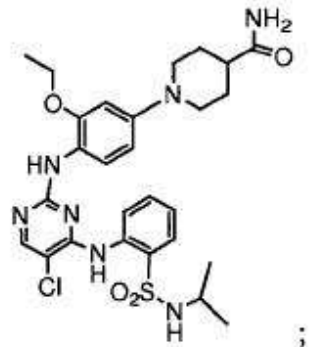


25

30

70

35

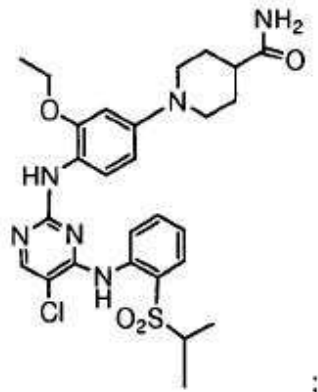


40

45

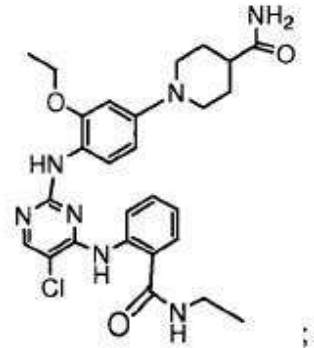
73

50

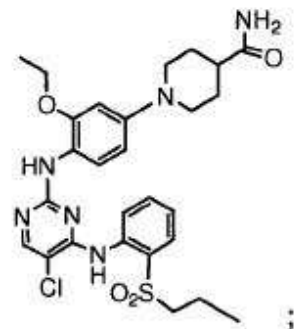


55

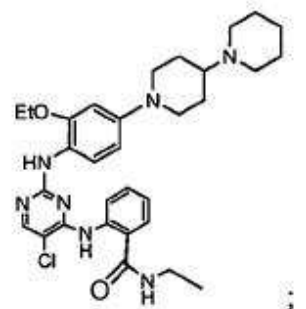
74



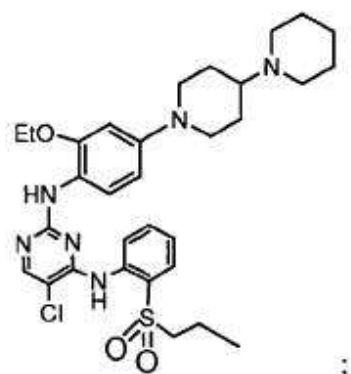
75



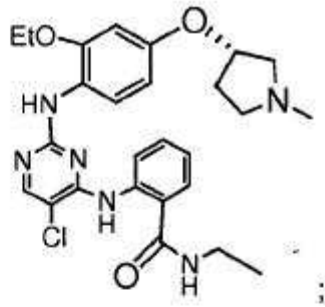
76



77



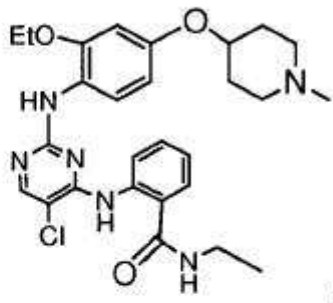
78



5

10

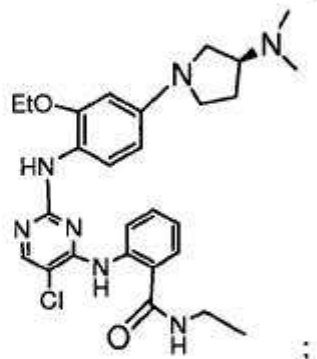
79



15

20

80

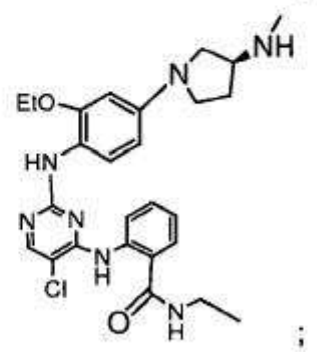


25

30

35

81



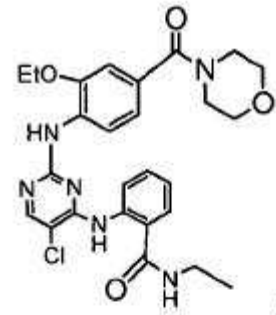
40

45

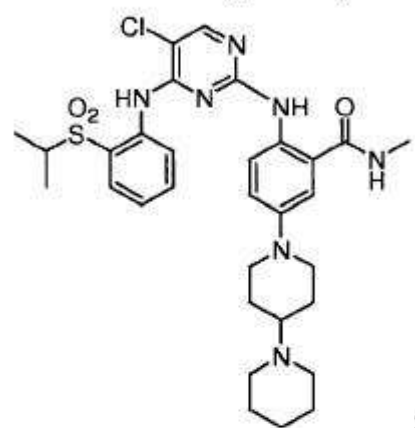
50

55

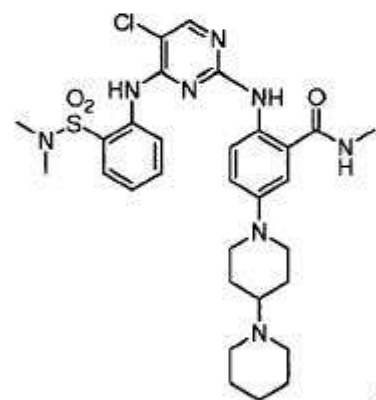
82



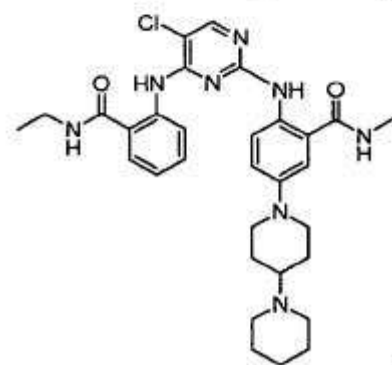
83



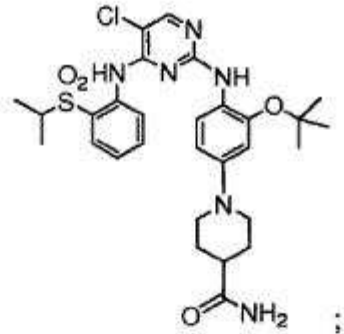
84



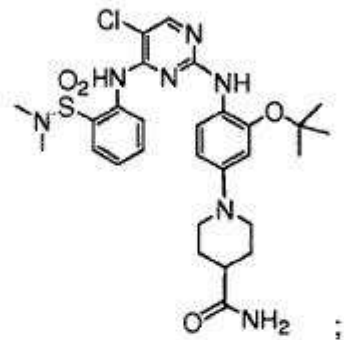
85



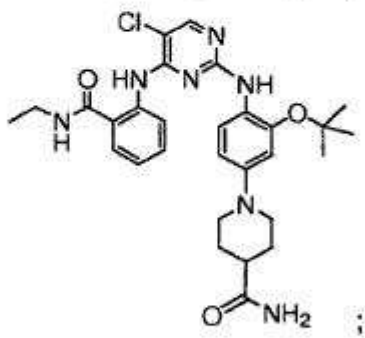
86



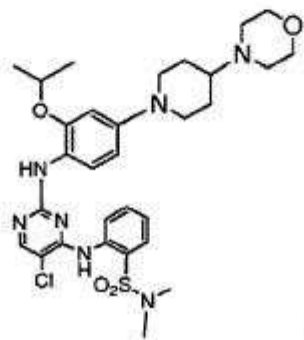
87



