

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 615**

51 Int. Cl.:

C07D 239/02 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2012 PCT/US2012/031768**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2012 WO12135800**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2012 E 12763555 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 2693881**

54 Título: **Análogos de N-fenilpirimidina-2-amina sustituidos como inhibidores de la quinasa AXL**

30 Prioridad:

01.04.2011 US 201161471090 P

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

11.05.2020

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF UTAH RESEARCH FOUNDATION
(100.0%)
615 Arapeen Drive, Suite 310
Salt Lake City, UT 84108 , US**

72 Inventor/es:

**BEARSS, DAVID, J.;
VANKAYALAPATI, HARIPRASAD;
MOLLARD, ALEXIS;
WARNER, STEVEN, L. y
SHARMA, SUNIL**

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 759 615 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

Análogos de N-fenilpirimidina-2-amina sustituidos como inhibidores de la quinasa AXL

5 **Antecedentes**

Los receptores de las tirosina quinasa representan una superfamilia de proteínas transmembrana que retransmiten señales del entorno extracelular a la célula. Las señales son transmitidas por ligandos que se unen a los dominios extracelulares de estas quinasa, activando por tanto una ruta de señalización. En esta superfamilia, frecuentemente el ligando es un tipo de factor de crecimiento. Una subfamilia de quinasa comprendida en esta superfamilia son la subfamilia de quinasa TAM, que comprende los receptores de las tirosina quinasa Axl, Tyro3 y Mer (Hafizi S y Dahlback B. Cytokine Growth Factor Rev 2006; 17: 295-304; Linger RM, et al. Adv Cancer Res 2008; 100: 35-83). Esta subfamilia de las quinasa tiene un único dominio extracelular común con los dominios de inmunoglobulina del extremo N y dos estructuras de repetición de fibronectina de tipo III. La estructura de las repeticiones de fibronectina de tipo III tiene una similitud estructural con las moléculas de adhesión de células neurales (Neural Cell Adhesion Molecule, NCAM). Aunque caracterizada inicialmente como una única proteína transmembrana, Axl puede existir también como una proteína soluble (sAxl) que se genera por una proteólisis mediada por ADAM 10 (una metaloproteína). El papel de sAxl menos bien caracterizado que el de la Axl transmembrana intacta.

El ligando natural común de las quinasa TAM es Gas 6, un producto del gen 6 específico de la detención del crecimiento (Hafizi S y Dahlback B. FEBS J 2006; 273:5231-44; Bellido-Martin L y de Frutos PG. Vitam Horm 2008; 78:185-209). La proteína denominada proteína S es también un ligando natural potencial de las quinasa TAM. Ambas proteínas, Gas 6 y proteína S, son proteínas dependientes de la vitamina K y comparten aproximadamente un 43% de homología y algunos dominios de proteínas distintos. La unión de Gas 6 con Axl conduce a la autofosforilación de Axl y la activación de las rutas de señalización en la dirección 3' que incluyen las rutas MAPK y PI3K/Akt (Angelillo-Scherrer A, et al. J Clin Invest 2008; Shankar SL, et al. J Neurosci 2006, 26: 5638-5648; Keating AK, et al. Oncogene 2006, 25:6092-6100), aunque la ruta JAK/STAT puede ser importante para las respuestas inmunitarias mediadas por TAM (Rothlin CV, et al. Cell 2007, 131:1124— 1136).

El potencial oncogénico de Axl se descubrió en primer lugar en leucemia mielógena crónica (LMC), pero se ha demostrado que juega un papel en la progresión y metástasis de otros tipos de cánceres. La expresión aumentada de Axl y/o del ligando de Axl, Gas 6, se ha mostrado en numerosas neoplasias malignas humanas, incluyendo las de ovario melanoma, carcinoma de células renales, leiomioma uterino, cáncer endometrial de útero, carcinoma de tiroides, cáncer gástrico, cáncer de mama, NSCLC. LMC, LMA, carcinoma colorrectal, cáncer de próstata, diversos linfomas, y cáncer de esófagos. Los efectos bioquímicos de la expresión aumentada de Axl se asocian con transformación oncogénica aumentada, supervivencia celular, proliferación, migración, angiogénesis, y adhesión celular. Los estudios de validación de diana de los modelos de cáncer in vivo muestran que la inhibición de la expresión de Axl por el ARNi bloqueó el crecimiento del tumor en aquellos modelos (por ejemplo, véase Li, Y. et al. Oncogene 2009, 28:3442-3455).

Además de la asociación con el cáncer y la tumorigénesis, Las quinasa de la familia TAM en numerosas células diferentes y funciones fisiológicas. Estas incluyen la regulación de la homeostasis vascular del músculo liso (Korshunov VA, et al. Hypertension 2007, 50: 1057-1062; Korshunov VA, et al. Circ Res 2006,98: 1446-1452), la función plaquetaria, la estabilización del trombo (Angelillo-Scherrer A, et al. J Clin Invest 2008, 118: 583-596; Gould WR, et al. J Thromb Haemost 2005, 3: 733-741), inmunidad innata (Lemke G y Rothlin CV. Nat Rev Immunol 2008, 8: 327-336) e inflamación (Rothlin CV, et al. Cell 2007, 131: 1124-1136; Sharif MN, et al. J. Exp Med 2006, 203: 1891-1901).

En resumen, la proteína Axl parece tener un papel clave en numerosos trastornos humanos, incluyendo cáncer. La expresión de la proteína y/o el ligando se altera en estas células cancerosas. Así, la proteína Axl es una diana atractiva y valiosa para el descubrimiento y el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos para tratar el cáncer y otras dolencias. Existe una necesidad para el diseño de inhibidores específicos y selectivos para el tratamiento de trastornos mediados y/o asociados con una quinasa Axl.

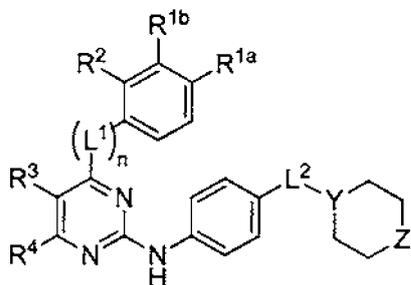
Los documentos WO 2008/092049 y US 2009/286789 se refieren a compuestos que actúan como inhibidores de la quinasa.

Sumario

60 El objeto de la invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

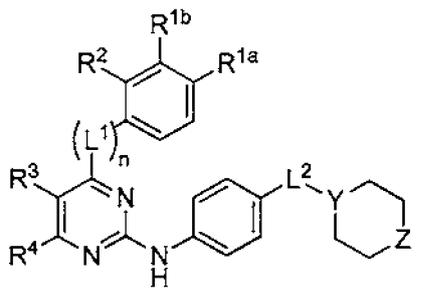
De acuerdo con el propósito o propósitos de la invención, como se incorpora y se describe ampliamente en el presente documento, la invención, en un aspecto, se refiere a compuestos útiles como inhibidores de la ruta PI3K/Akt, compuestos útiles como inhibidores de Axl y kits que comprenden los mismos. La solicitud divulga además métodos para fabricar los mismos, composiciones farmacéuticas que los comprenden y métodos para tratar trastornos de proliferación celular incontrolada que los usan.

Se divulgan compuestos que tienen una estructura representada por la fórmula:



5 donde L^1 se selecciona de entre O y NR^5 , donde n es 0 o 1; donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde L^2 se selecciona de entre CH_2 y NCH_3 , con la condición de que L^2 es CH_2 cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre O, NR^6 y CH_2 ; donde R^6 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3 ; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO_2CH_3 , alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y $NH(C=O)R^7$; donde R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R^2 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, SO_2R^8 y $(C=O)R^8$; donde R^8 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y $NR^{10}R^{11}$; donde R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde R^{11} , cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R^{10} y R^{11} están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde R^3 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polialquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, polihaloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6 y donde R^4 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar^1 , alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar^1 o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R^{12} se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En diversos aspectos, la invención se refiere a compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:

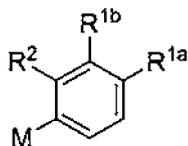


30 donde L^1 se selecciona de entre O y NR^5 , donde n es 0 o 1; donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde L^2 se selecciona de entre CH_2 y NCH_3 , con la condición de que L^2 es CH_2 cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre NR^6 y CH_2 ; donde R^6 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3 ; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO_2CH_3 , alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y $NH(C=O)R^7$; donde R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R^2 es SO_2R^8 ; donde R^8 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6, y $NR^{10}R^{11}$; donde R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde R^{11} , cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R^{10} y R^{11} están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde R^3 es halógeno y donde R^4 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar^1 , alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar^1 o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados

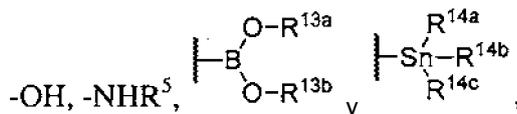
independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R^{12} se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 También se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto divulgado y un portador farmacéuticamente aceptable.

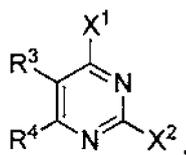
10 También se divulgan métodos sintéticos que comprenden las etapas de: proporcionar un primer compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



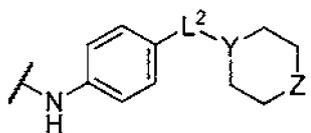
15 donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO_2CH_3 , alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y $NH(C=O)R^7$; donde R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R^2 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, SO_2R^8 y $(C=O)R^8$; donde R^8 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y $NR^{10}R^{11}$; donde R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde R^{11} , cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R^{10} y R^{11} están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde M se selecciona de entre:



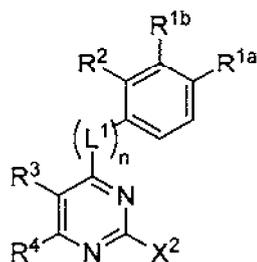
25 donde cada uno de R^{13a} y R^{13b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, y alquilo C1-C6 o R^{13a} y R^{13b} están unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprende un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido y donde cada uno de R^{14a} , R^{14b} y R^{14c} es independientemente alquilo C1-C6 y se acopla con un segundo compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



30 donde R^3 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polialquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, polihaloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6 y donde R^4 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar^1 , alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar^1 o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R^{12} se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6; donde X^1 es haluro o pseudohaluro; donde X^2 es haluro o pseudohaluro o un grupo que tiene una estructura representada por la fórmula:

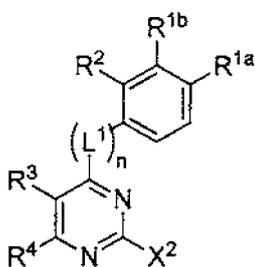


45 donde L^2 se selecciona de entre CH_2 y NCH_3 , con la condición de que L^2 es CH_2 cuando Y es N ; donde Y se selecciona de entre CH o N ; donde Z se selecciona de entre O , NR^6 y CH_2 ; donde R^6 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3 ; donde el acoplamiento se realiza durante un tiempo y a una temperatura suficiente para proporcionar un producto que tiene una estructura representada por una fórmula:

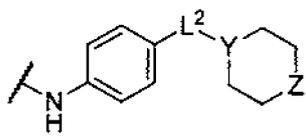


5 donde L^1 se selecciona de entre O y NR^5 , donde n es 0 o 1; donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

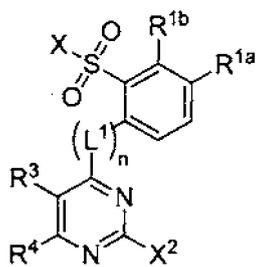
También se divulgan métodos sintéticos que comprenden las etapas de proporcionar un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



10 donde L^1 se selecciona de entre O y NR^5 , donde n es 0 o 1; donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO_2CH_3 , alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y $NH(C=O)R^7$; donde R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R^2 es hidrógeno; donde R^3 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polialquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, polihaloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde R^4 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar^1 , alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar^1 o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, haloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R^{12} se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde X^2 es haluro, pseudohaluro o un grupo que tiene una estructura representada por la fórmula:

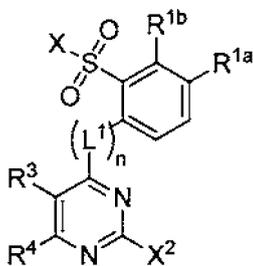


30 donde L^2 se selecciona de entre CH_2 y NCH_3 , con la condición de que L^2 es CH_2 cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre O, NR^6 y CH_2 ; donde R^6 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3 ; por halosulfonación para proporcionar un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

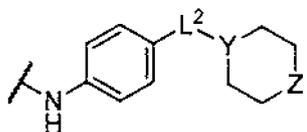


donde X es halógeno.

5 También se divulgan métodos sintéticos que comprenden las etapas de: proporcionar un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

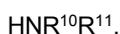


10 donde L¹ se selecciona de entre O y NR⁵, donde n es 0 o 1; donde R⁵ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO₂CH₃, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y NH(C-O)R⁷; donde R⁷ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R³ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polialquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, polihaloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde R⁴ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar¹, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar¹ es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamina C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamina C1-C3; donde R¹² se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde X² es haluro, pseudohaluro o un grupo que tiene una estructura representada por la fórmula:

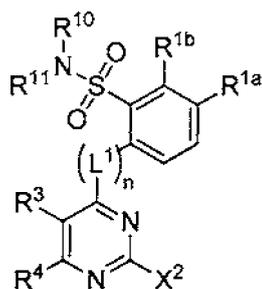


25 donde L² se selecciona de entre CH₂ y NCH₃, con la condición de que L² es CH₂ cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre O, NR⁶ y CH₂; donde R⁶ se selecciona de entre hidrógeno y CH₃; haciendo reaccionar el compuesto con una amina que tiene una estructura representada por una fórmula:

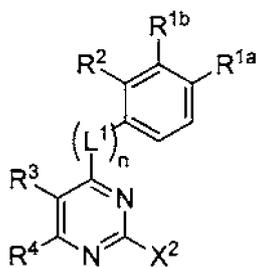
30



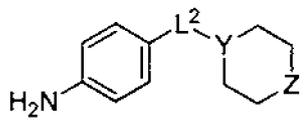
35 donde R¹⁰ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, y cicloalquilo C3-C6 y donde R¹¹ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o donde R¹⁰ y R¹¹ están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; proporcionando de este modo un producto que tiene una estructura representada por una fórmula:



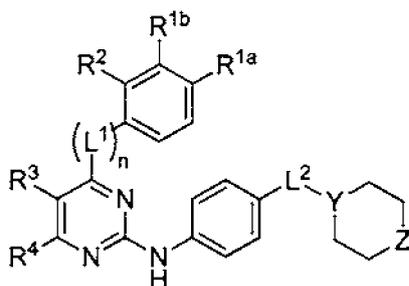
40 También se divulgan métodos sintéticos que comprenden las etapas de: proporcionar un primer compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



- donde L^1 se selecciona de entre O y NR^5 , donde n es 0 o 1; donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO_2CH_3 , alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y $NH(C=O)R^7$; donde R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R^2 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, SO_2R^8 y $(C=O)R^8$; donde R^8 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y $NR^{10}R^{11}$; donde R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde R^{11} , cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R^{10} y R^{11} están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde R^3 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polialquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, polihaloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde R^4 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar^1 , alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar^1 o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, haloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3, y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R^{12} se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde X^2 es haluro o pseudohaluro; haciendo reaccionar el compuesto con una amina que tiene una estructura representada por una fórmula:



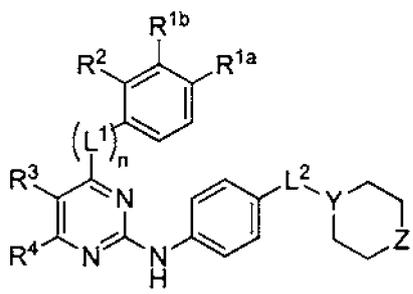
- 25 en presencia de un catalizador de paladio(0) durante un tiempo y a una temperatura suficientes para proporcionar un producto que tiene una estructura representada por una fórmula:



- 30 También se divulgan los productos de los métodos divulgados.

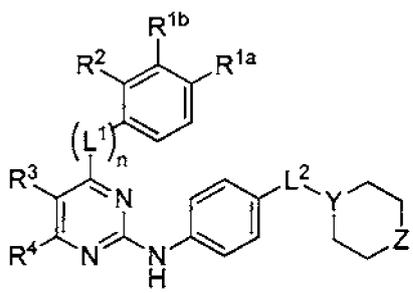
También se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del producto de un método divulgado y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 35 También se divulgan métodos para el tratamiento de un trastorno de proliferación celular descontrolada en un mamífero, comprendiendo el método la etapa de administrar al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



donde L^1 se selecciona de entre O y NR^5 , donde n es 0 o 1; donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde L^2 se selecciona de entre CH_2 y NCH_3 , con la condición de que L^2 es CH_2 cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre O, NR^6 y CH_2 ; donde R^6 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3 ; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO_2CH_3 , alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y $NH(C=O)R^7$; donde R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R^2 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, SO_2R^8 y $(C=O)R^9$; donde R^9 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y $NR^{10}R^{11}$; donde R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6; y donde R^{11} , cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R^{10} y R^{11} están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde R^3 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polialquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, polihaloalquilo C3-C6, y heterocicloalquilo C3-C6 y donde R^4 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar^1 , alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar^1 o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, haloalquioxio C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquioxio C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R^{12} se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6; o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

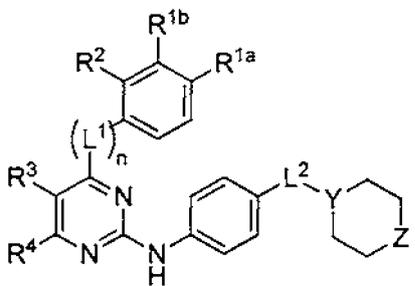
También se divulgan métodos para disminuir la actividad quinasa en un mamífero, comprendiendo el método la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



donde L^1 se selecciona de entre O y NR^5 , donde n es 0 o 1; donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde L^2 se selecciona de entre CH_2 y NCH_3 , con la condición de que L^2 es CH_2 cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre O, NR^6 y CH_2 ; donde R^6 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3 ; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO_2CH_3 , alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, y $NH(C=O)R^7$; donde R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R^2 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, SO_2R^8 y $(C=O)R^9$; donde R^9 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y $NR^{10}R^{11}$; donde R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde R^{11} , cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R^{10} y R^{11} están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde R^3 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polialquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, polihaloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6 y donde R^4 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar^1 , alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar^1 o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, haloalquioxio C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6,

haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R¹² se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 La invención proporciona un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

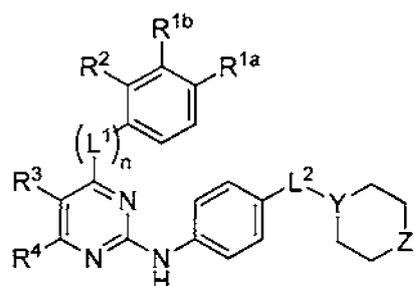


10 para su uso en un método de tratamiento de un trastorno de proliferación celular incontrolada, comprendiendo dicho método la etapa de administrar una cantidad eficaz de al menos uno de dicho compuesto a dicho mamífero, donde L¹ se selecciona de entre O y NR⁵, donde n es 0 o 1; donde R⁵ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde L² se selecciona de entre CH₂ y NCH₃, con la condición de que L² es CH₂ cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre NR⁶ y CH₂; donde R⁶ se selecciona de entre hidrógeno y CH₃; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO₂CH₃, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, y NH(C=O)R⁷; donde R⁷ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R² es SO₂R⁸; donde R⁸ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6, y NR¹⁰R¹¹; donde R¹⁰ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C; y donde R¹¹, cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R¹⁰ y R¹¹ están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde R³ es halógeno y donde R⁴ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar¹, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar¹ o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R¹² se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 También se divulgan métodos para fabricar un medicamento que comprende combinar al menos un compuesto divulgado o al menos un producto de un método divulgado con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 También se divulgan usos de un compuesto divulgado o un producto divulgado en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado con una disfunción de quinasa.

La invención proporciona también un kit que comprende al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



40 donde L¹ se selecciona de entre O y NR⁵, donde n es 0 o 1; donde R⁵ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde L² se selecciona de entre CH₂ y NCH₃, con la condición de que L² es CH₂ cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre NR⁶ y CH₂; donde R⁶ se selecciona de entre hidrógeno y CH₃; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO₂CH₃, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, y NH(C=O)R⁷; donde R⁷ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R² es SO₂R⁸; donde R⁸ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6, y NR¹⁰R¹¹; donde R¹⁰ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C; y donde R¹¹, cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R¹⁰ y R¹¹ están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde R³ es halógeno y donde R⁴ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar¹, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar¹ o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R¹² se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 SO_2CH_3 , alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^7$; donde R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R^2 es SO_2R^8 ; donde R^8 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$; donde R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde R^{11} , cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R^{10} y R^{11} están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde R^3 es halógeno y donde R^4 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar^1 , alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar^1 o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3, y dialquilamino C1-C3; donde R^{12} se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6; o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos y uno o más de: (a) al menos un agente conocido para aumentar la actividad quinasa; (b) al menos un agente conocido para disminuir la actividad quinasa; (c) al menos un agente conocido para tratar un trastorno de proliferación celular incontrolada o (d) instrucciones para tratar un trastorno asociado con proliferación celular incontrolada.

20 Aunque algunos aspectos de la presente invención pueden describirse y reivindicarse en una clase estatutaria particular, tal como la clase estatutaria de sistema, es solo por conveniencia y un experto en la técnica entenderá que cada aspecto de la presente invención puede describirse y reivindicarse en cualquier clase estatutaria. A menos que se indique expresamente de otro modo, en ningún caso se pretende que cualquier método o aspecto expuesto en el presente documento se interprete como que requiere que sus etapas se realicen en un orden específico. En consecuencia, cuando una reivindicación de un método no indica específicamente en las reivindicaciones o descripciones que las etapas deben limitarse a un orden específico, en ningún caso se pretende inferir un orden, en ningún aspecto. Esto se mantiene para cualquier fundamento no expresado referente a interpretación, incluyendo las cuestiones de lógica con respecto a la disposición de etapas o flujo operativo, el significado evidente derivado de la puntuación o la organización gramatical o el número o clase de los aspectos descritos en la memoria descriptiva.

30 **Breve descripción de las figuras**

Las figuras acompañantes, que se incorporan y forman parte de la presente memoria descriptiva, ilustran algunos aspectos, y junto con la descripción sirven para explicar los principios de la invención.

35 La Figura 1 muestra un estudio de acoplamiento de los compuestos de la presente invención con un modelo de homología de la quinasa Axl.

La Figura 2 muestra un alineamiento de secuencia múltiple usado para desarrollar un modelo de homología de la quinasa Axl.

40 La Figura 3 muestra un estudio de acoplamiento de los compuestos de la presente invención con un modelo de homología de la quinasa Axl.

45 La Figura 4 muestra datos representativos de la inhibición de las quinasa Axl y Mer por un compuesto divulgado representativo.

La Figura 5 muestra los datos representativos de la inhibición de las quinasa Axl y Mer por unos compuestos divulgados representativos.

50 La Figura 6 muestra datos representativos sobre la expresión del ARNm de Axl y la proteína sAxl en líneas de células.

La Figura 7 muestra datos representativos sobre la expresión de la proteína Axl en líneas de células.

55 La Figura 8 muestra datos representativos en el panel A sobre la inhibición de la fosforilación de Akt en líneas de células de cáncer de páncreas por un compuesto divulgado representativo, y en el panel B muestra datos representativos sobre la inhibición de la autofosforilación de Akt en líneas de células de cáncer por un compuesto divulgado representativo, y en el panel B muestra datos representativos sobre la inhibición de la autofosforilación de Axl por los compuestos divulgados representativos.

60 La Figura 9 muestra datos representativos sobre el perfilado de las quinasa de un compuesto divulgado representativo.

65 La Figura 10 muestra datos representativos sobre la inhibición de la migración celular por un compuesto divulgado representativo.

La Figura 11 muestra datos representativos sobre la inhibición de la liberación de sAxI por un compuesto divulgado representativos.

5 La Figura 12 muestra datos representativos sobre la inhibición de la viabilidad celular por los compuestos divulgados representativos.

La Figura 13 muestra datos representativos sobre la inhibición de la viabilidad celular las líneas de células de cáncer de páncreas por un compuesto divulgado representativos.

10 La Figura 14 muestra datos representativos del efecto de un compuesto divulgado o el peso corporal en un modelo animal de xenoinjerto tumoral.

La Figura 15 muestra datos representativos del efecto de un compuesto divulgado o volumen tumoral en un modelo animal de xenoinjerto tumoral.

15 La Figura 16 muestra datos representativos sobre el perfil farmacocinético de un compuesto divulgado representativo

20 Otras ventajas de la invención se expondrán en parte en la descripción a continuación y en parte serán evidentes a partir de la descripción, o pueden aprenderse al poner en práctica la invención. Las ventajas de la invención se realizarán y se alcanzarán mediante los elementos y combinaciones particularmente especificadas en las reivindicaciones adjuntas. Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la descripción detallada a continuación son únicamente a modo de explicación y ejemplo y no restrictivas de la invención, como se reivindica.

25 Descripción

La presente invención puede entenderse más fácilmente con referencia a la siguiente descripción detallada de la invención y los ejemplos incluidos en la misma.

30 Antes de desvelar y describir los presentes compuestos, composiciones, artículos, sistemas, dispositivos y/o métodos, debe entenderse que estos no se limitan a los métodos sintéticos específicos a menos que se especifique lo contrario, o a reactivos particulares a menos que se especifique lo contrario, en consecuencia pueden, por supuesto, variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento es solamente para el propósito de definir aspectos particulares y no pretende ser limitante. Aunque puede usarse cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento en la práctica o ensayo de la presente invención, ahora se describen métodos y materiales de ejemplo.

40 Todas las publicaciones mencionadas en el presente documento divulgan y describen los métodos y/o materiales junto con las publicaciones en las que se citan. Las publicaciones analizadas en el presente documento se proporcionar únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en el presente documento debe interpretarse como una admisión de que la presente invención no tiene derecho a anteceder dicha publicación en virtud de una invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas en el presente documento pueden ser diferentes de los datos reales de publicación, lo que puede requerir confirmación independiente.

45 A. DEFINICIONES

50 Como se usa en el presente documento, puede darse la nomenclatura de los compuestos, incluyendo los compuestos orgánicos, usando nombres comunes, IUPAC, IUBMB o recomendaciones para nomenclatura del CAS. Cuando están presentes una o más características estereoquímicas, pueden usarse las reglas Cahn-Ingold-Prelog para estereoquímica para designar la prioridad estereoquímica, la especificación *E/Z* y similares. Un experto en la técnica puede determinar con facilidad la estructura de un compuesto si se le da un nombre, ya sea mediante reducción sistémica de la estructura del compuesto usando convenciones de denominación o mediante un programa informático disponible en el mercado, tal como CHEMDRAW™ (Cambridgesoft Corporation, EE.UU.).

55 Tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una” y “el”, “la”, incluyen referencias al plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “grupo funcional”, “un alquilo” o “un resto” incluye mezclas de dos o más de dichos grupos funcionales, alquilos, restos o similares.

60 En el presente documento, los intervalos pueden expresarse como desde “aproximadamente” un valor particular y/o hasta “aproximadamente” otro valor particular. Cuando se expresa dicho intervalo, un aspecto adicional incluye desde el un valor particular y/o hasta el otro valor particular. De forma similar, cuando se expresan los valores en forma de aproximaciones, mediante el uso del antecedente “aproximadamente”, se entenderá que los valores particulares forman otro aspecto adicional. Se entenderá además que los extremos de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con el otro extremo como independientemente del otro extremo. También se

65

entiende que en el presente documento se divulgan diversos valores y que cada valor también se divulga en el presente documento como “aproximadamente” ese valor particular además del valor en sí mismo. Por ejemplo, si se divulga el valor “10”, entonces se divulga también “aproximadamente 10”. También se entiende que cada unidad entre dos unidades particulares se divulga también. Por ejemplo, si se divulgan 10 y 15, entonces se divulgan también 11, 12, 13 y 14.

Las referencias en la memoria descriptiva y las reivindicaciones finales a partes en peso de un elemento o componentes particular en una composición se refieren a la relación en peso entre el elemento o componente y cualquier otro elemento o componente en la composición o artículo para el cual está expresada una parte en peso. Así, en un compuesto que contiene 2 partes en peso del componente X y 5 partes en peso del componente Y, X e Y están presentes en una relación de peso de 2:5 y están presentes en dicha relación sin importar si el compuesto contiene otros componentes adicionales.

Un porcentaje en peso (% en peso) de un componente, a menos que se indique de forma específica lo contrario, se basa en el peso total de la formulación o composición en la que el componente está incluido.

Como se usa en el presente documento, los términos “opcional” o “opcionalmente” significan que la circunstancia o evento descrito a continuación puede o no ocurrir y que la descripción incluye casos en los que dicho evento tiene lugar y casos en los que no.

Tal como se utiliza en el presente documento, las expresiones "Axl", "AXL", "receptor de la tirosina quinasa Axl", y "receptor de la tiroxina quinasa AXL" se pueden usar de manera indistinta y referirse a una proteína quinasa codificada por el gen AXL, que tiene un locus de cartografía génica de 19q13.1-q13.2. La isoforma más grande de Axl tiene 894 aminoácidos, inclusivos del péptido de señalización. Existen dos isoformas del producto de proteína resultante de las isoformas de corte y empalme del ARNm ("isoforma larga" e "isoforma corta") El número CE de esta quinasa es 2.7.10.1. El término Axl incluye las isoformas de corte y empalme, y también incluye las mencionadas designaciones alternativas como el receptor UFO de la proteína tirosina quinasa, el oncogén Axl, el protooncogén Axl, el receptor de la tirosina quinasa AXL, la secuencia/gen transformante AXL, UFO, el oncogén AXL, y JTK11 debidas a los expertos en la materia.

Como se usa en el presente documento, el término “sujeto” puede ser un vertebrado, tal como un mamífero, un pez, un pájaro, un reptil o un anfibio. En consecuencia, el sujeto de los métodos desvelados en el presente documento puede ser un sujeto humano, primate no humano, caballo, cerdo, conejo, perro, oveja, cabra, vaca, gato, cobaya o roedor. El término no indica sexo o edad en particular. En consecuencia, se pretende que estén incluidos sujetos adultos y recién nacidos, así como fetos, ya sean machos o hembras. En un aspecto, el sujeto es un mamífero. Un paciente se refiere a un sujeto afligido con una enfermedad o trastorno. El término “paciente” incluye sujetos humanos y veterinarios. En algunos aspectos de los métodos divulgados, el sujeto ha sido diagnosticados con una necesidad de tratamiento de un trastorno de proliferación incontrolada asociado con una disfunción de proteína quinasa antes de la etapa de administración. En algunos aspectos del método divulgado, el sujeto ha sido diagnosticado con una necesidad para inhibir una proteína quinasa antes de la etapa de administración.

Como se usa en el presente documento, el término “tratamiento” se refiere al manejo médico de un paciente con la intención de curar, mejorar, estabilizar o prevenir una enfermedad, condición patológica o trastorno. Este término incluye tratamiento activo, lo que es, tratamiento dirigido específicamente a la mejora de una enfermedad, afección patológica o trastorno y también incluye tratamiento causal, lo que es, tratamiento dirigido a la eliminación de la causa de la enfermedad, afección patológica o trastorno asociado. Además, este término incluye tratamiento paliativo, lo que es, tratamiento diseñado para el alivio de los síntomas más que para la cura de la enfermedad, la afección patológica o el trastorno; y tratamiento de apoyo, lo que es, tratamiento empleado para complementar otra terapia específica dirigida a la mejora de la enfermedad, afección patológica o trastorno asociado. En diversos aspectos, el término cubre cualquier tratamiento a un sujeto, incluyendo un mamífero (por ejemplo un ser humano) e incluye: (i) prevenir la aparición de la enfermedad en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero al que aún no se le ha diagnosticado con la tenga; (ii) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo o (iii) aliviar la enfermedad, es decir, provocar regresión de la enfermedad. En un aspecto, el sujeto es un mamífero tal como un primarte y, en otro aspecto, el sujeto es un ser humano. El término “sujeto” también incluye animales domésticos (por ejemplo gatos, perros, etc.), ganado (por ejemplo, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratón, conejo, rata, cobaya, mosca de la fruta, etc.).

Como se usa en el presente documento, el término “prevenir” o “previniendo” se refiere a imposibilitar, evitar, obviar, imposibilitar, detener u obstaculizar que algo suceda, especialmente por acción anticipada. Debe entenderse que donde se usan reducir, inhibir o prevenir en el presente documento, a menos que se indique específicamente lo contrario, el uso de las otras dos palabras está también expresamente divulgado.

Tal como se usa en el presente documento, el término “diagnosticado” significa que ha sido sometido a un examen físico por un experto en la técnica, por ejemplo, un médico, y se ha encontrado una afección que puede diagnosticarse o tratarse por los compuestos, composiciones o métodos divulgados en el presente documento. Por ejemplo, “diagnosticado con un trastorno de proliferación celular incontrolado” significa que ha sido sometido a

examen físico por un experto en la técnica, por ejemplo, un médico, y se ha encontrado que tiene una afección que puede diagnosticarse o tratarse mediante un compuesto o composición que puede inhibir una proteína quinasa. Como otro ejemplo, “diagnosticado con una necesidad de inhibición de una proteína quinasa” se refiere a que se ha sometido a un examen físico por un experto en la técnica, por ejemplo, un médico, y se ha encontrado que tiene una afección caracterizada por una disfunción de proteína quinasa. Dicho diagnóstico puede hacer referencia a un trastorno, tal como un trastorno de proliferación celular incontrolada, cáncer y similares, tal como se ha analizado en el presente documento. Por ejemplo, la expresión “diagnosticado con una necesidad de inhibición de actividad de proteína quinasa” se refiere a que se ha sometido a examen físico por un experto en la técnica y se ha encontrado que tiene una afección que puede ser diagnosticada o tratada mediante inhibición de la actividad de proteína quinasa. Por ejemplo, “diagnosticado con una necesidad de tratamiento de uno o más trastornos de proliferación celular incontrolada asociados con una disfunción de proteína quinasa” significa que ha sido sometido a examen físico por un experto en la técnica, por ejemplo, un médico, y se ha encontrado uno o más trastornos de proliferación celular incontrolada asociados con una disfunción de proteína quinasa.

Como se usa en el presente documento, la frase “identificado que está en necesidad de tratamiento por un trastorno” o similares, se refiere a la selección de un sujeto basándose en la necesidad de tratamiento del trastorno. Por ejemplo, puede identificarse un sujeto que tiene una necesidad de tratamiento de un trastorno (por ejemplo, un trastorno relacionado con una disfunción de la actividad de proteína quinasa) basándose en un diagnóstico temprano de un experto en la técnica y posteriormente someterse a tratamiento para el trastorno. Se contempla que la identificación puede, en un aspecto, realizarse por una persona diferente de la persona que realiza el diagnóstico. También se contempla, en otro aspecto, que la administración puede realizarse por alguien que posteriormente va a realizar la administración.

Como se usa en el presente documento, los términos “administrar” y “administración” se refieren a cualquier método para proporcionar una preparación farmacéutica a un sujeto. Dichos métodos son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, administración oral, administración transdérmica, administración por inhalación, administración nasal, administración tópica, administración intravaginal, administración oftálmica, administración intraaural, administración intracerebral, administración rectal, administración sublingual, administración bucal y administración parenteral, incluyendo inyectable tal como administración intravenosa, administración intraarterial, administración intramuscular y administración subcutánea. La administración puede ser continua o intermitente. En diversos aspectos, puede administrarse una preparación de forma terapéutica; lo que es, administrada para tratar una enfermedad o una afección existente. En diversos aspectos adicionales, puede administrarse una preparación de manera profiláctica; lo que es, administrada para prevenir una enfermedad o afección.

La expresión “poner en contacto” tal como se usa en el presente documento, se refiere a reunir un compuesto divulgado y una célula, proteína quinasa diana u otra entidad biológica, de tal manera que el compuesto puede afectar a la actividad de la diana (por ejemplo, espliceosoma, célula, etc.) ya sea directamente; es decir, interactuando con la diana en sí o, indirectamente; es decir, interactuando con otra molécula, cofactor, factor o proteína de la cual depende la actividad de la diana.