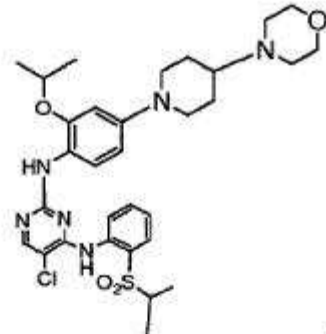
88



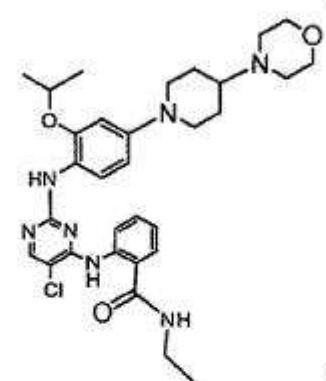
92



93



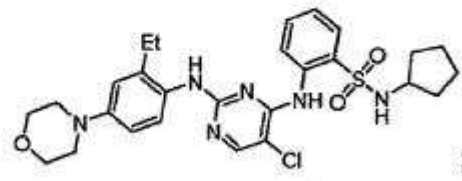
94



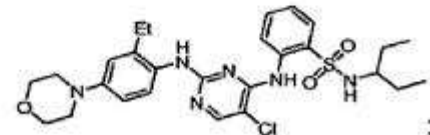
103



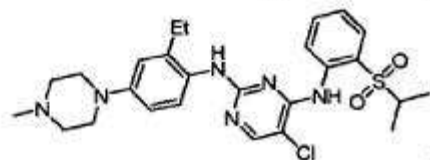
111



112



115



5

10

15

20

25

30

35

40

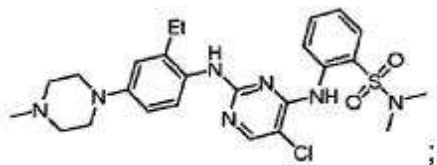
45

50

55

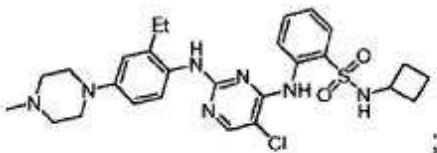
116

5



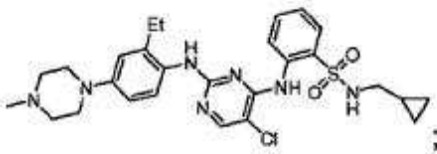
117

10



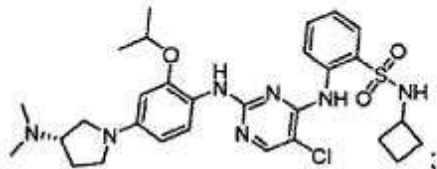
118

15



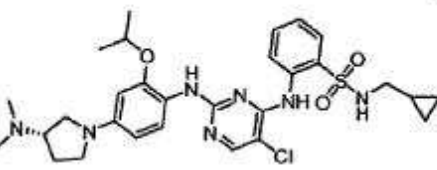
121

20



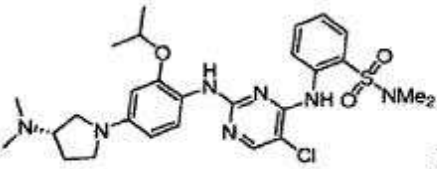
125

25



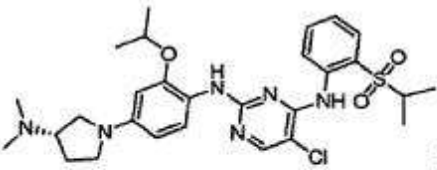
126

30



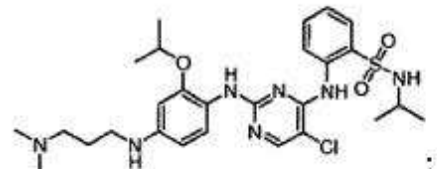
127

35



129

40

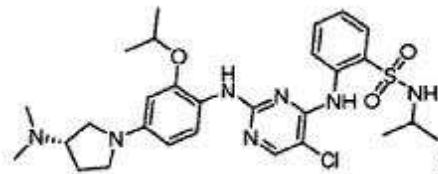


45

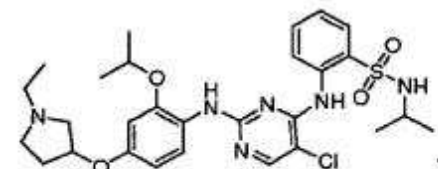
50

55

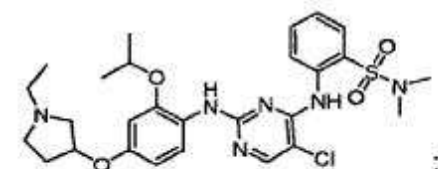
130



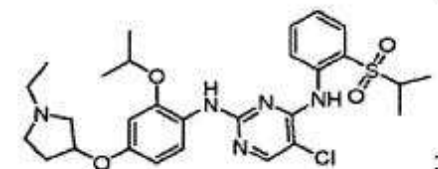
133