Como se usa en el presente documento, la expresión “cantidad eficaz” se refiere a una cantidad que es suficiente para lograr el resultado deseado o para tener efecto en una afección indeseada. Por ejemplo, una “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad que es suficiente para lograr el resultado terapéutico deseado o para tener efecto sobre los síntomas no deseados, pero que generalmente es insuficiente para provocar efectos secundarios adversos. La dosis eficaz terapéuticamente específica para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración; la vía de administración; la velocidad de excreción del compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos por los expertos en las técnicas médicas. Por ejemplo, es bueno dentro de la habilidad en la técnica empezar las dosis de un compuesto a niveles menores de los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado e incrementar de forma gradual la dosis hasta lograr el efecto deseado. Si se desea, la dosis diaria eficaz puede dividirse en dosis múltiples para los fines de administración. En consecuencia, las composiciones de dosis única pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para completar la dosis diaria. Las dosis pueden ajustarse por el médico particular en el caso de que aparezca cualquier contraindicación. Las dosis pueden variar y pueden administrarse en una o más dosis de administración diarias durante uno o varios días. Se puede encontrar orientación en la bibliografía para las dosis apropiadas de clases específicas de productos farmacéuticos. En diversos aspectos adicionales, puede administrarse una preparación en una “cantidad profilácticamente eficaz”; lo que es, una cantidad eficaz para prevenir una enfermedad o afección.

Tal como se usa en el presente documento, “kit” significa una colección de al menos dos componentes que constituyen el kit. Juntos, los componentes constituyen una unidad funcional para un propósito dado. Los miembros individuales pueden empaquetarse físicamente juntos o por separado. Por ejemplo, un kit que comprende instrucciones para usar el kit puede o no incluir físicamente las instrucciones con otros componentes miembros individuales. En su lugar, las instrucciones pueden suministrarse como un componente miembro separado, ya sea en forma de papel o en forma electrónica que se puede proporcionar en un dispositivo de lectura legible en un

ordenador descargable desde un sitio web de internet, o en forma de una presentación grabada.

Como se usa en el presente documento, "instrucción o (instrucciones)" significa documentos que describen materiales o metodologías relevantes pertenecientes a un kit. Estos materiales pueden incluir cualquier combinación de los siguientes: información de antecedentes, lista de componentes y su información de disponibilidad (información de compra, etc.), protocolos breves o detallados para usar el kit, resolución de problemas, referencias, soporte técnico y cualquier otro documento relacionado. Las instrucciones pueden suministrarse con el kit como un componente miembro separado, ya sea en forma de papel o en forma electrónica que puede suministrarse en un dispositivo de lectura legible en un ordenador o descargable desde un sitio web de internet o en forma de una presentación grabada. Las instrucciones pueden comprender uno o múltiples documentos y están diseñadas para incluir actualizaciones futuras.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "agente terapéutico" incluye cualquier compuesto o composición de materia biológicamente activa de origen sintético o natural que, cuando se administra a un organismo (un animal humano o no humano), induce un efecto farmacológico, inmunógeno, y/o fisiológico deseado mediante una acción local y/o sistémica. La expresión abarca por tanto aquellos compuestos o sustancias químicas tradicionalmente contemplados como fármacos, vacunas, y sustancias biofarmacéuticas que incluyen moléculas tales como proteínas péptidos, hormonas, ácidos nucleicos, construcciones génicas y similares. Se describen ejemplos de agentes terapéuticos en referencias bibliográficas bien conocidas tales como el Índice Merck (14^a edición), el Physicians' Desk Reference (64^a edición), y The Pharmacological Basis of Therapeutics (12^a edición), e incluyen, aunque no de forma limitativa, medicamentos; vitaminas; suplementos minerales; sustancias usadas para el tratamiento prevención, diagnóstico, cura o mitigación de una enfermedad o dolencia; las sustancias que afectan a la estructura o función del cuerpo, o los profármacos, que se vuelven biológicamente activos o más activos después que se han colocado en un entorno fisiológico. Por ejemplo, la expresión "agente terapéutico" incluye compuestos o composiciones para su uso en todas las áreas terapéuticas principales incluyendo, aunque no de forma limitativa, adyuvantes; compuestos antiinfecciosos tales como antibióticos y agentes antivíricos; analgésicos y combinaciones analgésicas, anoréxicos, agentes antiinflamatorios, antiepilépticos, anestésicos locales y generales, hipnóticos, sedantes, agentes antipsicóticos, agentes neurolépticos, antidepresivos, ansiolíticos, antagonista, agentes bloqueantes de neuronas, agentes anticolinérgicos y colinomiméticos, agentes antimuscarínicos y muscarínicos, antiadrenérgicos, antiarrítmicos, agentes antihipertensivos, hormonas y nutrientes, antiartríticos, agentes antiasmáticos, anticonvulsivos, antihistamínicos, antieméticos, antineoplásicos, antipruríticos, antipiréticos; antiespasmódicos, preparaciones cardiovasculares (que incluyen bloqueantes del canal del calcio, betabloqueantes, beta-agonistas y antiarrítmicos), antihipertensivos, diuréticos, vasodilatadores; estimulantes del sistema nervioso central; preparaciones contra la tos y el frío; descongestivos; agentes de diagnóstico; hormonas; estimulantes del crecimiento óseo e inhibidores de la resorción ósea; inmunosupresores; relajantes musculares; psicoestimulantes; sedantes; tranquilizantes; proteínas, péptidos, y fragmentos de los mismos (de origen natural, sintetizados químicamente o producidos de forma recombinante); y moléculas de ácidos nucleicos (formas poliméricas de dos o más nucleótidos, tanto ribonucleótidos (ARN) o desoxirribonucleótidos (ADN) incluyendo moléculas bicatenarias y monocatenarias, construcciones génicas, vectores de expresión, moléculas de sentido contrario y similares), moléculas pequeñas (por ejemplo, doxorubicina) y otras macromoléculas biológicamente activas tales como, por ejemplo, proteínas y enzimas. El agente puede ser un agente biológicamente activo usado en aplicaciones médicas, incluyendo aplicaciones veterinarias y en agricultura, tales como con plantas, así como otras áreas. La expresión agente terapéutico incluye también sin limitación medicamentos; vitaminas; suplementos minerales; sustancias usadas para el tratamiento prevención, diagnóstico, cura o mitigación de la enfermedad o dolencia; o sustancias que afectan a la estructura o función del cuerpo; o profármacos, que llegan a ser biológicamente activos o más activos después que se han situado en un entorno fisiológico predeterminado.

Tal como se utiliza en el presente documento, se pretende que "CE₅₀", se refiera a la concentración de una sustancia (por ejemplo, un compuesto o un fármaco) que se requiere para un agonismo o activación del 50% de un proceso biológico, o un componente de un proceso, incluyendo una proteína, subunidad, orgánulo, ribonucleoproteína, etc. En un aspecto, una CE₅₀ puede referirse a la concentración de una sustancia que se requiere para un agonismo o activación del 50% *in vivo*, como se define además en otras partes del presente documento. En un aspecto adicional, CE₅₀ se refiere a la concentración de agonista o activador que provoca una respuesta intermedia entre el valor inicial y la máxima respuesta.

Tal como se utiliza en el presente documento, se pretende que "CI₅₀", se refiera a la concentración de una sustancia (por ejemplo, un compuesto o un fármaco) que se requiere para una inhibición del 50% de un proceso biológico, o componente de un proceso, incluyendo una proteína, subunidad, orgánulo, ribonucleoproteína, etc. Por ejemplo, una CI₅₀ puede referirse a la concentración de una sustancia que se requiere para la inhibición del 50% *in vivo* o la inhibición se mide *in vitro*, como se define además en otras partes del presente documento. Como alternativa, La CI₅₀ se refiere a la concentración inhibidora (CI) media máxima (50%) de una sustancia. La inhibición puede medirse en una línea de células tal como células K562, MCF-7, PL-45, PANC-1, PSN-1, HepG2, o A549. En un aspecto adicional adicional, la inhibición se mide en una línea de células, por ejemplo HBK-293 o HeLa, transfectada con una proteína quinasa de mamífero, mutante o natural, por ejemplo, Axl.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" describe un material que no es, biológicamente ni de otro modo,

indeseable, es decir, que no provoca un nivel inaceptable de efectos biológicos no deseados ni interactúa de una forma deletérea.

5 Como se usa en el presente documento, el término “derivado” se refiere a un compuesto que tiene una estructura derivada de la estructura de un compuesto precursor (por ejemplo, un compuesto divulgado en el presente documento) y cuya estructura es suficientemente similar a las desveladas en el presente documento y, basándose en dicha similitud, el experto en la técnica esperaría que muestre actividad y utilidades similares a las de los compuestos reivindicados o que induzca, como un precursor, las mismas o similares actividad y utilidades a las de los compuestos reivindicados. Los derivados ejemplares incluyen sales, ésteres, amidas, sales de ésteres o amidas y N-óxidos de un compuesto precursor.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión “portador farmacéuticamente aceptable” se refiere a soluciones acuosas o no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones, así como a polvos estériles para reconstitución en soluciones o soluciones estériles inyectables justo antes de su uso. Los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos, acuosos o no acuosos, adecuados, incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, etilenglicol y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de la misma, aceites vegetales (tal como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Puede mantenerse una fluidez apropiada, por ejemplo, usando materiales de recubrimiento tales como lecitina, manteniendo el tamaño requerido de partícula en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. Estas composiciones pueden contener también adyuvantes tales como conservantes, agentes de humectación, agentes emulsionantes y agentes de dispersión. Puede asegurarse la prevención de la acción de microorganismos mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos tales como parabeno, clorobutanol, fenol ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. Se puede conseguir absorción prologada de la forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de agentes tales como monoestearato de aluminio y gelatina, que retrasan la absorción. Las formas de depósito inyectables se fabrican formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida, poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Dependiendo de la relación de fármaco con polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación de fármaco. Las formulaciones de depósito inyectables también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales. Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene las bacterias o mediante la incorporación de agentes de esterilización en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su uso. Los portadores inertes adecuados pueden incluir azúcares tales como la lactosa. De forma deseable, al menos el 95 % en peso de las partículas del principio activo tienen un tamaño de partícula eficaz en el intervalo de 0,01 a 10 micrómetros.

40 Un residuo de una especie química, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones finales, se refiere al resto que es el producto resultante de la especie química en un esquema de reacción particular o la posterior formulación o producto químico, con independencia de si el resto se obtuvo realmente de la especie química. Así, un residuo etilenglicol en un poliéster se refiere a una o más unidades $-OCH_2CH_2O-$ en el poliéster, con independencia de si el etilenglicol se ha usado para preparar el poliéster. De forma similar, un residuo de ácido sebácico en un poliéster se refiere a uno o más residuos $-CO(CH_2)_8CO-$ en el poliéster, con independencia de si el residuo se obtiene haciendo reaccionar ácido sebácico o un éster del mismo para obtener el poliéster.

45 Como se usa en el presente documento, el término “sustituido” se contempla para incluir todos los sustituyentes permitidos de los compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permitidos incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y sin ramificar, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de los compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los descritos a continuación. Los sustituyentes permitidos pueden ser uno o más y pueden ser iguales o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de la presente divulgación, los heteroátomos, tales como nitrógeno, pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o sustituyentes de los compuestos orgánicos permitidos descritos en el presente documento que satisfacen las valencias de los heteroátomos. Esta divulgación no pretende estar limitada de ninguna manera por los sustituyentes permitidos de los compuestos orgánicos. Además, las expresiones “sustitución” o “sustituido con” incluyen la condición implícita de que dicha sustitución sea acorde con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no experimenta transformación espontánea tal como reordenamiento, ciclación, eliminación, etc. también se contempla que, en ciertos aspectos, a menos que se indique expresamente lo contrario, los sustituyentes individuales también pueden estar opcionalmente sustituidos (es decir, adicionalmente sustituidos o sin sustituir).

60 Para definir diversos términos, “A¹”, “A²”, “A³” y “A⁴” se usan en el presente documento como símbolos genéricos para representar diversos sustituyentes específicos. Estos símbolos pueden ser cualquier sustituyente, no limitado a los desvelados en el presente documento y, cuando se definen para ser determinados sustituyentes en un caso, pueden, en otro caso, definirse como otros sustituyentes distintos.

65 La expresión “alifático” o “grupo alifático”, tal como se usa en el presente documento, denota un resto hidrocarburo que puede ser de cadena lineal (es decir, sin ramificar), ramificado o cíclico (incluyendo condensado, puenteado y

policíclico espirocondensado) y puede estar completamente saturado o puede contener una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen de 1 a 20 átomos de carbono. Los grupos alifáticos incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alquenilo y alquinilo lineales o ramificados e híbridos de los mismos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

El término “alquilo”, tal como se usa en el presente documento, es un grupo hidrocarburo saturado, ramificado o sin ramificar, de 1 a 24 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, *s*-pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, eicosilo, tetracosilo y similares. El grupo alquilo puede ser ramificado o no ramificado. El grupo alquilo también puede estar sustituido o sin sustituir. Por ejemplo, el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, amino, éter, haluro, hidroxilo, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol, tal como se describen en el presente documento. Un grupo “alquilo inferior” es un grupo alquilo que contiene de uno a seis (por ejemplo, de uno a cuatro) átomos de carbono. El término alquilo también puede ser un alquilo C1, alquilo C1-C2, alquilo C1-C3, alquilo C1-C4, alquilo C1-C5, alquilo C1-C6, alquilo C1-C7, alquilo C1-C8, alquilo C1-C9, alquilo C1-C10 y similares hasta e incluyendo alquilo C1-C24.

Por ejemplo, se puede seleccionar un grupo “alquilo C1-C3” entre metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo y ciclopropilo o entre un subconjunto de los mismos. En determinados aspectos, el grupo “alquilo C1-C3” puede estar opcionalmente sustituido. Como un ejemplo más, se puede seleccionar un grupo “alquilo C1-C4” entre metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo y ciclobutilo o entre un subconjunto de los mismos. En determinados aspectos, el grupo “alquilo C1-C4” puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente. Como un ejemplo más, se puede seleccionar un grupo “alquilo C1-C6” entre metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclobutilo, *n*-pentilo, *i*-pentilo, *s*-pentilo, *t*-pentilo, neopentilo, ciclopentilo, *n*-hexilo, *i*-hexilo, 3-metilpentano, 2,3-dimetilbutano, neohexano y ciclohexano o entre un subconjunto de los mismos. En determinados aspectos, el grupo “alquilo C1-C6” puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente. Como un ejemplo más, se puede seleccionar un grupo “alquilo C1-C8” entre metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclobutilo, *n*-pentilo, *i*-pentilo, *s*-pentilo, *t*-pentilo, neopentilo, ciclopentilo, *n*-hexilo, *i*-hexilo, 3-metilpentano, 2,3-dimetilbutano, neohexano, ciclohexano, heptano, cicloheptano, octano y ciclooctano o entre un subconjunto de los mismos. En determinados aspectos, el grupo “alquilo C1-C8” puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente. Como un ejemplo más, puede seleccionarse un grupo “alquilo C1-C12” entre metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclobutilo, *n*-pentilo, *i*-pentilo, *s*-pentilo, *t*-pentilo, neopentilo, ciclopentilo, *n*-hexilo, *i*-hexilo, 3-metilpentano, 2,3-dimetilbutano, neohexano, ciclohexano, heptano, cicloheptano, octano, ciclooctano, nonano, ciclodecano, undecano, cicloundecano, dodecano y ciclo-dodecano o entre un subconjunto de los mismos. En determinados aspectos, el grupo “alquilo C1-C12” puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente.

A lo largo de toda la memoria descriptiva, la especificación “alquilo” se usa habitualmente para referirse tanto a grupos alquilo sin sustituir como a grupos alquilo sustituidos; sin embargo, los grupos alquilo sustituidos también se mencionan de manera específica en el presente documento identificando el o los sustituyentes específicos en el grupo alquilo. Por ejemplo, la expresión “alquilo halogenado” o “haloalquilo” se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más haluros, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo. El término “polihaloalquilo” se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido independientemente con dos o más haluros, es decir, cada sustituyente haluro no necesita ser el mismo haluro que otro sustituyente haluro, ni las múltiples apariciones de un sustituyente haluro necesitan estar en el mismo carbono. El término “alcoxialquilo” se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más grupos alcoxi, tal como se describe a continuación. El término “aminoalquilo” se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más grupos amino. El término “cianoalquilo” se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más grupos hidroxilo. El término “hidroxialquilo” se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más grupos ciano. Cuando se usa “alquilo” en un caso y un término específico tal como “calquilo” se usa en otro, esto no significa que el término “alquilo” no se refiera también a términos específicos tales como “hidroxialquilo” y similares.

Esta práctica también se usa para otros grupos descritos en el presente documento. Es decir, mientras que un término tal como “cicloalquilo” se refiere a restos cicloalquilo tanto sin sustituir como sustituidos, los restos sustituidos pueden, además, identificarse específicamente en el presente documento; por ejemplo, un cicloalquilo sustituido particular puede denominarse como, por ejemplo, un “alquilcicloalquilo”. De forma similar, un alcoxi sustituido puede denominarse específicamente como, por ejemplo, un “alcoxi halogenado”, un alquenilo sustituido particular puede ser, por ejemplo, un “alquenilalcohol” y similares. De nuevo, la práctica de usar un término general, tal como “cicloalquilo” y un término específico, tal como “alquilcicloalquilo”, no significa que implique que el término general no incluya el término específico.

El término “cicloalquilo”, tal como se usa en el presente documento es un anillo a base de carbono, no aromático, compuesto de al menos tres átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbonilo y similares. El grupo cicloalquilo puede estar sustituido o

sin sustituir. El grupo cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a alquilo, cicloalquilo, alcoxi, amino, éter, haluro, hidroxilo, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol tal como se describen en el presente documento.

- 5 El término "grupo polialquileno" tal como se usa en el presente documento es un grupo que tiene dos o más grupos CH_2 unidos entre sí. El grupo polialquileno puede representarse por la fórmula $-(\text{CH}_2)_a-$, donde "a" es un número entero de 2 a 500.

- 10 Los términos "alcoxi" y "alcoxilo", tal como se usan en el presente documento, se refieren a un grupo alquilo o cicloalquilo unido mediante un enlace de éter; es decir, un grupo "alcoxi" puede definirse como $-\text{OA}^1$ donde A^1 es alquilo o cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente. "Alcoxi" también incluye polímeros de grupos alcoxi como se acaban de describir; es decir, un alcoxi puede ser un poliéter tal como $-\text{OA}^1-\text{OA}^2$ o $-\text{OA}^1-(\text{OA}^2)_a-\text{OA}^3$, donde "a" es un número entero de 1 a 200 y A^1 , A^2 y A^3 son grupos alquilo y/o cicloalquilo.

- 15 El término "alqueno" tal como se usa en el presente documento es un grupo hidrocarburo de desde 2 hasta 24 átomos de carbono con una fórmula estructural que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Se pretende que las estructuras asimétricas tales como $(\text{A}^1\text{A}^2)\text{C}=\text{C}(\text{A}^3\text{A}^4)$ incluyan ambos isómeros *E* y *Z*. Esto puede suponerse en las fórmulas estructurales del presente documento, donde está presente un alqueno asimétrico o puede estar explícitamente indicado mediante el símbolo de enlace $\text{C}=\text{C}$. El grupo alqueno puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol, tal como se describen en el presente documento.

- 25 El término "cicloalqueno", tal como se usa en el presente documento, es un anillo a base de carbono, no aromático, compuesto de al menos tres átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, es decir, $\text{C}=\text{C}$. Los ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen, pero no se limitan a, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, noneno y similares. El grupo cicloalqueno puede estar sustituido o sin sustituir. El grupo cicloalqueno puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol, tal como se describen en el presente documento.

- 30 El término "alquino", tal como se usa en el presente documento, es un grupo hidrocarburo de 2 a 24 átomos de carbono con una fórmula estructural que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El grupo alquino puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol, tal como se describen en el presente documento.

- 35 El término "cicloalquino", tal como se usa en el presente documento, es un anillo a base de carbono, no aromático, compuesto de al menos siete átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquino incluyen, pero no se limitan a, cicloheptino, ciclooctino, ciclónonino y similares. El grupo cicloalquino puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol, tal como se describen en el presente documento.

- 40 La expresión "grupo aromático", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una estructura de anillo que tiene nubes cíclicas de electrones π deslocalizados por encima y por debajo del plano de la molécula, donde las nubes π contienen $(4n+2)$ electrones π . Se encuentra un estudio adicional sobre aromaticidad en Morrison y Boyd, Organic Chemistry, (5ª ed., 1987), capítulo 13, titulado "Aromaticity", páginas 477-497, incorporado en el presente documento por referencia. El término "grupo aromático" incluye los grupos tanto arilo como heteroarilo.

- 45 El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, es un grupo que contiene cualquier grupo aromático a base de carbono incluyendo, pero sin limitarse a, benceno, naftaleno, fenilo, bifenilo, antraceno y similares. El grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir. El grupo arilo puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, heteroarilo, aldehído, $-\text{H}_2$, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol tal como se describen en el presente documento. El término "biarilo" es un tipo específico de grupo arilo y está incluido en la definición de "arilo". Además, el grupo arilo puede ser una única estructura de anillo o comprender múltiples estructuras de anillo que son estructuras tanto condensadas como unidas mediante uno o más grupos de unión tales como un enlace carbono-carbono. Por ejemplo, biarilo se refiere a dos grupos arilo que están unidos mediante una estructura de anillo condensado, como en naftaleno, o que están unidos mediante uno o más enlaces carbono-carbono, como en bifenilo.

- 60 El término "aldehído", tal como se usa en el presente documento, se representa por la fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{H}$. A lo largo de esta memoria descriptiva, "C(O)" es una notación abreviada para un grupo carbonilo, es decir, $\text{C}=\text{O}$.

Los términos “amina” o “amino”, tal como se usan en el presente documento, están representados por la fórmula $-NA^1A^2$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, hidrógeno o grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo, tal como se describen en el presente documento. Un ejemplo específico de amino es $-NH_2$.

El término “alquilamino”, tal como se usa en el presente documento, está representado por las fórmulas $-NH(-alquilo)$ y $-N(-alquilo)_2$, y donde alquilo es tal como se describe en el presente documento. El grupo alquilo puede ser un alquilo C1, alquilo C1-C2, alquilo C1-C3, alquilo C1-C4, alquilo C1-C5, alquilo C1-C6, alquilo C1-C7, alquilo C1-C8, alquilo C1-C9, alquilo C1-C10 y similares, hasta e incluyendo un alquilo C1-C24. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, grupo metilamino, grupo etilamino, grupo propilamino, grupo isopropilamino, grupo butilamino, grupo isobutilamino, grupo (*sec*-butil)amino, grupo (*terc*-butil)amino, grupo pentilamino, grupo isopentilamino, grupo (*terc*-pentil)amino, grupo hexilamino, grupo N-etil-N-metilamino, grupo N-metil-N-propilamino y grupo N-etil-N-propilamino. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo dipropilamino, grupo diisopropilamino, grupo dibutilamino, grupo diisobutilamino, grupo di(*sec*-butil)amino, grupo di(*terc*-butil)amino, grupo dipentilamino, grupo diisopentilamino, grupo di(*terc*-pentil)amino, grupo dihexilamino, grupo N-etil-N-metilamino, grupo N-metil-N-propilamino, grupo N-etil-N-propilamino y similares.

El término “monoalquilamino”, tal como se usa en el presente documento, está representado por la fórmula $-NH(-alquilo)$, donde alquilo es tal como se describe en el presente documento. El grupo alquilo puede ser un alquilo C1, alquilo C1-C2, alquilo C1-C3, alquilo C1-C4, alquilo C1-C5, alquilo C1-C6, alquilo C1-C7, alquilo C1-C8, alquilo C1-C9, alquilo C1-C10 y similares, hasta e incluyendo un alquilo C1-C24. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitarse a, grupo metilamino, grupo etilamino, grupo propilamino, grupo isopropilamino, grupo butilamino, grupo isobutilamino, grupo (*sec*-butil)amino, grupo (*terc*-butil)amino, grupo pentilamino, grupo isopentilamino, grupo (*terc*-pentil)amino, grupo hexilamino y similares.

El término “dialquilamino”, tal como se usa en el presente documento, está representado por la fórmula $-N(-alquilo)_2$, donde alquilo es tal como se describe en el presente documento. El grupo alquilo puede ser un alquilo C1, alquilo C1-C2, alquilo C1-C3, alquilo C1-C4, alquilo C1-C5, alquilo C1-C6, alquilo C1-C7, alquilo C1-C8, alquilo C1-C9, alquilo C1-C10 y similares, hasta e incluyendo un alquilo C1-C24. Se entiende que cada grupo alquilo se puede variar independientemente, por ejemplo, como en los compuestos representativos tales como grupo N-etil-N-metilamino, grupo N-metil-N-propilamino y grupo N-etil-N-propilamino. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitarse a, grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo dipropilamino, grupo diisopropilamino, grupo dibutilamino, grupo diisobutilamino, grupo di(*sec*-butil)amino, grupo di(*terc*-butil)amino, grupo dipentilamino, grupo diisopentilamino, grupo di(*terc*-pentil)amino, grupo dihexilamino, grupo N-etil-N-metilamino, grupo N-metil-N-propilamino, grupo N-etil-N-propilamino y similares.

La expresión “ácido carboxílico”, tal como se usa en el presente documento, está representada por la fórmula $-C(O)OH$.

El término “éster”, tal como se usa en el presente documento, está representado por la fórmula $-OC(O)A^1$ o $-C(O)OA^1$, donde A^1 puede ser grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo, tal como se describen en el presente documento. El término “poliéster”, tal como se usa en el presente documento, está representado por la fórmula $-(A^1O(O)C-A^2-C(O)O)_a-$ o $-(A^1O(O)C-A^2-OC(O))_a-$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo descrito en el presente documento y “a” es un número entero de 1 a 500.

“Poliéster” es como el término usado para describir un grupo que está producido por la reacción entre un compuesto que tiene al menos dos grupos ácido carboxílico con un compuesto que tiene al menos dos grupos hidroxilo.

El término “éter”, tal como se usa en el presente documento, está representado por la fórmula A^1OA^2 , donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo descritos en el presente documento. El término “poliéter”, tal como se usa en el presente documento está representado por la fórmula $-(A^1O-A^2O)_a-$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo descrito en el presente documento y “a” es un número entero de 1 a 500. Los ejemplos de grupos poliéter incluyen óxido de polietileno, óxido de polipropileno y óxido de polibutileno.

Los términos “halo”, “halógeno” o “haluro”, tal como se usan en el presente documento, pueden usarse de manera intercambiable y se refieren a F, Cl, Br o I.

Los términos “pseudohaluro”, “pseudohalógeno” o “pseudohalo”, tal como se usan en el presente documento, pueden usarse de manera intercambiable y se refieren a grupos funcionales que se comportan sustancialmente igual que los haluros. Dichos grupos funcionales incluyen, a modo de ejemplo, grupos ciano, tiocianato, azido, trifluorometilo, trifluorometoxi, perfluoroalquilo y perfluoroalcoxi.

El término “heteroalquilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo que contiene al

menos un heteroátomo. Los heteroátomos adecuados incluyen, pero no se limitan a O, N, Si, P y S, donde los átomos de nitrógeno, fósforo y azufre opcionalmente están oxidados y el heteroátomo nitrógeno opcionalmente está cuaternizado. Los heteroalquilos pueden estar sustituidos como se define anteriormente para los grupos alquilo.

- 5 El término “heteroarilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo aromático que tiene al menos un heteroátomo incorporado dentro del anillo del grupo aromático. Los ejemplos de heteroátomos incluyen, pero sin limitarse a, nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo, donde los N-óxidos, óxidos de azufre y dióxidos son sustituciones de heteroátomo permisibles. El grupo heteroarilo puede estar sustituido o sin sustituir y el grupo heteroarilo puede ser un anillo aromático monocíclico, bicíclico o multicíclico. El grupo heteroarilo puede estar sustituido con uno o más grupos incluyendo, pero sin limitarse a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, amino, éter, haluro, hidroxilo, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol tal como se describen en el presente documento. Se entiende que un grupo heteroarilo puede estar unido a través tanto de un heteroátomo en el anillo, cuando sea químicamente posible, como de uno de los carbonos que comprende el anillo heteroarilo.
- 10
- 15 Se conocen en la técnica una diversidad de grupos heteroarilo e incluye, sin limitación, anillos que contienen oxígeno, anillos que contienen nitrógeno, anillos que contienen azufre, anillos que contienen heteroátomos mezclados, anillos que contienen heteroátomos condensados y combinaciones de los mismos. Ejemplos no limitantes de anillos heteroarilo incluyen anillos furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, azepinilo, triazinilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, oxepinilo, tiepinilo, diazepinilo, benzofuranilo, tionafteno, indolilo, benzazolilo, piranopirrolilo, isoindazolilo, indoxazinilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzodiazolilo, naftiridinilo, benzotienilo, piridopiridinilo, acridinilo, carbazolilo y purinilo.
- 20

La expresión “heteroarilo monocíclico”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico que es aromático y en el que al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo. Los grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero sin limitarse a, los siguientes grupos ejemplares: piridina, pirimidina, furano, tiofeno, pirrol, isoxazol, isotiazol, pirazol, oxazol, tiazol, imidazol, oxadiazol, incluyendo, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol y 1,3,4-tiadiazol, incluyendo, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol y 1,3,4-tiadiazol, triazol, incluyendo, 1,2,3-triazol, 1,3,4-triazol, tetrazol, incluyendo 1,2,3,4-tetrazol y 1,2,4,5-tetrazol, piridazina, pirazina, triazina, incluyendo 1,2,4-triazina y 1,3,5-triazina, tetrazina, incluyendo 1,2,4,5-tetrazina y similares. Los grupos heteroarilo monocíclicos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química estándar.

25

30

El término “heteroarilo bicíclico”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo que comprende un sistema de anillo bicíclico en el que al menos uno de los dos anillos es aromático y al menos uno de los dos anillos contiene un heteroátomo. Heteroarilo bicíclico abarca sistemas de anillo donde un anillo aromático está condensado con otro anillo aromático o donde un anillo aromático está condensado con un anillo no aromático. Heteroarilo bicíclico abarca sistemas de anillo donde un anillo benceno está condensado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, o 3 heteroátomos en el anillo o donde un anillo piridina está condensado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, sin limitación, indolilo, isoindolilo, indolilo, indolinilo, indolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, bexotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazinilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolizilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolizínilo, quinoxalilo, naftiridinilo y pteridilo. Los heteroarilos bicíclicos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química estándar.

35

40

El término “heterocicloalquilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo alifático, parcialmente insaturado o completamente saturado, de 3 a 14 miembros en el anillo, que incluye anillos sencillos de 3 a 8 átomos y sistemas de anillo bi y tricíclicos donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo está sustituido con un heteroátomo tal como, pero sin limitarse a, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo. Un heterocicloalquilo puede incluir de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, donde un heteroátomo hidrógeno y azufre opcionalmente puede oxidarse y un heteroátomo nitrógeno opcionalmente puede sustituirse. Los grupos heterocicloalquilo representativos incluyen, pero no se limitan, a los siguientes grupos ejemplares: pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo y tetrahidrofurilo. El término grupo heterocicloalquilo un heterocicloalquilo C2, heterocicloalquilo C2-C3, heterocicloalquilo C2-C4, heterocicloalquilo C2-C5, heterocicloalquilo C2-C6, heterocicloalquilo C2-C7, heterocicloalquilo C2-C8, heterocicloalquilo C2-C9, heterocicloalquilo C2-C10, heterocicloalquilo C2-C11 y similares hasta e incluyendo un heterocicloalquilo C2-C14. Por ejemplo, un heterocicloalquilo C2 comprende un grupo que tiene dos átomos de carbono y al menos un heteroátomo, incluyendo, pero sin limitarse a, aziridinilo, diazetidinilo, oxiranilo, tiiranilo y similares. Como alternativa, por ejemplo, un heterocicloalquilo C5 comprende un grupo que tiene cinco átomos de carbono y al menos un heteroátomo, incluyendo, pero sin limitarse a, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, diazepanilo y similares. Se entiende que un grupo heterocicloalquilo puede estar unido o a través de un heteroátomo en el anillo, cuando sea químicamente posible o de uno de los carbonos que comprende el anillo heterocicloalquilo. El grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido o sin sustituir. El grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido con uno o más grupos incluyendo, pero sin limitarse a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, amino, éter, haluro, hidroxilo, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol, tal como se describen en el presente documento.

45

50

55

60

65

El término “hidroxilo” o “hidroxilo”, tal como se usa en el presente documento, se puede usar de manera

intercambiable y se refiere a un grupo representado por la fórmula -OH.

El término "cetona", tal como se usa en el presente documento, se representa por la fórmula $A^1C(O)A^2$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo, tal como se describen en el presente documento.

El término "azida" o "azido", tal como se usa en el presente documento, se puede usar de manera intercambiable y se refiere a un grupo representado por la fórmula $-N_3$.

El término "nitro", tal como se usa en el presente documento, se representa por la fórmula $-NO_2$.

El término "nitrilo" o "ciano", tal como se usa en el presente documento, se puede usar de manera intercambiable y se refiere a un grupo representado por la fórmula $-CN$.

El término "sililo", tal como se usa en el presente documento, se representa por la fórmula $-SiA^1A^2A^3$, donde A^1 , A^2 y A^3 pueden ser, independientemente, hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo, tal como se describen en el presente documento.

El término "sulfo-oxo", tal como se usa en el presente documento, se representa por las fórmulas $-S(O)A^1$, $-S(O)_2A^1$, $-OS(O)_2A^1$ o $-OS(O)_2OA^1$, donde A^1 puede ser hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo tal como se describen en el presente documento. A lo largo de esta memoria descriptiva, "S(O)" es una notación abreviada para $S=O$. El término "sulfonilo" se usa en el presente documento para referirse al grupo sulfo-oxo representado por la fórmula $-S(O)_2A^1$, donde A^1 puede ser hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo, tal como se describen en el presente documento. El término "sulfona", tal como se usa en el presente documento, se representa por la fórmula $A^1S(O)_2A^2$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo, tal como se describen en el presente documento. El término "sulfóxido", tal como se usa en el presente documento, se representa por la fórmula $A^1S(O)A^2$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo, tal como se describen en el presente documento.

El término "tio", tal como se usa en el presente documento, se representa por la fórmula $-SH$.

"R¹", "R²", "R³", "Rⁿ", donde n es un número entero, tal como se usan en el presente documento pueden, independientemente, poseer uno o más de los grupos enumerados anteriormente. Por ejemplo, si R¹ es un grupo alquilo de cadena lineal, uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo opcionalmente puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo un haluro y similares. Dependiendo de los grupos que se seleccionan, un primer grupo puede incorporarse dentro del segundo grupo o, como alternativa, el primer grupo puede ser colgante (es decir unido) al segundo grupo. Por ejemplo, con la frase "un grupo alquilo que comprende un grupo amino", el grupo amino puede estar incorporado dentro de la cadena principal del grupo alquilo. Como alternativa, el grupo amino puede estar unido a la cadena principal del grupo alquilo. La naturaleza del o de los grupos que se seleccionan determinará si el primer grupo está incluido o unido al segundo grupo.

Tal como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado se sustituyen con un sustituyente adecuado. A menos que se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo y, cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferentemente aquellas que tienen como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. También se contempla que, en ciertos aspectos, a menos que se indique expresamente lo contrario, los sustituyentes individuales pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente (es decir, adicionalmente sustituidos o sin sustituir).

El término "estable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no están sustancialmente alterados cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, en ciertos aspectos, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos divulgados en el presente documento.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^o$; $-(CH_2)_{0-4}OR^o$; $-O(CH_2)_{0-4}R^o$; $-O-(CH_2)_{0-4}(O)OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^o)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede estar sustituido con R^o ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede estar sustituido con R^o ; $-CH=CHPh$, que puede estar sustituido con R^o ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridilo, que puede estar sustituido con R^o ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)R^o$; $-N(R^o)C(S)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)NR^o_2$; $-N(R^o)C(S)NR^o_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)OR^o$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)R^o$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o_2$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^o$; $-C(S)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^o_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^o$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^o$,

5 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{O}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{O}^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-6} \text{ lineal o ramificado})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ o $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-4} \text{ lineal o ramificado})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, donde cada R° puede estar sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2-$ (anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros) o un anillo de 5 a 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R° , tomadas junto con su o sus átomos intervinientes, forman un anillo de 3 a 12 miembros, mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o arilo, que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, que puede estar sustituido como se define a continuación.