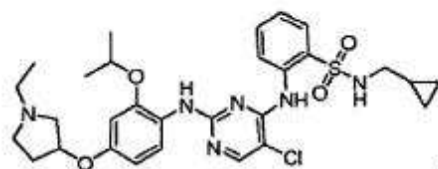
134



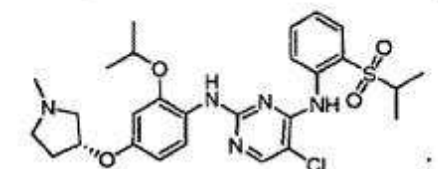
135



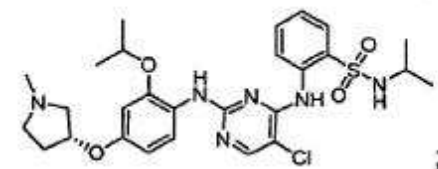
136



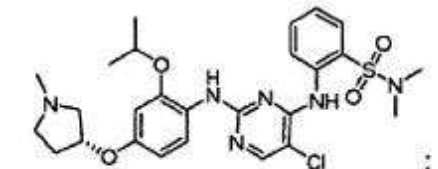
137

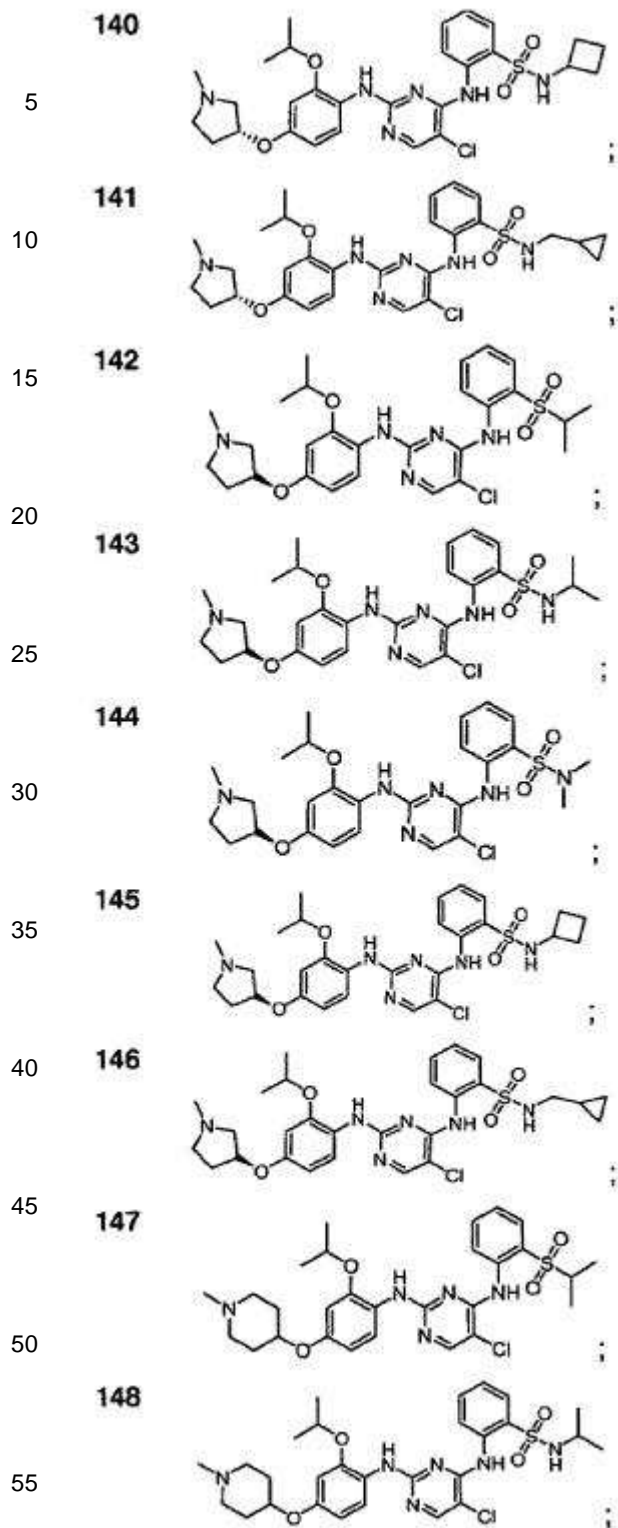


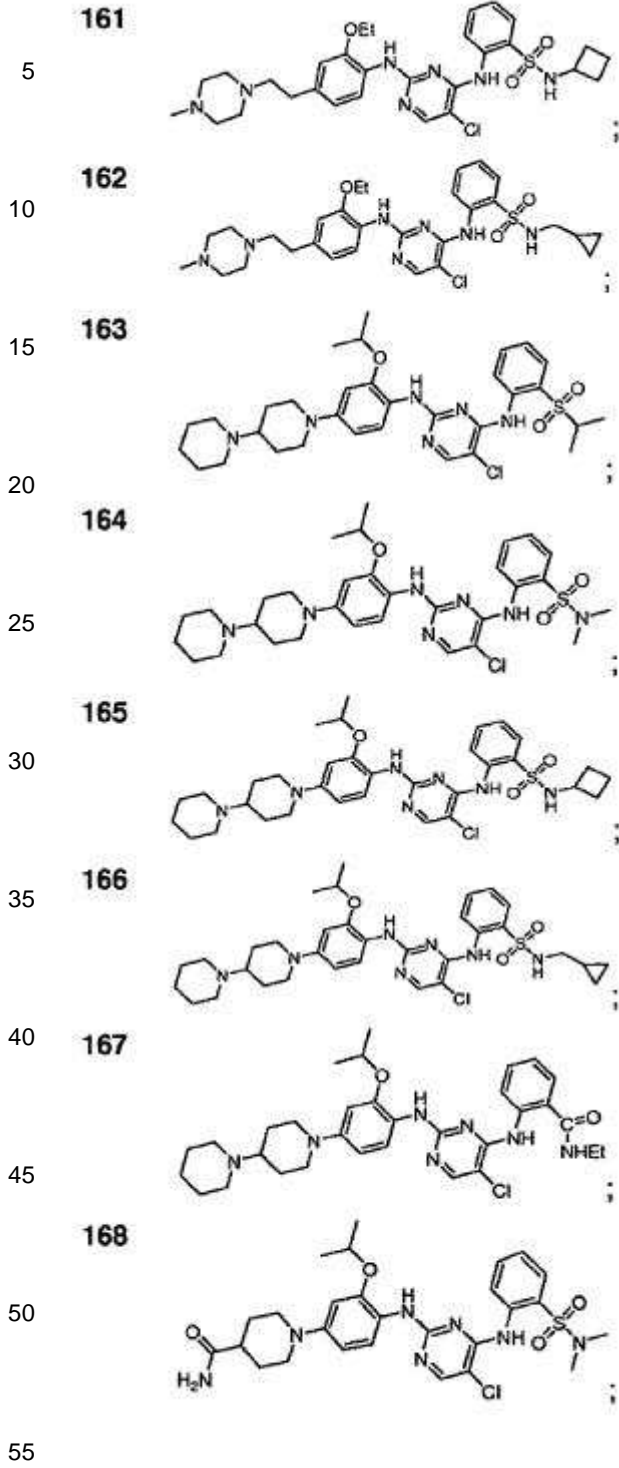
138



139

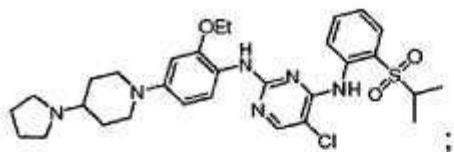






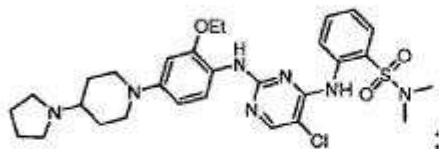
191

5



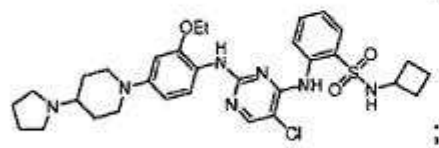
192

10



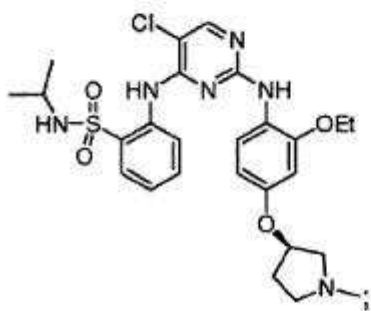
193

15



219

20

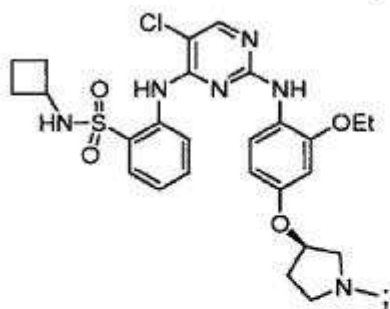


25

30

223

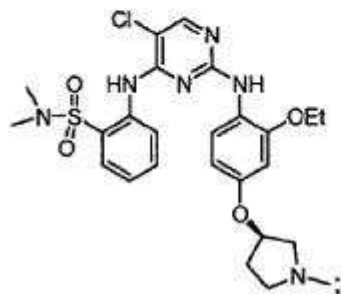
35



40

224

45



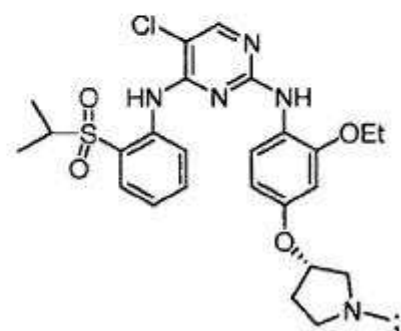
50

55

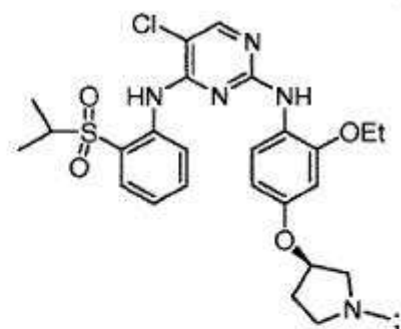
225



226



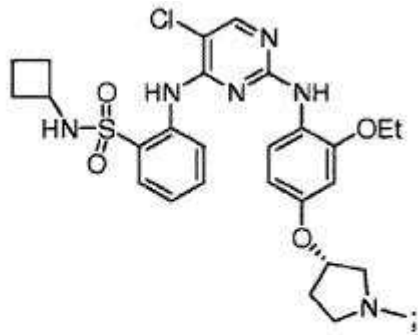
227



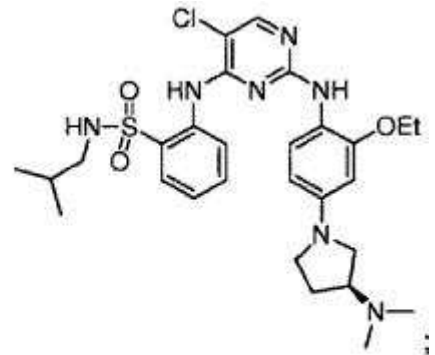
234



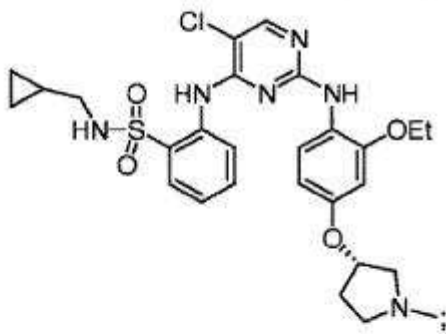
251



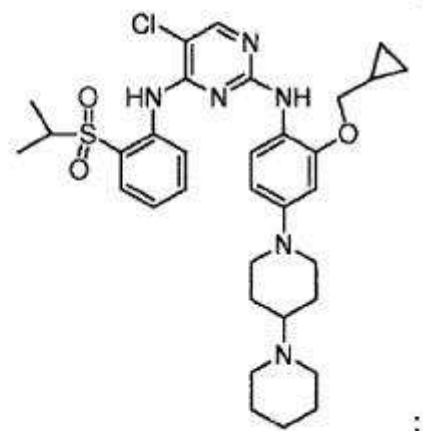
259



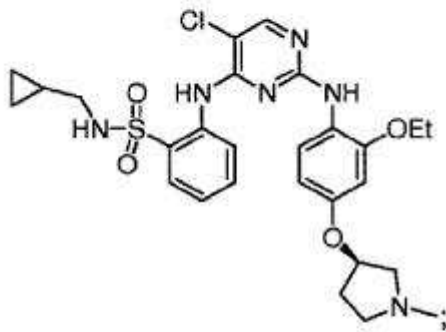
252



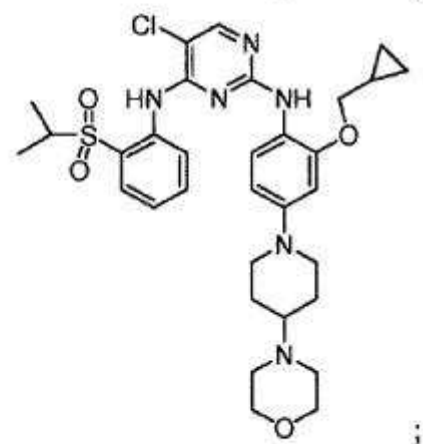
275



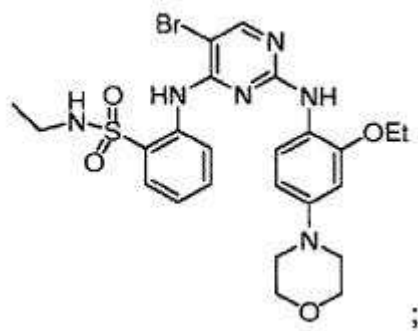
253



276



256



5

10

15

20

25

30

35

40

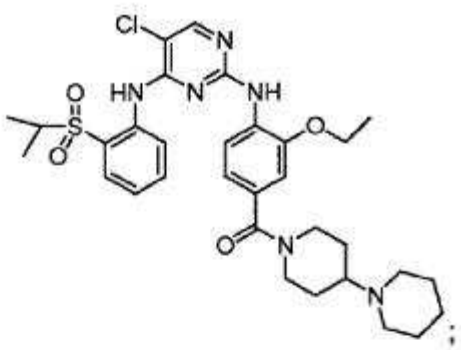
45

50

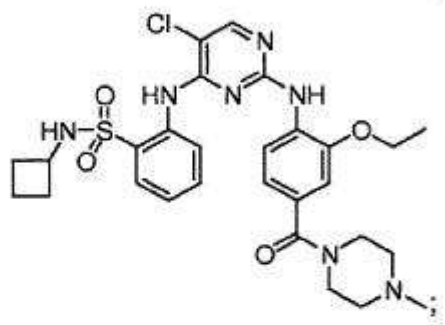
55

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

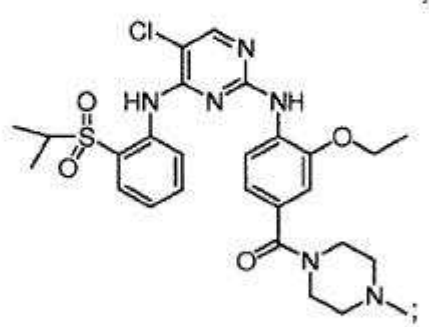
279



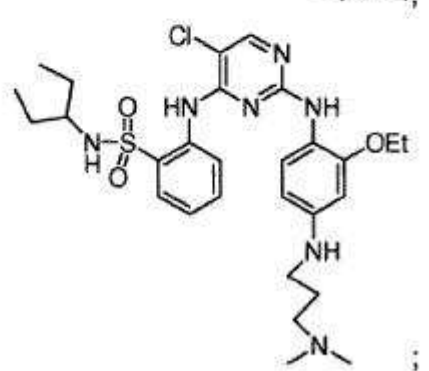
281



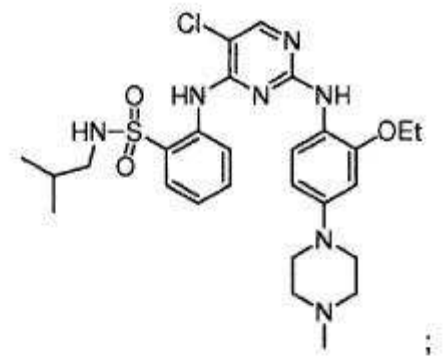
282



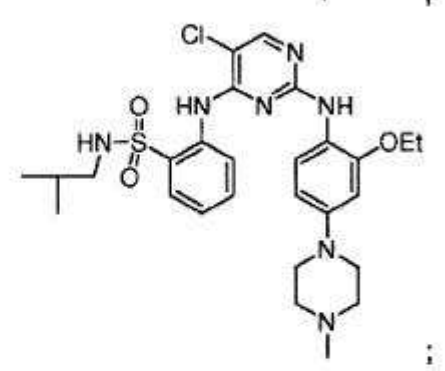
298



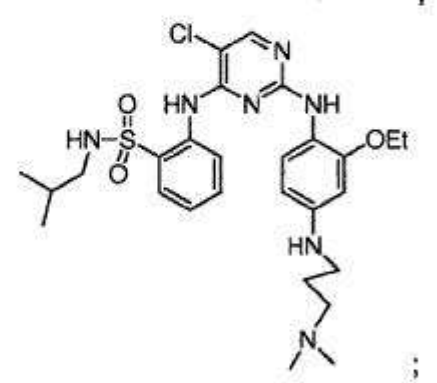
303



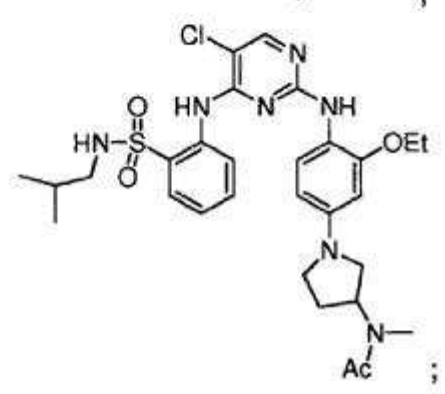
305



309

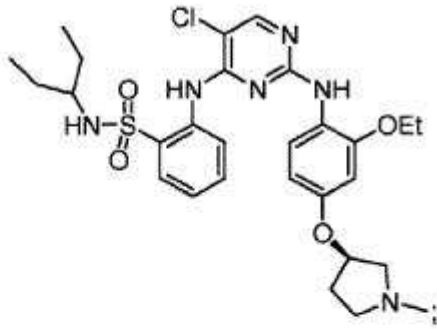


313

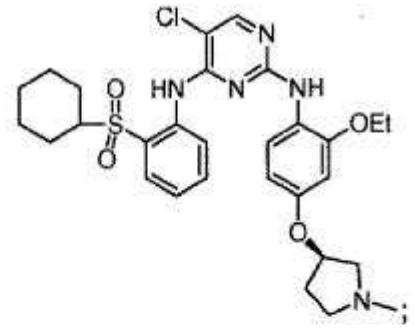


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

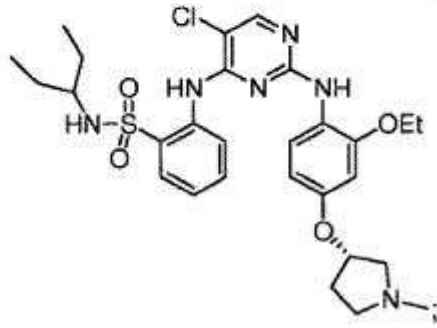
325



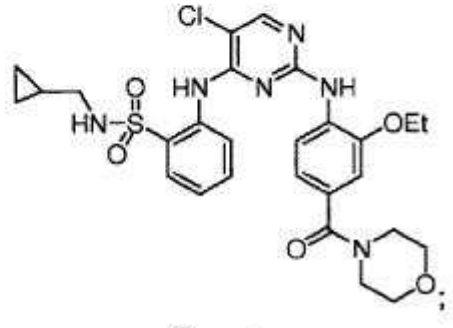
329



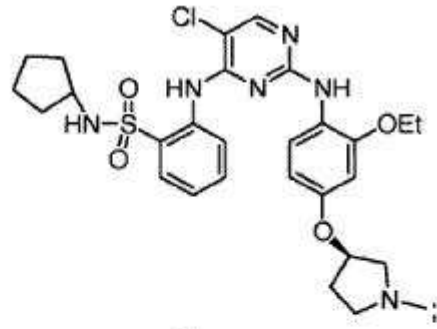