15 Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado tomando dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos intervinientes), son independientemente halógeno, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\circ$, $-(\text{haloR}^\circ)$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-\text{O}(\text{haloR}^\circ)$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\circ_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^\circ_3$, $-\text{OSiR}^\circ_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$, $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-4} \text{ lineal o ramificado})\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ o $-\text{SSR}^\circ$ donde cada R° está sin sustituir o cuando está precedido por "halo" está sustituido solamente con uno o más halógenos y se selecciona independientemente entre alifático C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ o un anillo de 5 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo, que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen $=\text{O}$ y $=\text{S}$.

25 Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NNR}^\circ_2$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^\circ$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $=\text{NR}^\circ$, $=\text{NOR}^\circ$, $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^\circ_2))_{2-3}\text{O}-$ o $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^\circ_2))_{2-3}\text{S}-$, donde cada aparición independiente de R° se selecciona de entre hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación o un anillo de 5 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos adyacentes sustituidos de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^\circ_2))_{2-3}\text{O}-$, donde cada aparición independiente de R° se selecciona de entre hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo de 5 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

35 Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R° incluyen halógeno, $-\text{R}^\circ$, $-(\text{haloR}^\circ)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\circ$, $-\text{O}(\text{haloR}^\circ)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\circ$, $-\text{NR}^\circ_2$ o $-\text{NO}_2$, donde cada R° está sin sustituir o cuando está precedido por "halo" está sustituido solamente con uno o más halógenos y es independientemente alifático C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ o un anillo de 5 a 6 miembros, saturado, parcialmente saturado o arilo que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

40 Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-\text{R}^\dagger$, $-\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$ o $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$; donde cada R^\dagger es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, $-\text{OPh}$ sin sustituir o un anillo de 5 a 6 miembros saturado, parcialmente saturado o arilo que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R^\dagger , tomadas junto con su átomo o átomos intervinientes, forman un anillo de 3 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo, mono o bicíclico, que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

50 Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^\dagger son independientemente halógeno, $-\text{R}^\circ$, $-(\text{haloR}^\circ)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\circ$, $-\text{O}(\text{haloR}^\circ)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\circ$, $-\text{NR}^\circ_2$ o $-\text{NO}_2$, donde cada R° está sin sustituir o cuando está precedido por "halo" está sustituido solamente con uno o más halógenos y es independientemente alifático C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ o un anillo de 5 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

55 La expresión "grupo saliente" se refiere a un átomo (o un grupo de átomos) con habilidad de captación de electrones que puede desplazarse como una especie estable llevándose consigo los electrones unidos. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen haluros - incluyendo cloro, bromo y yodo - y pseudohaluros (ésteres de sulfonato) - incluyendo triflato, mesilato, tosilato y brosilato. También se contempla que un resto hidroxilo puede convertirse en un grupo saliente mediante reacción de Mitsunobu.

60 La expresión "grupo protector" significa un grupo que protege a uno o más grupos funcionales de un compuesto dando lugar a un derivado protegido del compuesto específico. Los grupos funcionales que pueden ser protegidos incluyen, a modo de ejemplo, grupos amino, grupos hidroxilo y similares. Los grupos protectores son bien conocidos por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999 y referencias citadas en tal documento.

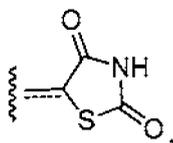
La expresión “grupo protector de amino” significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones indeseadas en un grupo amino e incluye, pero no se limita a, *tert*-butoxicarbonilo (BOC), tritilo (Tr), benziloxycarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), formilo, trimetilsililo (TMS), *tert*-butildimetilsililo (TBS), bencilo, *p*-metoxibencilo, *p*-fluorobencilo, *p*-clorobencilo, *p*-bromobencilo, difenilmetilo naftilmetilo y similares.

La expresión “grupo protector de hidroxilo” significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones indeseables en un grupo hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a, grupos sililo incluyendo grupos trialkilsililo (1-6C), tales como trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), *tert*-butildimetilsililo (TBS) y similares; ésteres (grupos acilo) incluyendo grupos alcanilo (1-6C), tales como formilo, acetilo y similares; grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), difenilmetilo (bencidrilo, DPM) y similares.

Las expresiones “grupo hidrolizable” y “resto hidrolizable” se refieren a un grupo funcional capaz de experimentar hidrólisis, por ejemplo, en condiciones básicas o ácidas. Los ejemplos de residuos hidrolizables incluyen, sin limitación, haluros ácidos, ácidos carboxílicos activados y diversos grupos protectores conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, “Protective Groups in Organic Synthesis”, T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

La expresión “residuo orgánico” define un residuo que contiene carbono, es decir, un residuo que comprende al menos un átomo de carbono e incluye pero no se limita a los grupos, residuos o radicales que contienen carbono definidos anteriormente en el presente documento. Los residuos orgánicos pueden contener diversos heteroátomos o estar unidos a otra molécula a través de un heteroátomo, incluyendo oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o similares. Los ejemplos de residuos orgánicos incluyen pero no se limitan a, alquilo o alquilo sustituido alcoxi o alcoxi sustituido, amino mono o disustituido, grupos amida, etc. Los residuos orgánicos preferentemente pueden comprender de 1 a 18 átomos de carbono, de 1 a 15 átomos de carbono, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. En un aspecto adicional, un residuo orgánico puede comprender de 2 a 18 átomos de carbono, de 2 a 15 átomos de carbono, de 2 a 12 átomos de carbono, de 2 a 8 átomos de carbono, de 2 a 4 átomos de carbono o de 2 a 4 átomos de carbono.

Un sinónimo muy cercano al término “residuo” es el término “radical”, el cual, tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones finales, se refiere a un fragmento, grupo o subestructura de una molécula descrita en el presente documento, independientemente de cómo se prepara la molécula. Por ejemplo, un radical 2,4-tiazolidindiona en un compuesto particular tiene la estructura:



independientemente de si la tiazolidindiona se usa para preparar el compuesto. En algunas realizaciones el radical (por ejemplo un alquilo) puede modificarse adicionalmente (es decir, alquilo sustituido) uniéndolo a uno o más “radicales sustituyentes”. El número de átomos en un radical dado no es crítico para la presente invención a menos que se indique lo contrario en otra parte del presente documento.

“Radicales orgánicos”, tal como la expresión se define y se usa en el presente documento, contiene uno o más átomos de carbono. Un radical orgánicos puede tener, por ejemplo, de 1 a 26 átomos de carbono, de 1 a 18 átomos de carbono, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. En un aspecto adicional, un radical orgánico puede tener de 2 a 26 átomos de carbono, de 2 a 18 átomos de carbono, de 2 a 12 átomos de carbono, de 2 a 8 átomos de carbono, de 2 a 6 átomos de carbono o de 2 a 4 átomos de carbono. Los radicales orgánicos a menudo tienen enlace de hidrógeno a al menos algunos de los átomos de carbono del radical orgánico. Un ejemplo, de un radical orgánico que comprende átomos no inorgánicos es un radical 5, 6, 7, 8-tetrahidro-2-naftilo. En algunas realizaciones, un radical orgánico puede contener de 1 a 10 heteroátomos unidos al mismo o en el mismo, incluyendo halógenos, oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo y similares. Los ejemplos de radicales orgánicos incluyen, pero no se limitan a, un alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino monosustituido, amino disustituido, aciloxi, ciano, carboxi, carboalquilo, alquilcarboxamida, alquilcarboxamida sustituida, dialquilcarboxamida, dialquilcarboxamida sustituida, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, tioalquilo, tiohaloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterocíclico o radicales heterocíclicos sustituidos, donde los términos se definen en otra parte del presente documento. Unos pocos ejemplos no limitantes de radicales orgánicos que incluyen heteroátomos incluyen radicales alcoxi, radicales trifluorometoxi radicales acetoxi, radicales dimetilamino y similares.

“Radicales inorgánicos”, tal como la expresión se define y se usa en el presente documento, no contiene átomos de carbono y comprende por lo tanto solamente átomos distintos de carbono. Los radicales inorgánicos comprenden

combinaciones unidad de átomos seleccionados entre hidrógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo azufre y selenio y halógenos tales como flúor, cloro, bromo y yodo, que pueden estar presentes de forma individual o unirse juntos en sus combinaciones químicas estables. Los radicales inorgánicos tienen 10 o menos, o preferentemente de uno a seis o de uno a cuatro átomos inorgánicos, tal como se han enumerado anteriormente, unidos juntos. Los ejemplos de radicales inorgánicos incluyen, pero no se limitan a, amino, hidroxilo, halógenos, nitro, tiol, sulfato, fosfato y similares, comúnmente llamados radicales inorgánicos. Los radicales inorgánicos no se enlazan con los elementos metálicos de la tabla periódica (tales como los metales alcalinos, metales alcalinotérreos, metales de transición, metales lantánidos o metales actínidos), aunque dichos iones metálicos pueden, algunas veces, servir como un catión farmacéuticamente aceptable para radicales inorgánicos aniónicos tales como un sulfato, fosfato o radicales inorgánicos aniónicos similares. Los radicales inorgánicos no comprenden elementos metaloides tales como boro, aluminio, galio, germanio, arsénico, estaño, plomo o telurio, o los elementos gases nobles, a menos que se indique específicamente lo contrario en cualquier otra parte del presente documento.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más dobles enlaces y, por lo tanto, potencialmente dar lugar a isómeros *cis/trans* (E/Z), así como a otros isómeros conformacionales. A menos que se indique lo contrario, la invención incluye todos los posibles isómeros, así como mezclas de dichos isómeros.

A menos que se especifique lo contrario, una fórmula con enlaces químicos que se muestra solamente como líneas sólidas y no como cuñas o líneas punteadas, contempla cada isómero posible, por ejemplo, cada enantiómero y diastereómero y una mezcla de isómeros, tal como una mezcla racémica o escalémica. Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno más centros asimétricos y, por lo tanto, potencialmente dar lugar a diastereómeros e isómeros ópticos. A menos que se indique lo contrario, la presente invención incluye todos dichos posibles diastereómeros así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los isómeros geométricos posibles y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las mezclas de estereoisómeros, así como los estereoisómeros específicos aislados, están incluidos. Durante el curso de los procedimientos sintéticos usados para preparar dichos compuestos, o en el uso de procedimientos de racemización o epimerización conocidos por los expertos en la técnica, los productos de dichos procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.

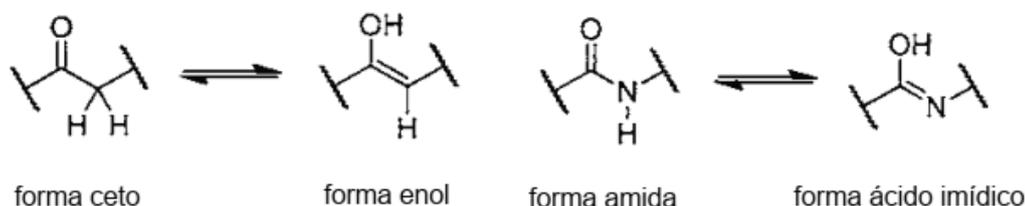
Muchos compuestos orgánicos pueden existir en formas ópticamente activas que tienen la habilidad de rotar el plano de la luz polarizada en el plano. Para describir un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L o R y S para indicar la configuración absoluta de la molécula sobre de su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto. Por ejemplo, un compuesto con el prefijo (-) o l significa que el compuesto es levógiro, o un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos compuestos, denominados estereoisómeros, son idénticos salvo porque no son imágenes especulares superponibles entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse un enantiómero y una mezcla de dichos isómeros a menudo se denomina mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica. Muchos de los compuestos descritos en el presente documento pueden tener uno más centros quirales y por lo tanto pueden existir en diferentes formas enantioméricas. Si se desea, un carbono quiral puede designarse con un asterisco (*). Cuando se representan los enlaces al carbono quiral como líneas rectas en las fórmulas divulgadas, se entiende que ambas configuraciones (R) y (S) del carbono quiral y por lo tanto, ambos enantiómeros y sus mezclas, están comprendidos en la fórmula. Como se usa en la técnica, cuando se desea especificar la configuración absoluta sobre el carbono quiral, uno de los enlaces al carbono quiral puede representarse como una cuña (enlaces a los átomos por encima del plano) y el otro puede representarse como una serie o cuña de líneas cortas paralelas (enlaces a los átomos por debajo del plano). Puede usarse el sistema Cahn-Ingold-Prelog para asignar la configuración (R) o (S) al carbono quiral.

Los compuestos descritos en el presente documento comprenden átomos tanto en su abundancia isotópica natural como en abundancia no natural. Los compuestos divulgados pueden ser compuestos marcados isotópicamente o sustituidos isotópicamente idénticos a los descritos, salvo por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferentes a la masa atómica o el número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos comprenden además profármacos de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o dichos profármacos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, por ejemplo en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de tejido de sustrato y/o fármaco. Se prefieren en particular isótopos tritados, es decir, ^3H y carbono 14, es decir ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos y, por consiguiente, se pueden preferir en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención y los profármacos de los mismos en general pueden prepararse llevando a cabo los procedimientos siguientes, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo marcado no isotópicamente.

Los compuestos descritos en la invención pueden estar presentes en forma de solvato. En algunos casos, el disolvente usado para preparar el solvato es una solución acuosa y entonces el solvato a menudo se denomina hidrato. Los compuestos pueden estar presentes en forma de hidrato, el cual se puede obtener, por ejemplo, mediante cristalización a partir de un disolvente o a partir de una solución acuosa. En asociación con esto, se pueden combinar una, dos, tres o cualquier número arbitrario de moléculas de disolvente o agua con los compuestos de acuerdo con la invención para formar solvatos e hidratos. A menos que se indique lo contrario, la invención incluye todos estos posibles solvatos.

El término "cocrystal" significa una asociación física de dos o más moléculas que deben su estabilidad a interacción no covalente. Uno o más componentes de este complejo molecular proporciona un marco estable en la red cristalina. En ciertos casos, las moléculas huésped se incorporan a la red cristalina en forma de hidratos o solvatos, véase, por ejemplo, "Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?" Almarasson, O., *et. al.*, The Royal Society of Chemistry, 1889-1896, 2004. Los ejemplos de cocrystal incluyen ácido p-toluenosulfónico y ácido bencenosulfónico.

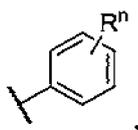
Se apreciará también que ciertos compuestos descritos en el presente documento pueden estar presentes como un equilibrio de tautómeros. Por ejemplo, las cetonas con un α -hidrógeno pueden existir en un equilibrio de la forma ceto y la forma enol.



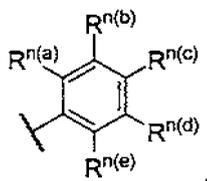
Igualmente, pueden existir amidas con un N-hidrógeno en un equilibrio de la forma amida y la forma de ácido imídico. A menos que se indique lo contrario, la invención incluye todos los tautómeros posibles.

Se sabe que las sustancias químicas forman sólidos que están presentes en diferentes estados de orden que se denominan formas polimórficas o modificaciones. Las distintas modificaciones de una sustancia polimórfica pueden diferir mucho en sus propiedades físicas. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar presentes en distintas formas polimórficas, siendo posible que modificaciones particulares sean metaestables. A menos que se indique lo contrario, la invención incluye todas las formas polimórficas posibles.

En algunos aspectos, una estructura de un compuesto puede representarse por una fórmula:



que se entiende que es equivalente a la fórmula:



donde n es habitualmente un número entero. Es decir, R^n se entiende que representa cinco sustituyentes independientes, $R^{n(a)}$, $R^{n(b)}$, $R^{n(c)}$, $R^{n(d)}$, $R^{n(e)}$. Por "sustituyentes independientes", se refiere a que cada sustituyente R se puede definir independientemente. Por ejemplo, si en una ocasión $R^{n(a)}$ es halógeno, después $R^{n(b)}$ no es necesariamente halógeno en esa ocasión.

Ciertos materiales, compuestos, composiciones y componentes divulgados en el presente documento se pueden obtener en el comercio o sintetizar fácilmente usando técnicas habitualmente conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de los compuestos y composiciones divulgados o están disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Acros Organics (Morris Plains, N. J.), Fisher Scientific (Pittsburgh, Pa.) o Sigma (St. Louis, Mo.) o

se preparan por métodos conocidos por los expertos en la técnica siguiendo procedimientos establecidos en referencias tales como Fieser y Fieser's Regent's for Organic Synthesis, volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, volúmenes 1-5 y Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, volúmenes 1-40 (John Wiley y Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley y Sons, 4ª edición) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

A menos que se indique expresamente de otro modo, no se pretende de ninguna manera que cualquier método divulgado expuesto en el presente documento se interprete como que necesita que sus etapas se realicen en un orden específico. En consecuencia, cuando un método divulgado no enumera realmente un orden a seguir en sus etapas o no se indica específicamente de otro modo en las descripciones que las etapas se deben limitar a un orden específico, no se pretende de ningún modo inferir un orden. Esto es válido para cualquier base de interpretación no expresa, incluyendo: cuestiones de lógica con respecto a la disposición de las etapas o flujo operativo; significado simple derivado de organización gramatical o puntuación y el número o la clase de realizaciones descritas en la especificación.

Se divulgan componentes que son usados para preparar las composiciones de la invención así como las composiciones en sí mismas para ser usadas con los métodos divulgados en el presente documento. Estos y otros materiales se divulgan en el presente documento y se entiende que cuando se divulgan combinaciones, subconjuntos, interacciones, grupos, etc. de estos materiales, si bien las referencias específicas de cada una de las diversas combinaciones individuales y colectivas y la permutación de estos compuestos no se pueden divulgar explícitamente, cada uno está específicamente contemplado y descrito en el presente documento. Por ejemplo, si un compuesto particular se divulga y se analiza y se analizan diversas modificaciones que pueden hacerse a diversas moléculas, incluyendo los compuestos, se contemplan específicamente cada una y todas las combinaciones y permutaciones del compuesto y las modificaciones que son posibles a menos que se indique específicamente lo contrario. Así, si se divulga una clase de moléculas A, B, y C así como una clase de moléculas D, E, y F y se divulga un ejemplo de una molécula combinada, A-D, entonces, incluso si cada una no se enumera de manera individual, cada una se contempla individual y colectivamente y las combinaciones significativas A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E, y C-F se consideran divulgadas. Igualmente, cualquier subconjunto o combinación de estos se divulga también. así, por ejemplo, el subgrupo de A-E, B-F y C-E podría considerarse divulgado. Este concepto se aplica a todos los aspectos de esta solicitud incluyendo, pero no limitándose a, etapas en métodos de fabricación usando las composiciones de la invención. Así, si hay una diversidad de etapas adicionales que pueden realizarse, se entiende que cada una de estas etapas adicionales puede realizarse con cualquier realización o combinación de realizaciones específica de los métodos divulgados.