326



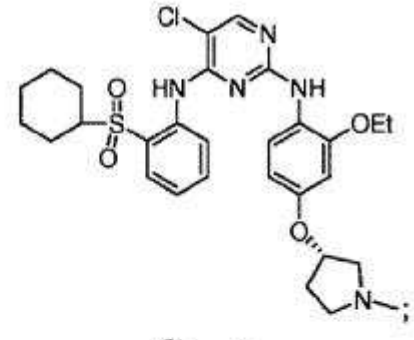
330



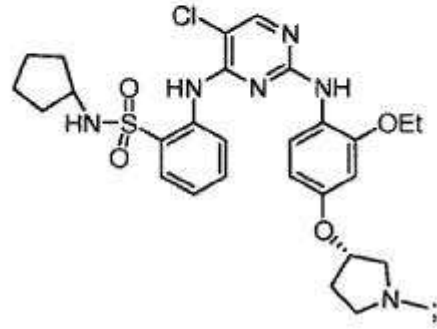
327



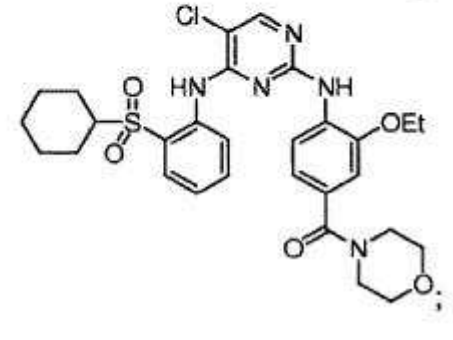
331



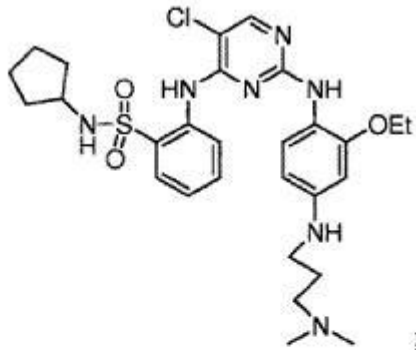
328



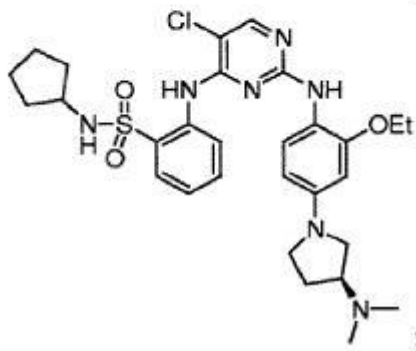
332



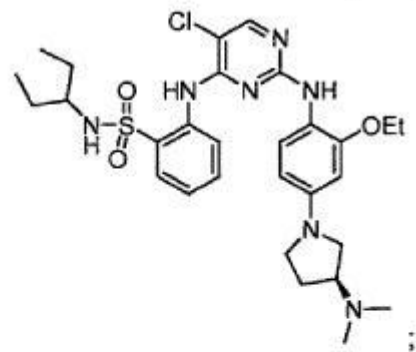
340



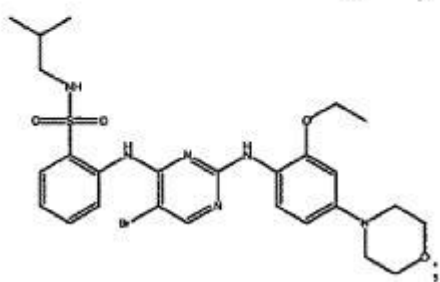
341



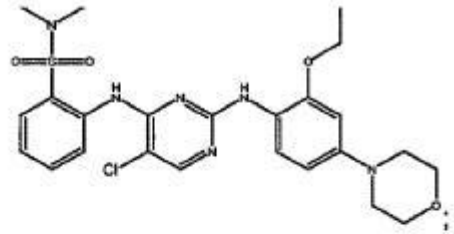
342



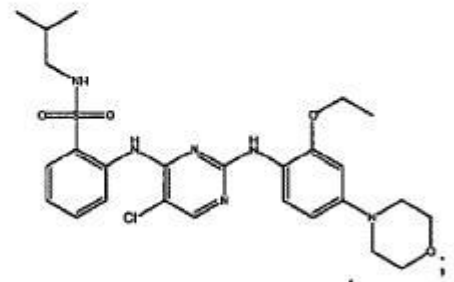
368



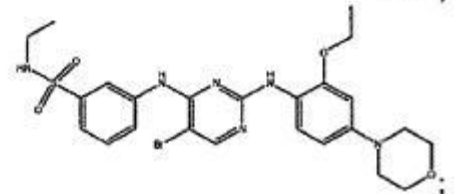
374



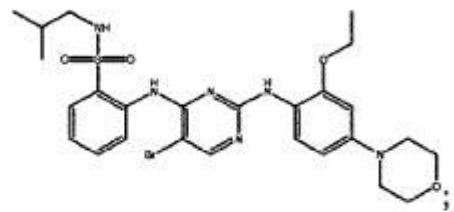
380



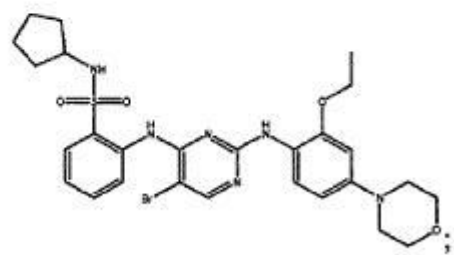
384



386



387



5

10

15

20

25

30

35

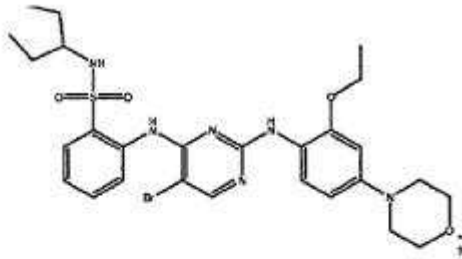
40

45

50

55

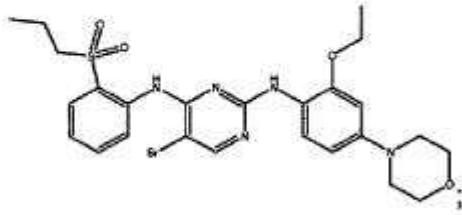
388



5

10

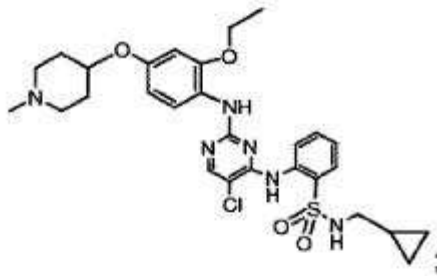
389



15

20

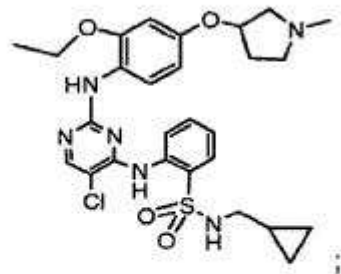
394



25

30

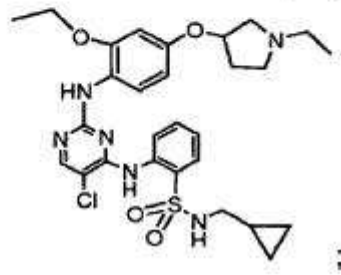
395



35

40

396

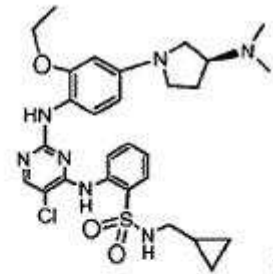


45

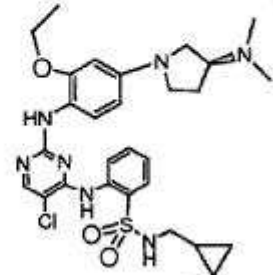
50

55

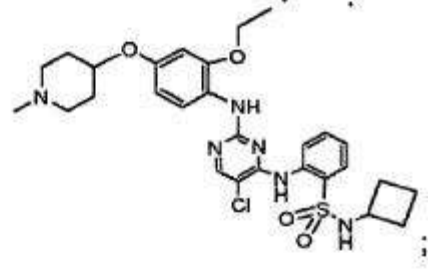
397



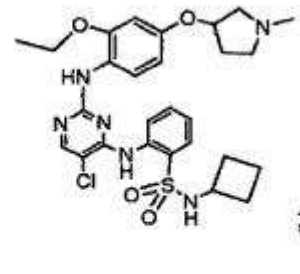
398



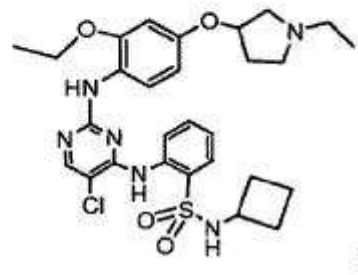
403



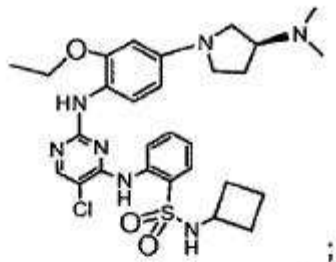
404



405



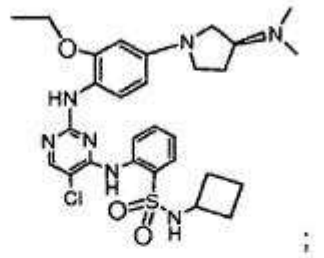
406



5

10

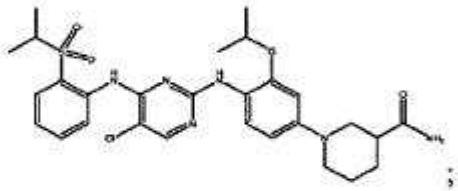
407



15

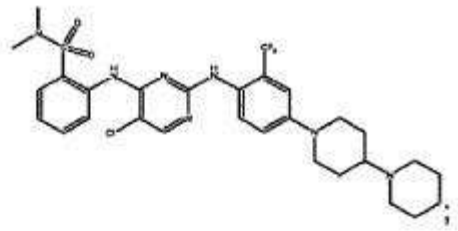
20

411

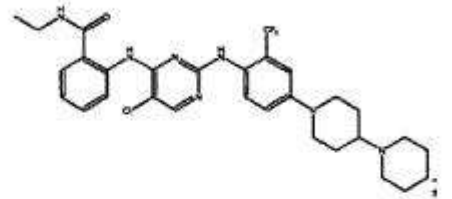


25

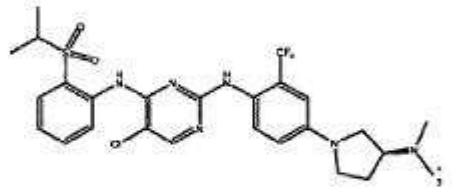
414



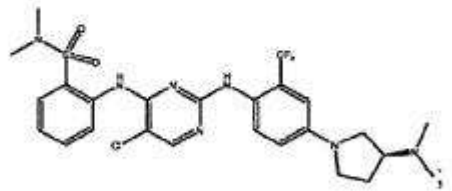
415



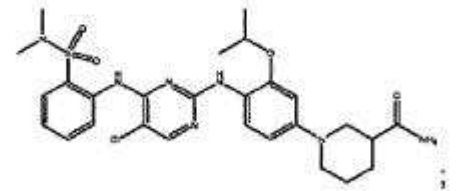
416



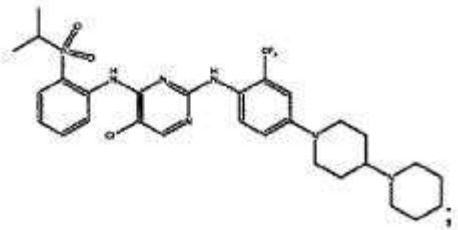
417



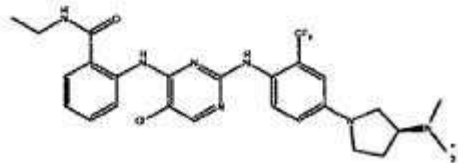
412



413



418



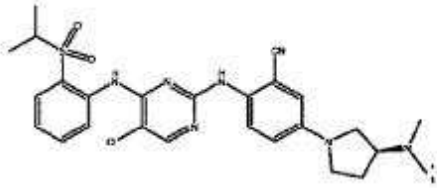
40

45

50

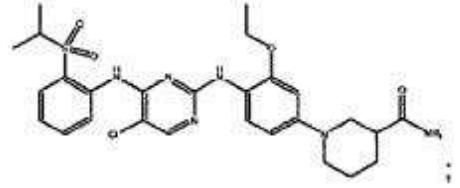
55

419



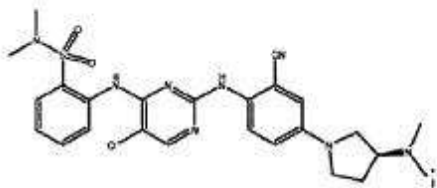
5

424



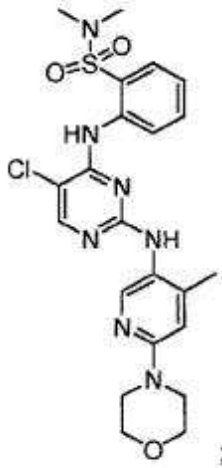
10

420



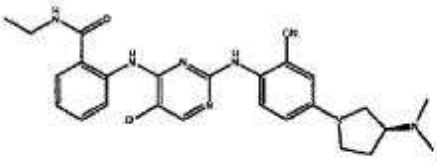
15

427



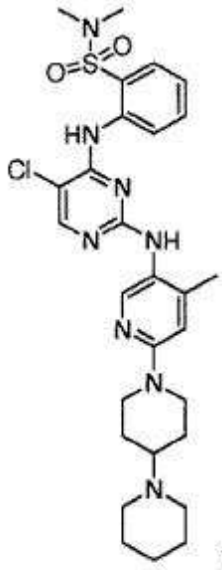
20

421



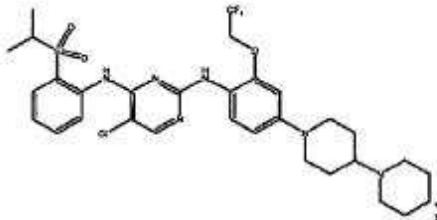
25

428



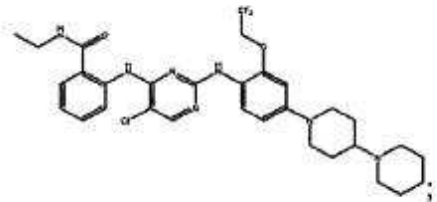
30

422



35

423



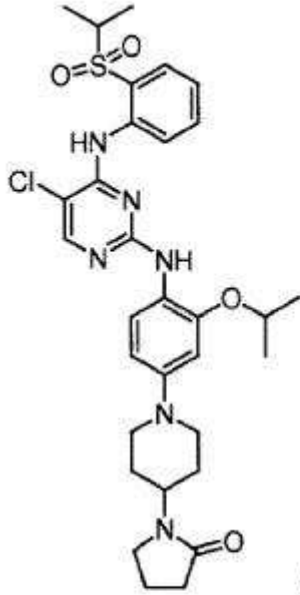
40

45

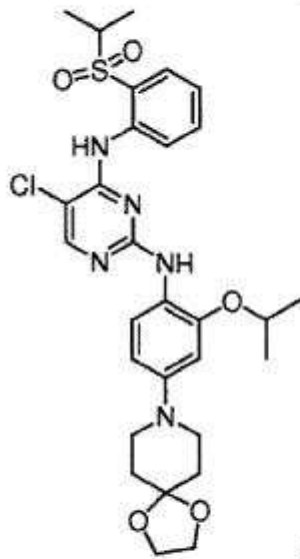
50

55

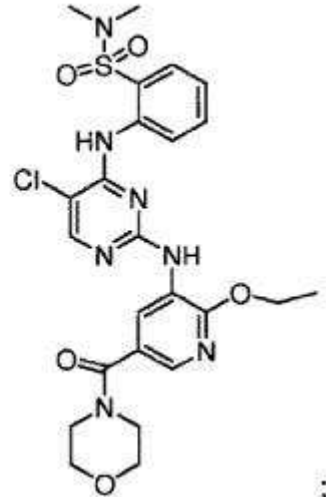
429



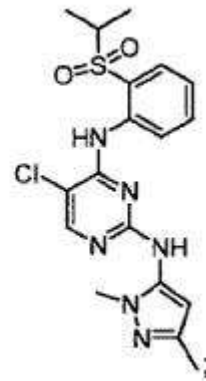
431



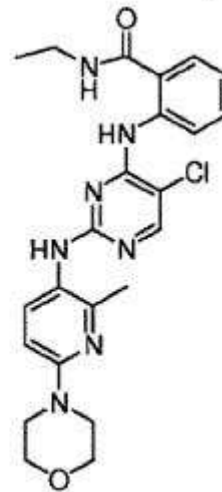
432



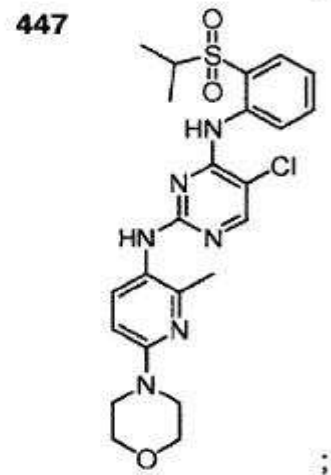
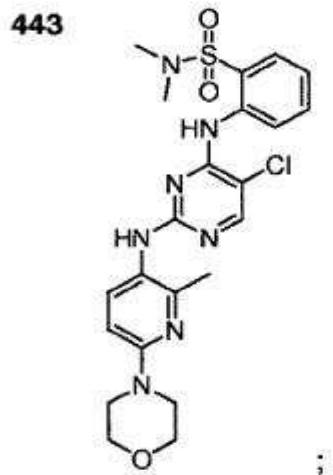
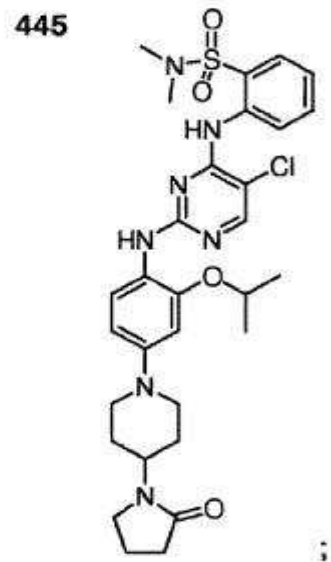
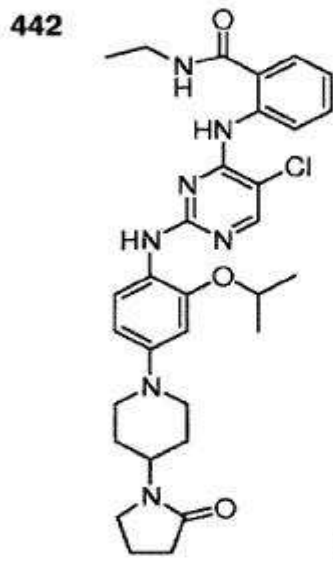
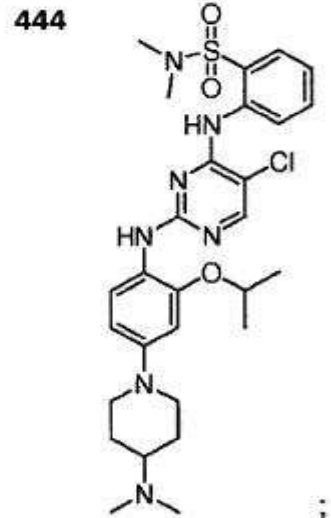
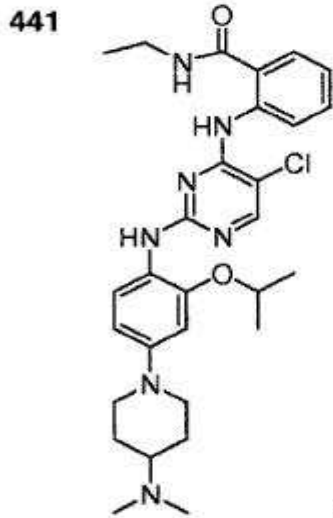
434



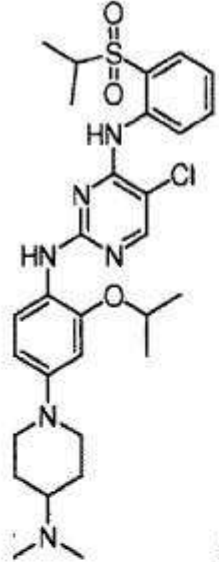
440



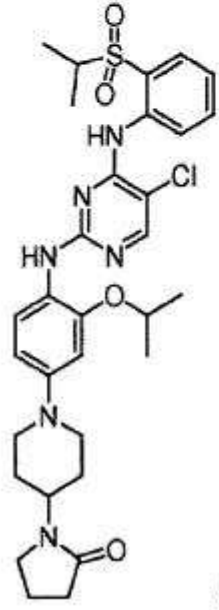
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55



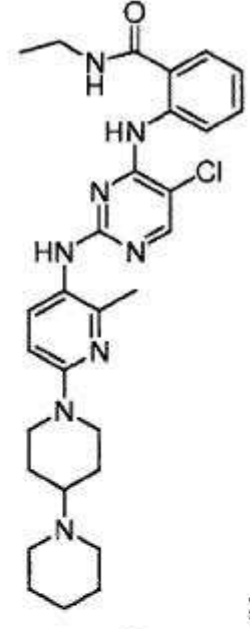
448



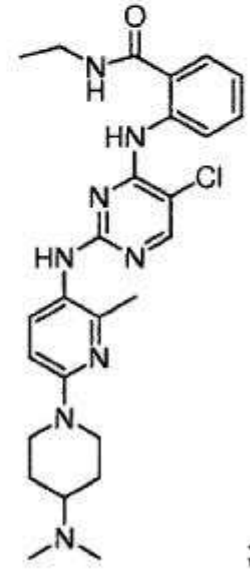
449



451



452



5

10

15

20

25

30

35

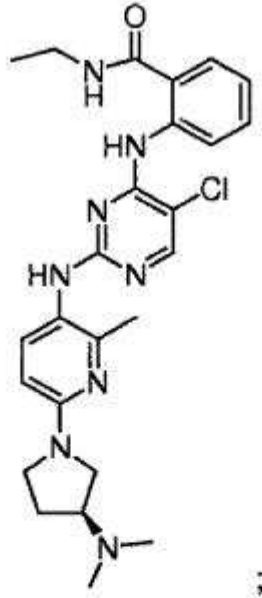
40

45

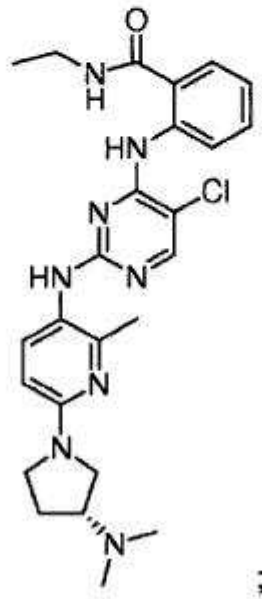
50

55

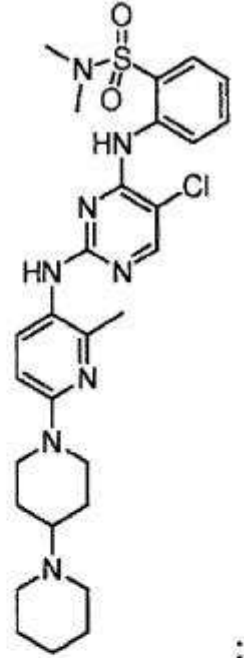
453



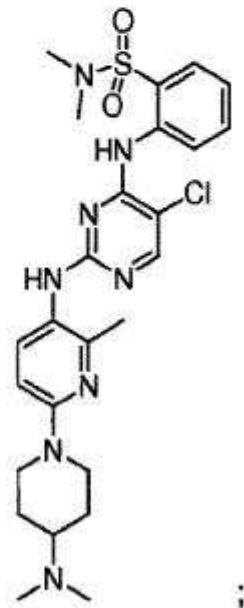
454



455

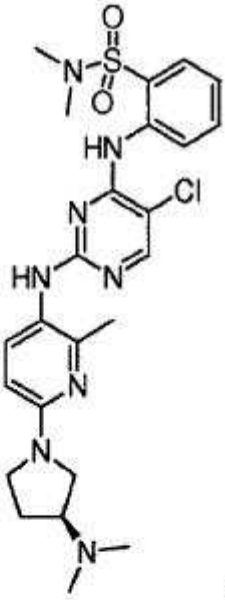


456

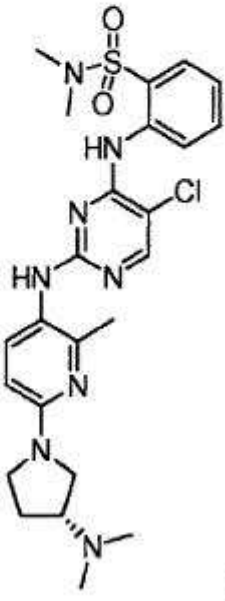


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

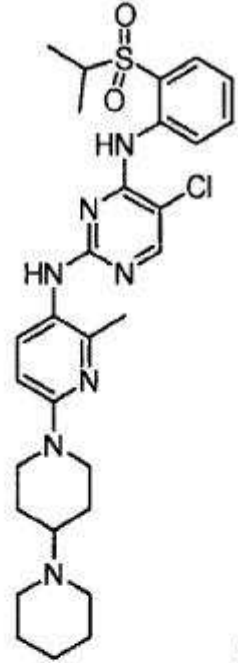
457



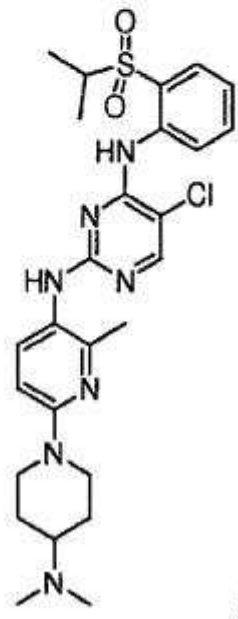
458



459



460



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

5

10

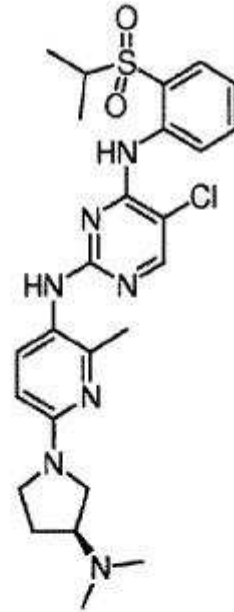
15

20

25

y

461



30

35

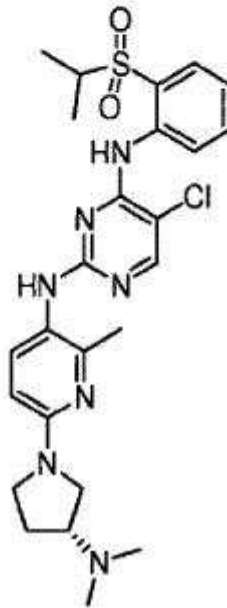
40

45

50

55

462



3. Composición farmacéutica que comprende un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, como principio activo junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 5 4. Uso de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades neoplásicas y trastornos del sistema inmunitario.
5. Combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, y una o más sustancias farmacológicas adicionales, siendo dicha sustancia farmacológica adicional útil en el tratamiento de enfermedades neoplásicas o trastornos del sistema inmunitario.
- 10 6. Uso de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad que responde a la inhibición de IGF-1R o ALK.
- 15 7. Uso, según la reivindicación 6, en el que la enfermedad a tratar se selecciona entre enfermedades proliferativas.
8. Uso, según la reivindicación 7, en el que la enfermedad proliferativa a tratar se selecciona entre un tumor de mama, renal, próstata, colorrectal, tiroides, ovario, páncreas, neuronal, pulmón, uterino y tumores gastrointestinales, así como osteosarcomas y melanomas.
- 20 9. Uso, según la reivindicación 6, en el que la enfermedad a tratar es una enfermedad inmunitaria.
10. Uso de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno inflamatorio y/o inmunitario.
- 25 11. Uso, según la reivindicación 10, en el que el trastorno inflamatorio y/o inmunitario se selecciona entre rechazo a trasplante, alergia y trastornos autoinmunitarios mediados por células inmunitarias que incluyen linfocitos T, linfocitos B, macrófagos, células dendríticas, mastocitos y eosinófilos.
- 30 12. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para utilizar en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad neoplásica, un trastorno del sistema inmunitario, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad proliferativa.
- 35