Se entiende que las composiciones divulgadas en el presente documento tienen ciertas funciones. En el presente documento se divulgan ciertos requisitos estructurales para llevar a cabo las funciones divulgadas y se entiende que hay una diversidad de estructuras que pueden realizar la misma función que están relacionadas con las estructuras divulgadas y que estas estructuras normalmente conseguirán el mismo resultado.

40 B. COMPUESTOS

En un aspecto, los compuestos son útiles como inhibidores de las proteína quinasa. En otro aspecto adicional, el compuesto presenta inhibición de una proteína quinasa seleccionada entre las quinasa I del oncogén c-abl, quinasa I del oncogén c-abl (forma T315I) receptor de la tirosina quinasa ALK, aurora quinasa A, receptor de la tirosina quinasa AXL, quinasa 1 dependiente de ciclina, quinasa 2 dependiente de ciclina, proteína serina/treonina quinasa Chk1, quinasa del receptor I del factor estimulador de colonias de macrófagos, quinasa del receptor I de efrina de tipo A, proteína tirosina quinasa Fer, proteína tirosina quinasa Fes/Fps, receptor I del factor de crecimiento de fibroblastos, proteína tirosina quinasa Fgr, receptor I del factor de crecimiento análogo a insulina, receptor de la proteína quinasa estimuladora de macrófagos, receptor de la proteína tirosina quinasa del protooncogén Ret, proteína tirosina quinasa del protooncogén ROS proteína tirosina quinasa del protooncogén Src, proteína tirosina quinasa del protooncogén Yes, proteína tirosina quinasa 2 beta de PTK2B, proteína serina/treonina quinasa MST4, proteína serina/treonina quinasa PAK 4, proteína tirosina quinasa JAK1, proteína tirosina quinasa JAK2, proteína tirosina quinasa JAK3, proteína tirosina quinasa Lck, proteína tirosina quinasa Lyn, proteína tirosina quinasa Mer, proteína tirosina quinasa SYK, receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular, y receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular. En un aspecto adicional adicional, el compuesto presenta inhibición del receptor de la tirosina quinasa Axl ("Axl"),

En un aspecto adicional, la invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de la ruta PI3K/Akt. En un aspecto adicional adicional, el compuesto presenta inhibición de la fosforilación de Akt en una célula.

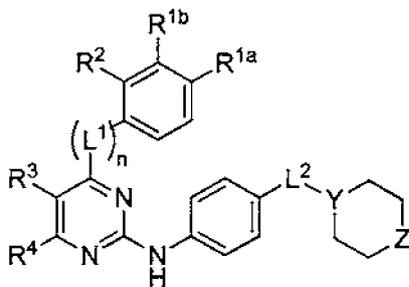
En un aspecto, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos de proliferaciones celulares sin controlar. En un aspecto adicional, el trastorno de la proliferación celular sin controlar es un cáncer o un tumor. En otro aspecto adicional, el trastorno de la proliferación celular sin controlar está asociado con una disfunción en la ruta PI3K/Akt y otras enfermedades en las que está implicada una disfunción de Axl, como se describe adicionalmente en el presente documento.

Se contempla que cada derivado divulgado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente. También se contempla que uno o más derivados cualesquiera pueden omitirse opcionalmente de la invención. Se entiende que un compuesto de la invención se puede proporcionar por los métodos divulgados. También se entiende que los compuestos de la invención pueden emplearse en los métodos divulgados de uso.

5

1. ESTRUCTURA

En un aspecto, la invención se refiere a compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:



10

donde L^1 se selecciona de entre O y NR^5 , donde n es 0 o 1; donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde L^2 se selecciona de entre CH_2 y NCH_3 , con la condición de que L^2 es CH_2 cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre NR^6 y CH_2 ; donde R^6 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3 ; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO_2CH_3 , alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, y $NH(C-O)R^7$; donde R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R^2 es SO_2R^8 ; donde R^8 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6, y $NR^{10}R^{11}$; donde R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde R^{11} , cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R^{10} y R^{11} están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde R^3 es halógeno y donde R^4 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar^1 , alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar^1 o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamina C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamina C1-C3; donde R^{12} se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6; o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

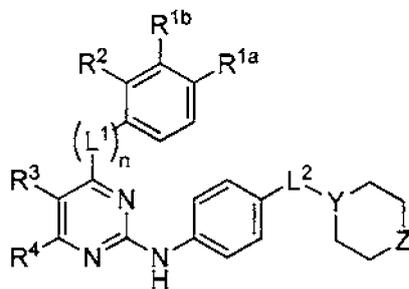
15

20

25

30

En diversos aspectos, la invención se refiere a compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:



35

donde L^1 se selecciona de entre O y NR^5 , donde n es 0 o 1; donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde L^2 se selecciona de entre CH_2 y NCH_3 , con la condición de que L^2 es CH_2 cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre NR^6 y CH_2 ; donde R^6 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3 ; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO_2CH_3 , alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y $NH(C=O)R^7$; donde R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R^2 es SO_2R^8 ; donde R^8 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6, y $NR^{10}R^{11}$; donde R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde R^{11} , cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R^{10} y R^{11} están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde R^3 es halógeno y donde R^4 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno,

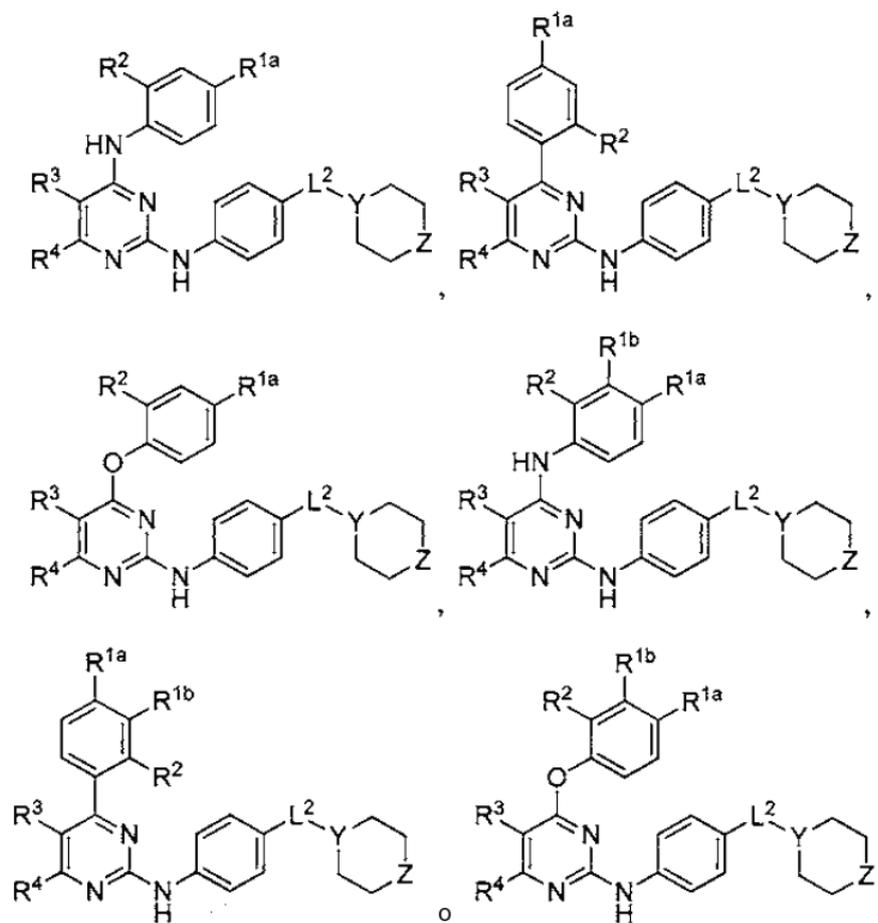
40

45

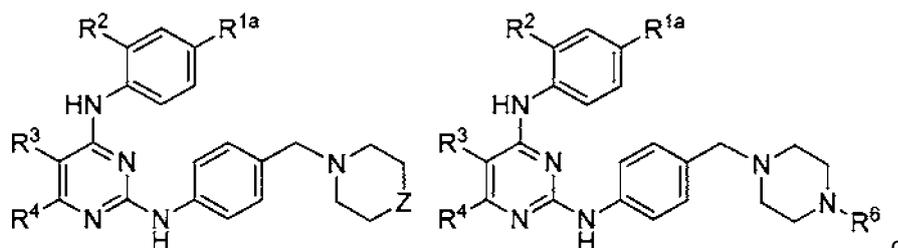
Ar¹, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar¹ o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R¹² se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6; o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

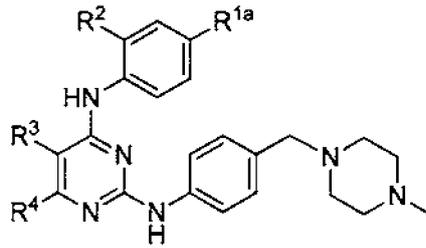
10 En un aspecto, n es 0 o 1. En un aspecto adicional, n es 0. En un aspecto adicional, n es 1.

En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

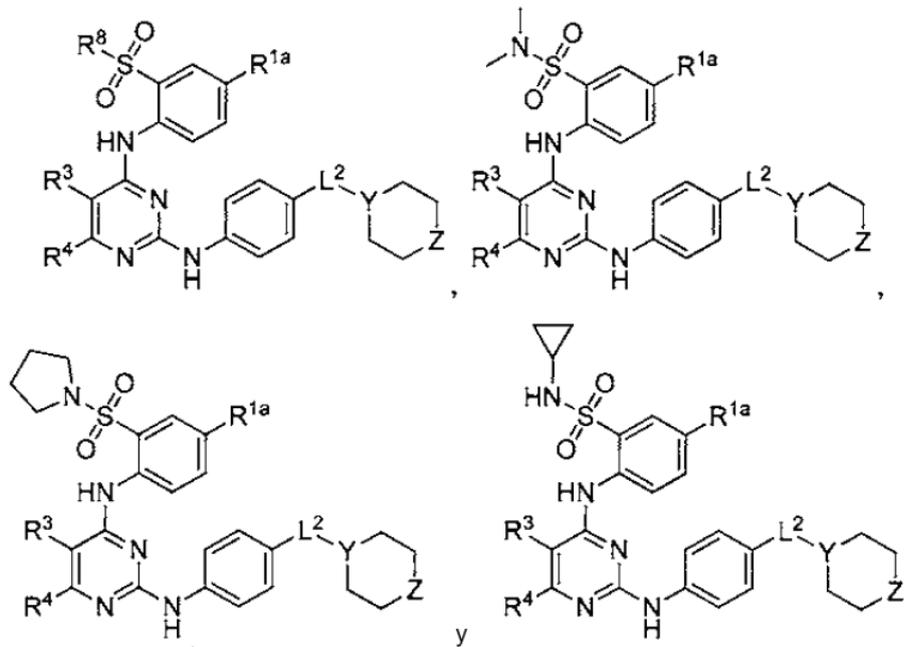


15 En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

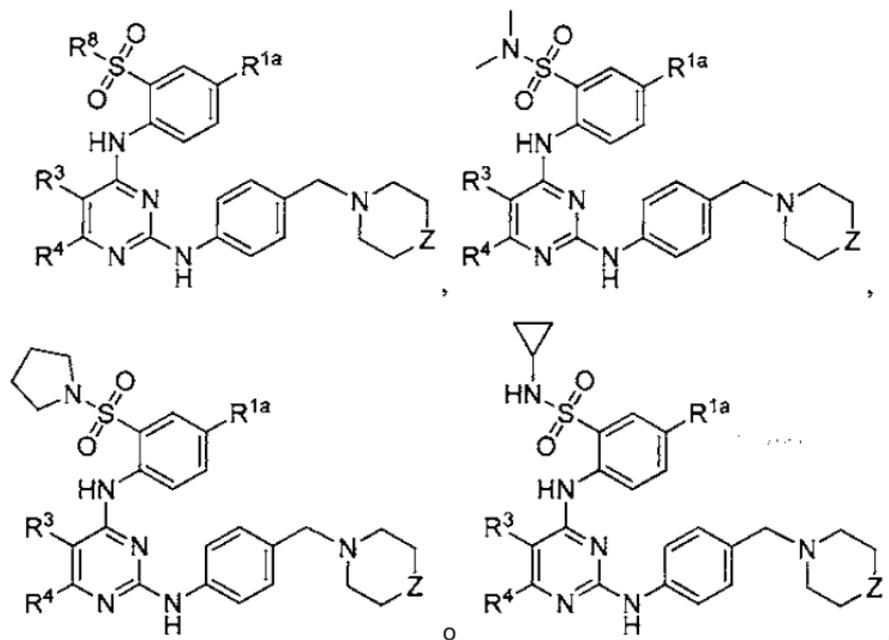




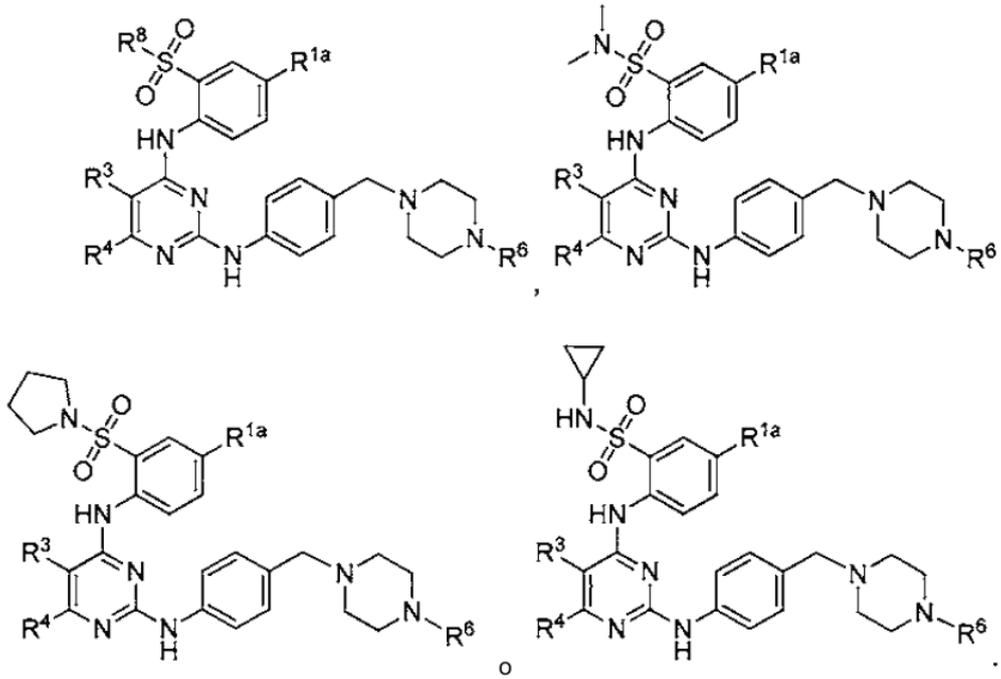
En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:



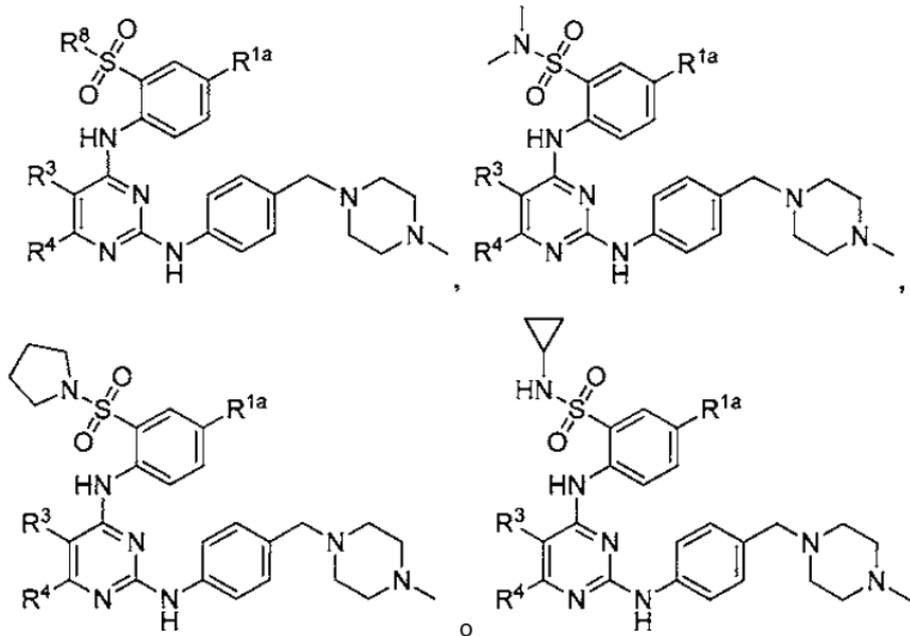
En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:



En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

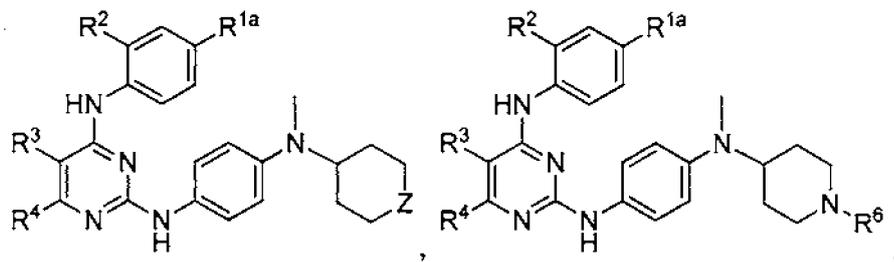


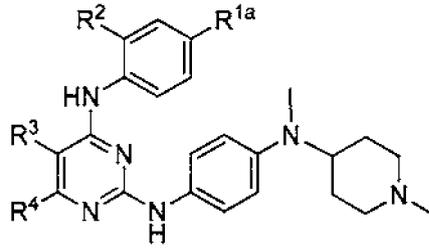
5 En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:



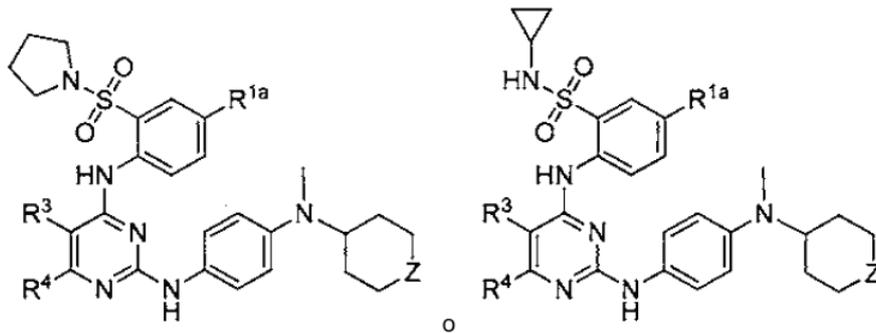
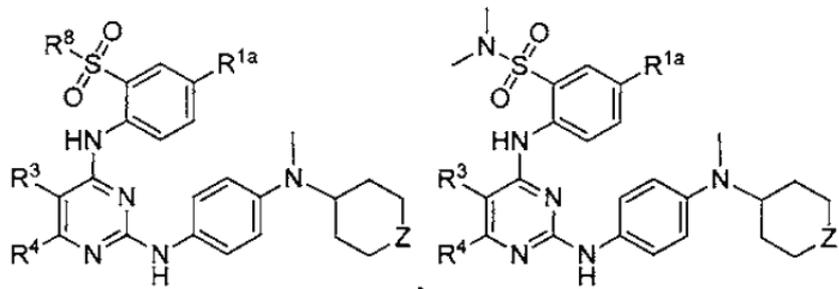
En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

10



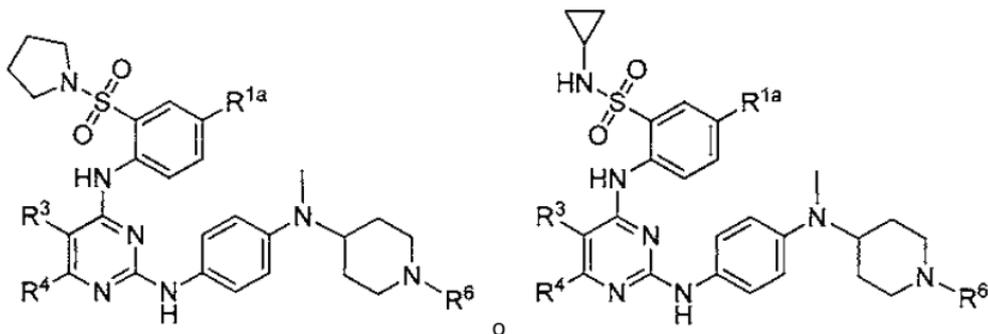
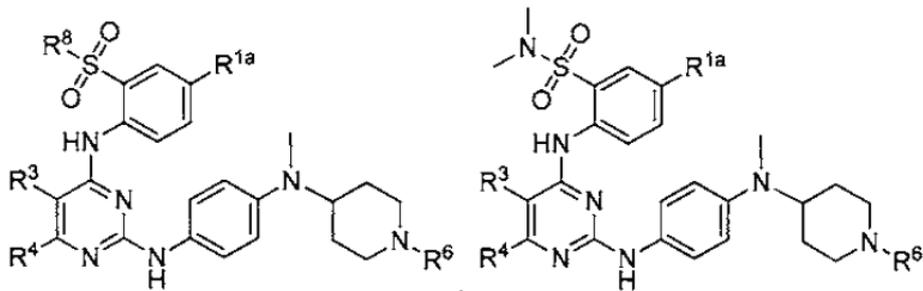


En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:



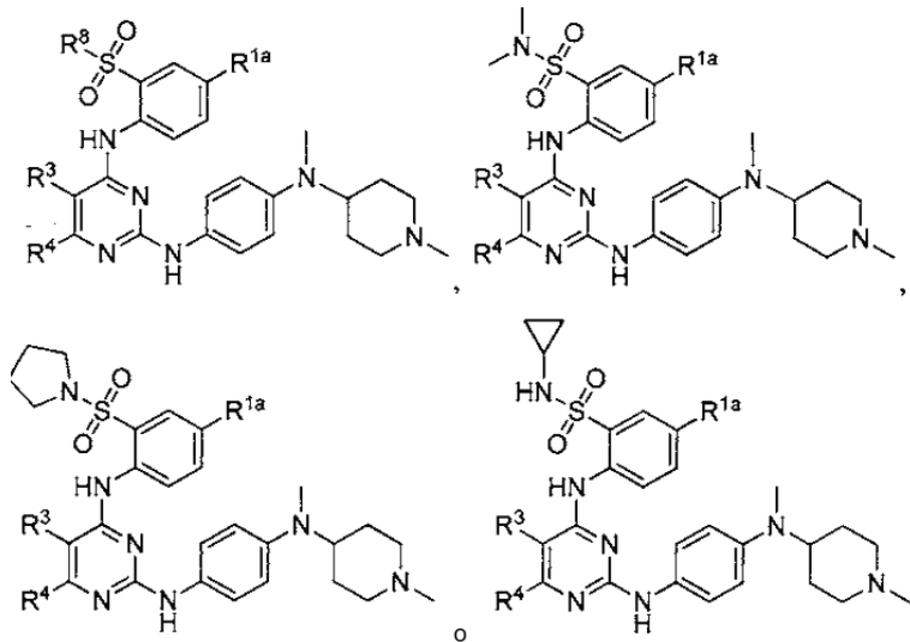
5

En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

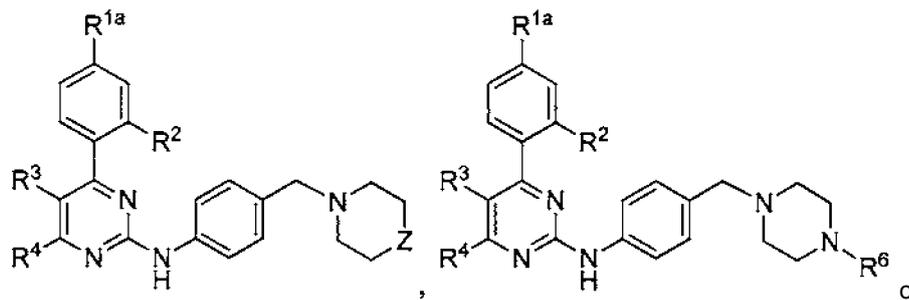


10

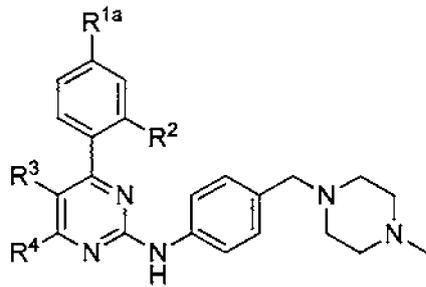
En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:



En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

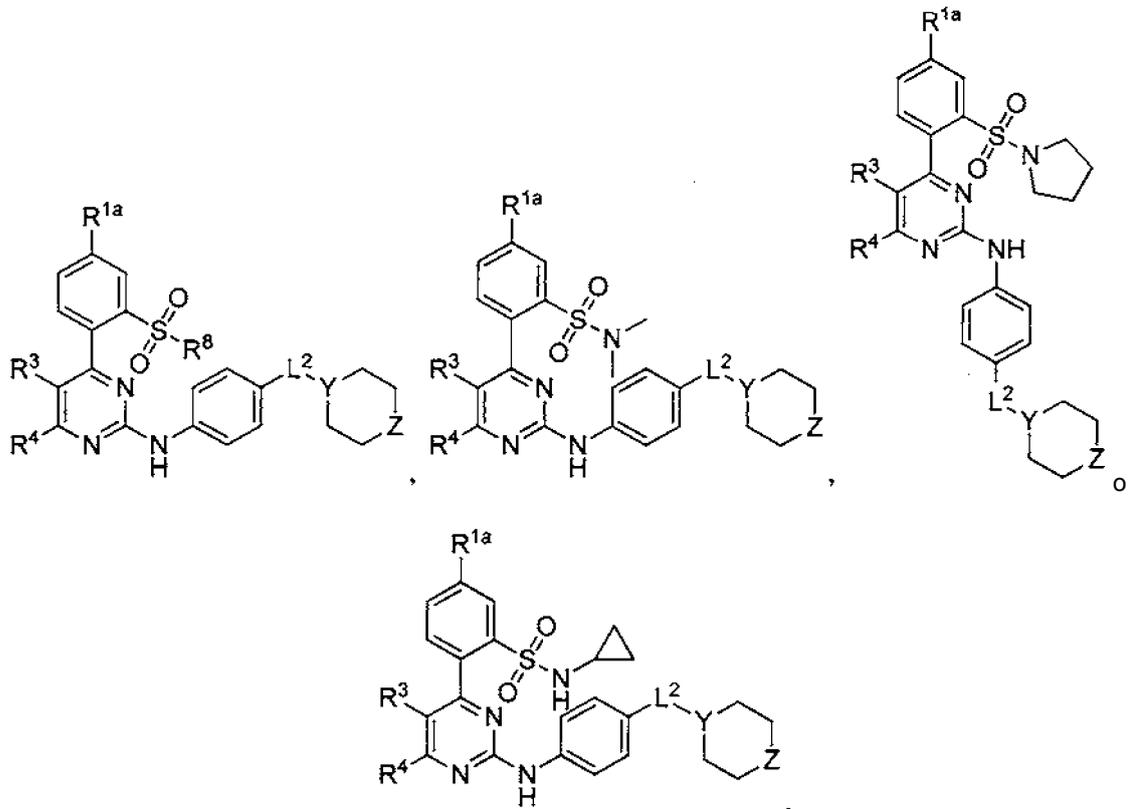


5

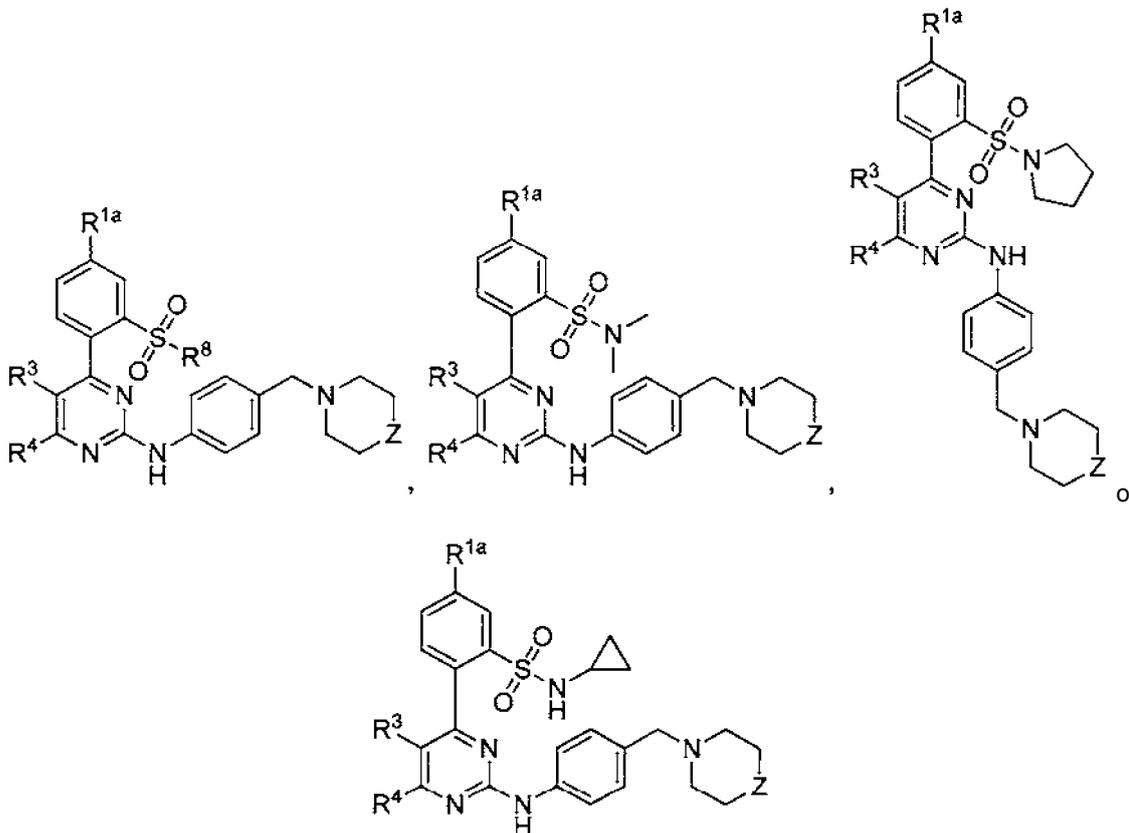


En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

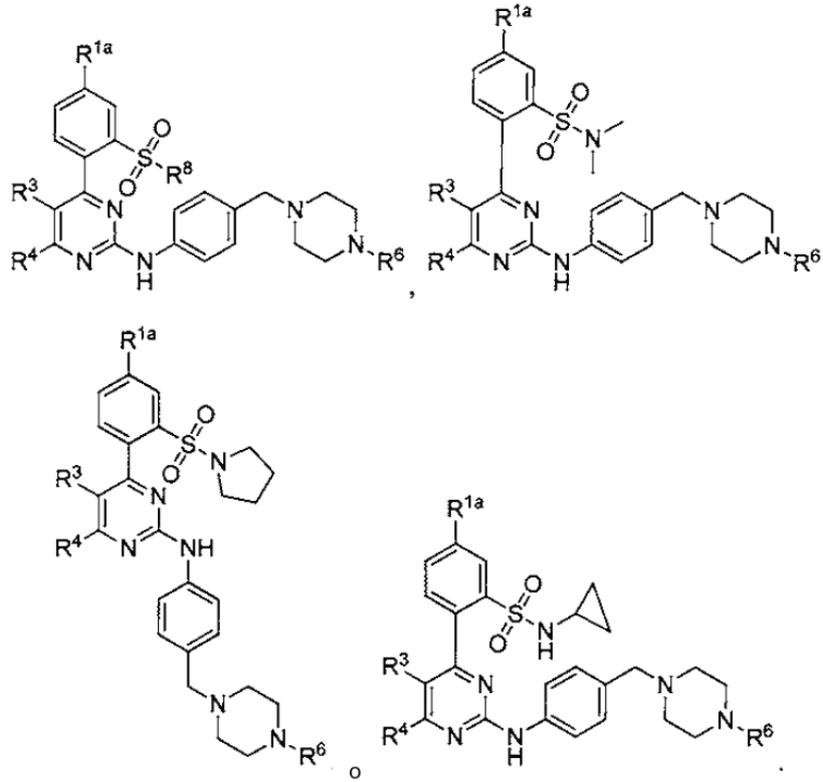
10



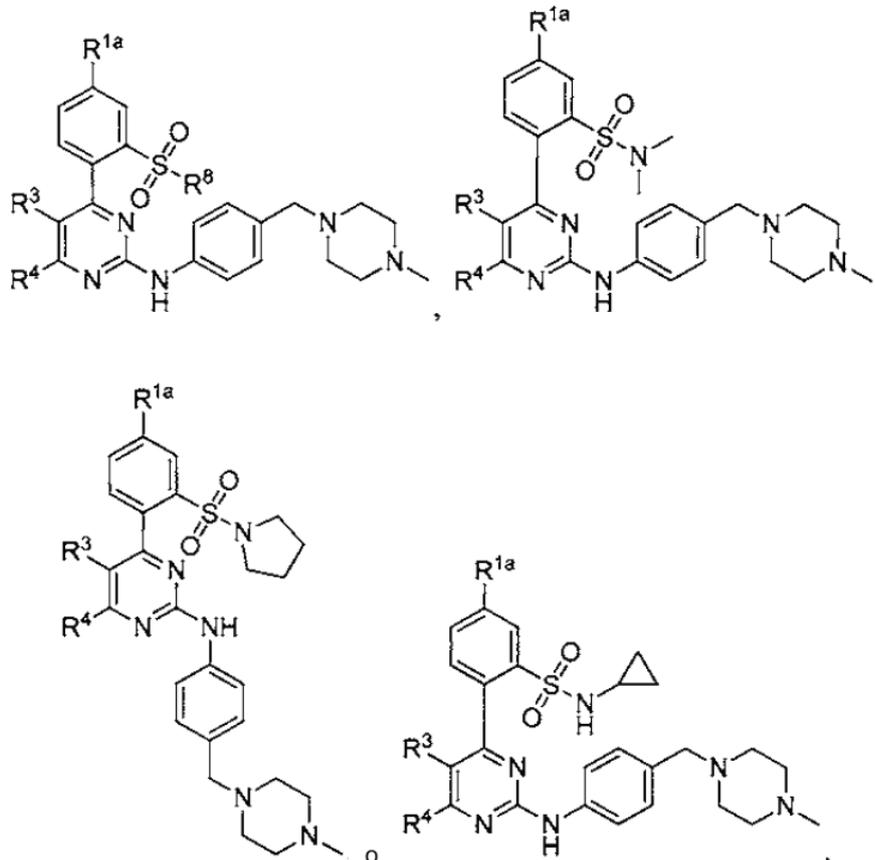
5 En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:



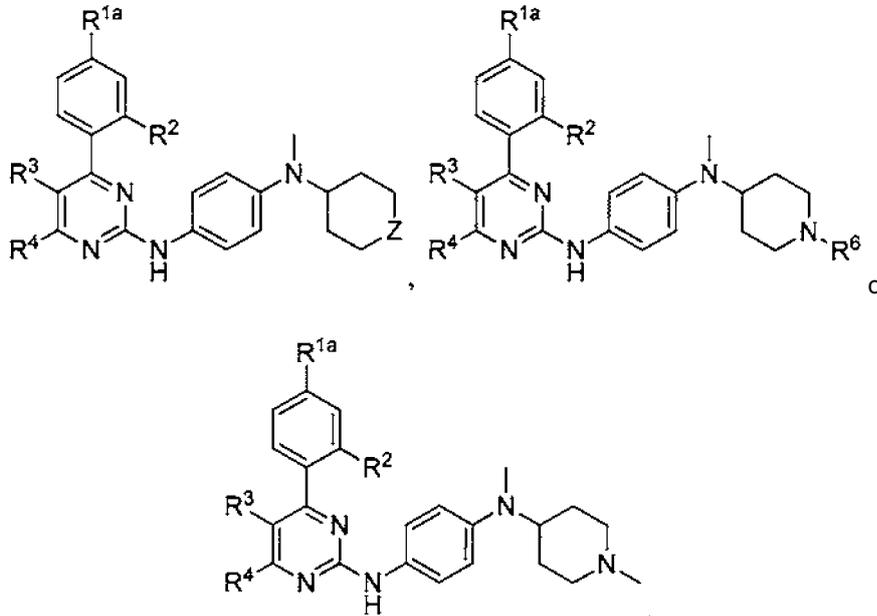
En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:



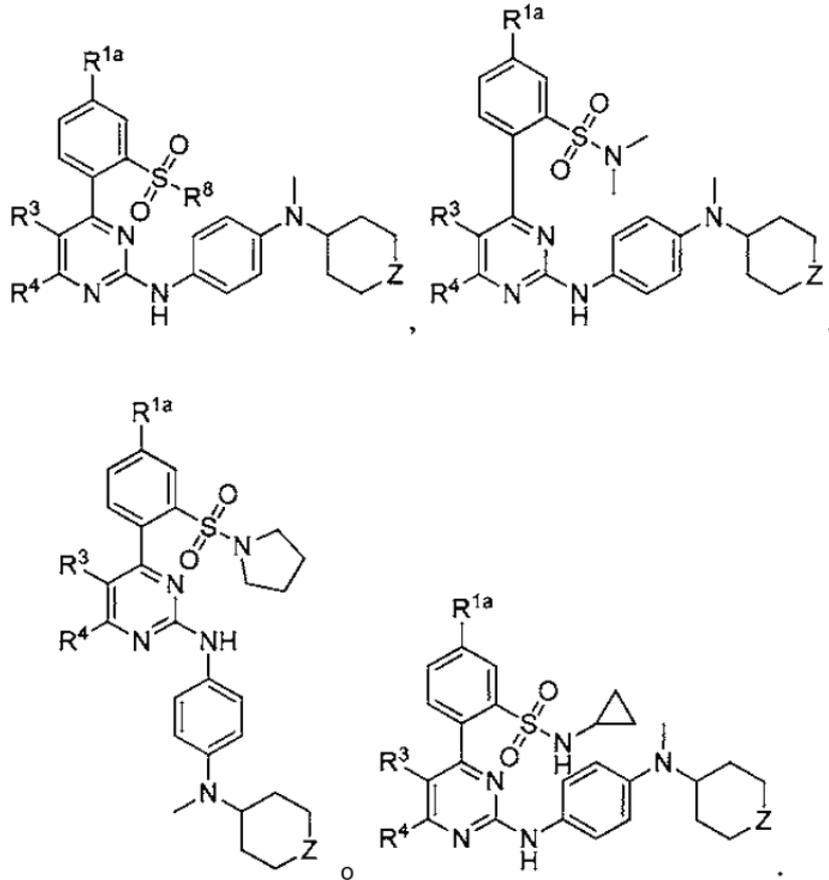
5 En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:



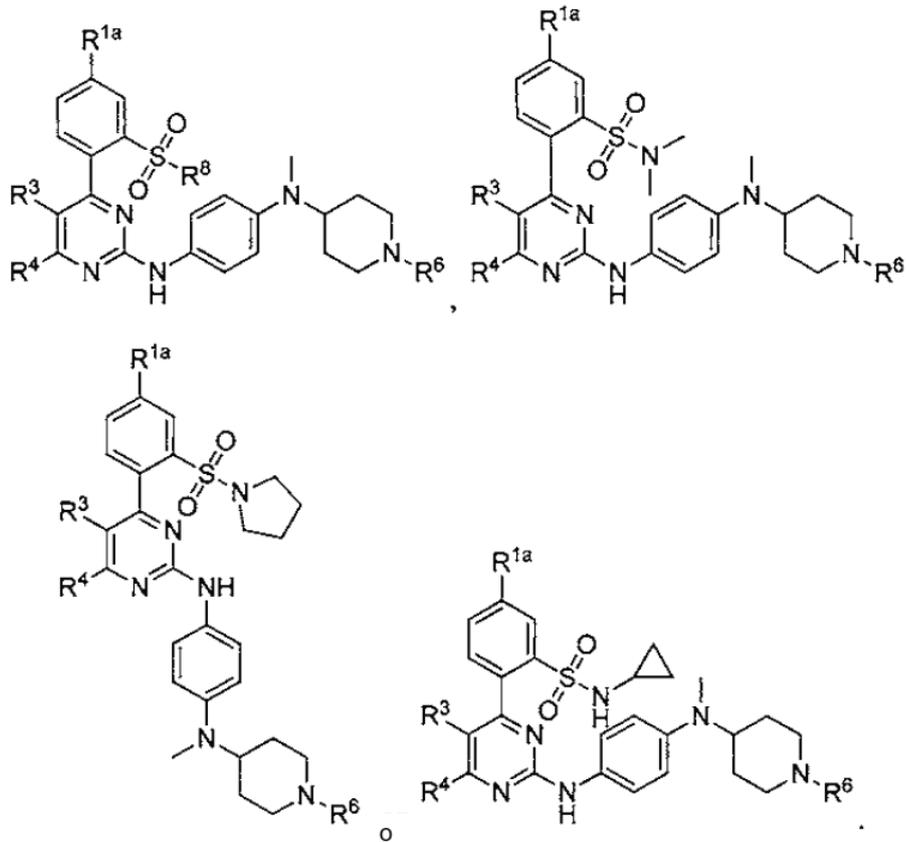
En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:



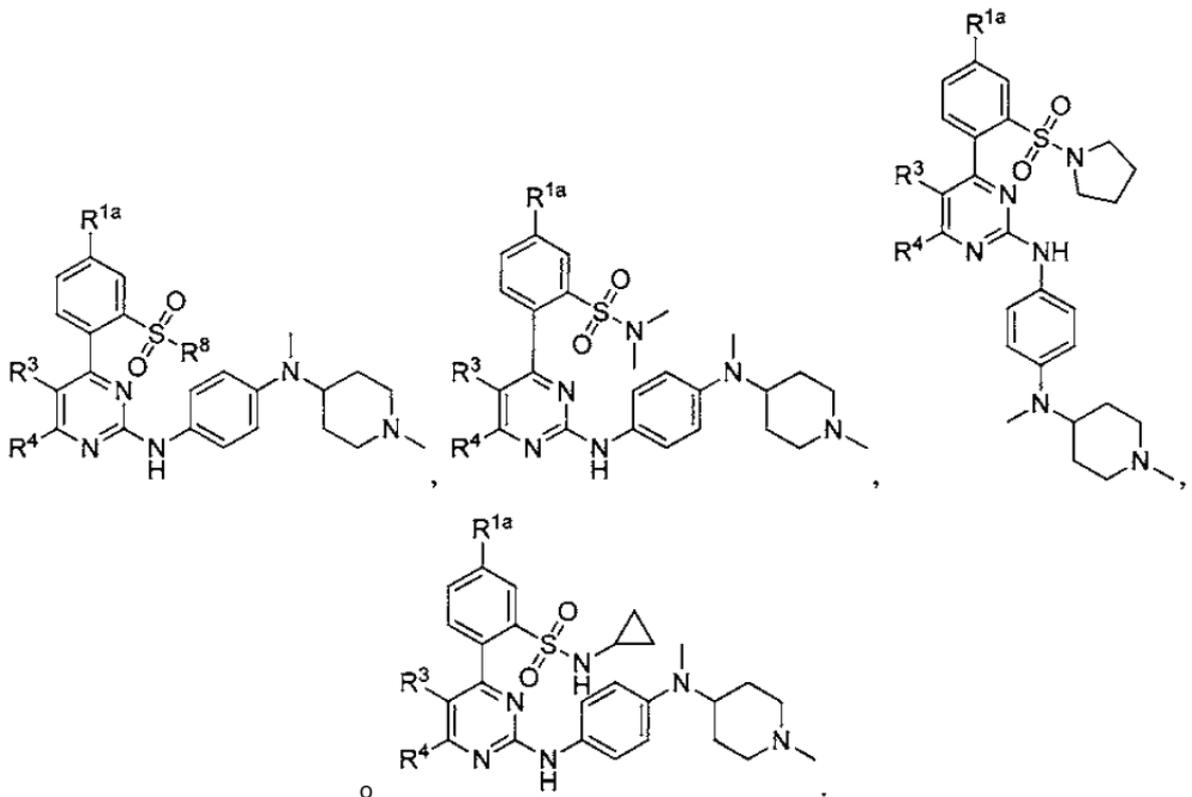
En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:



En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

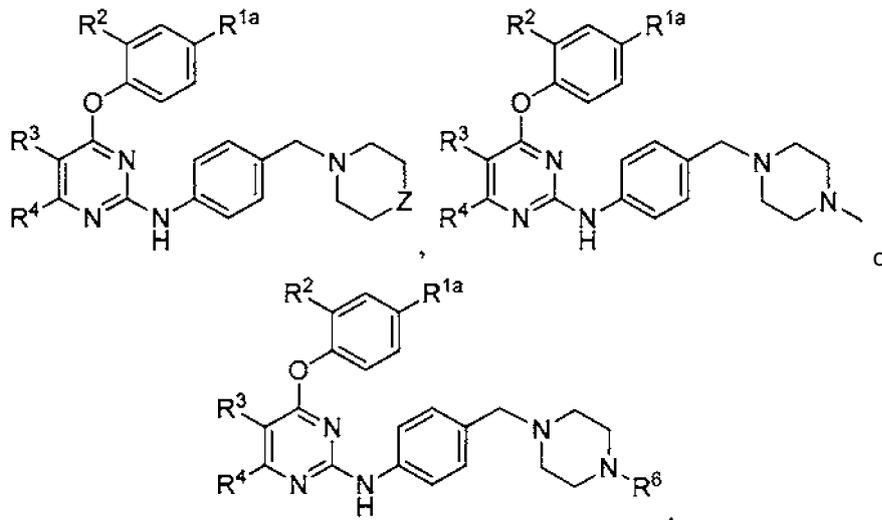


En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:



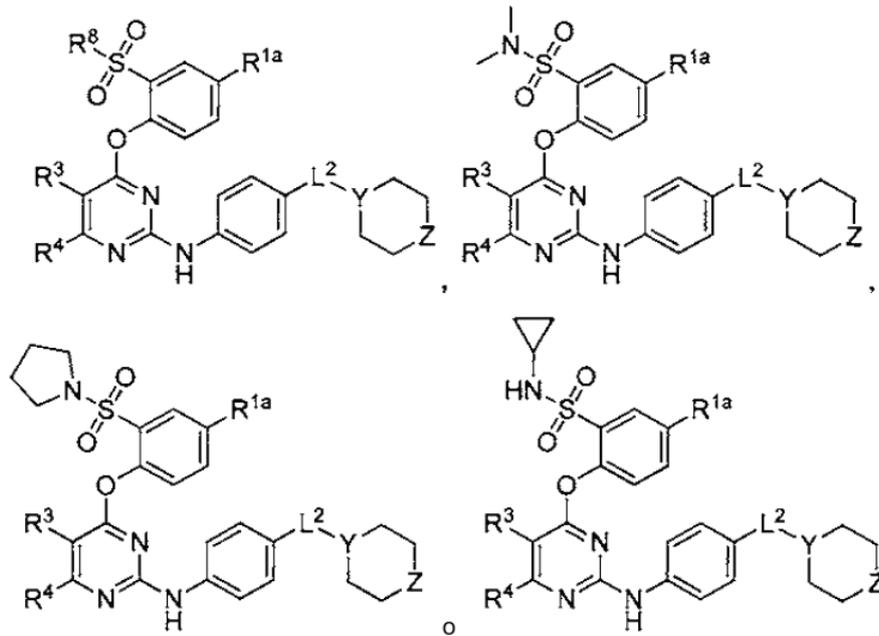
5

En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

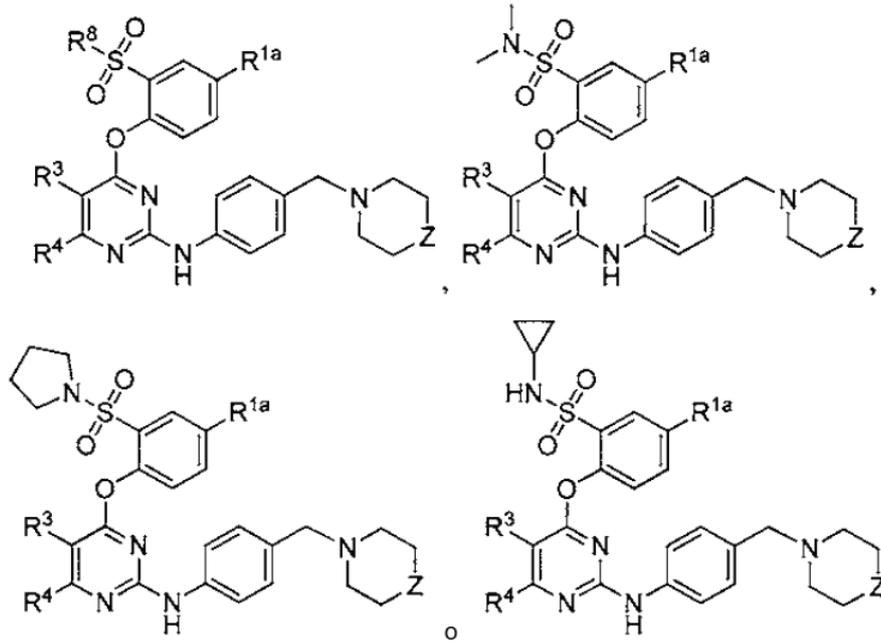


En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

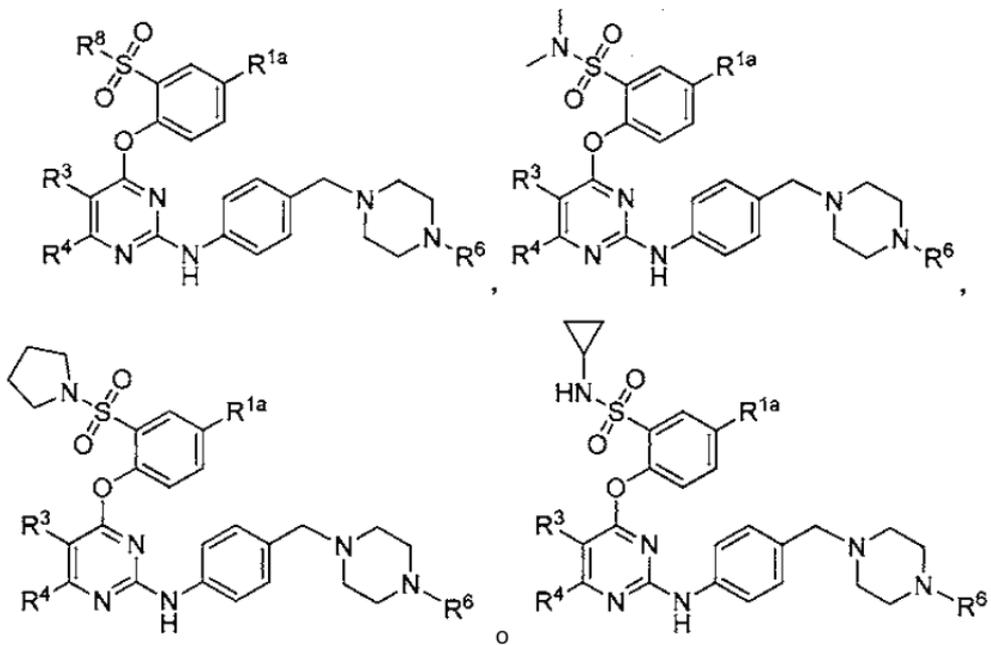
5



En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

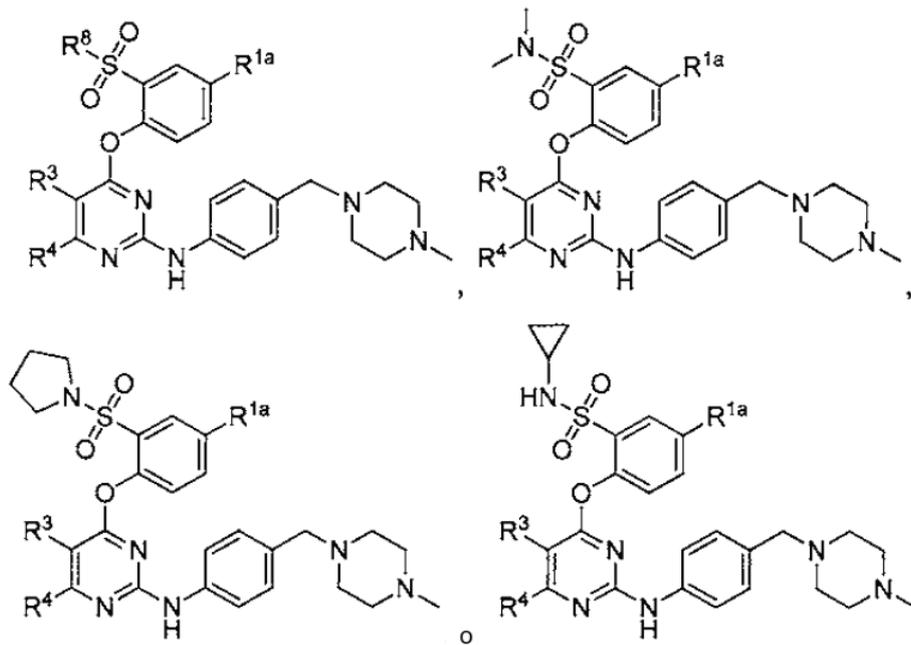


En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

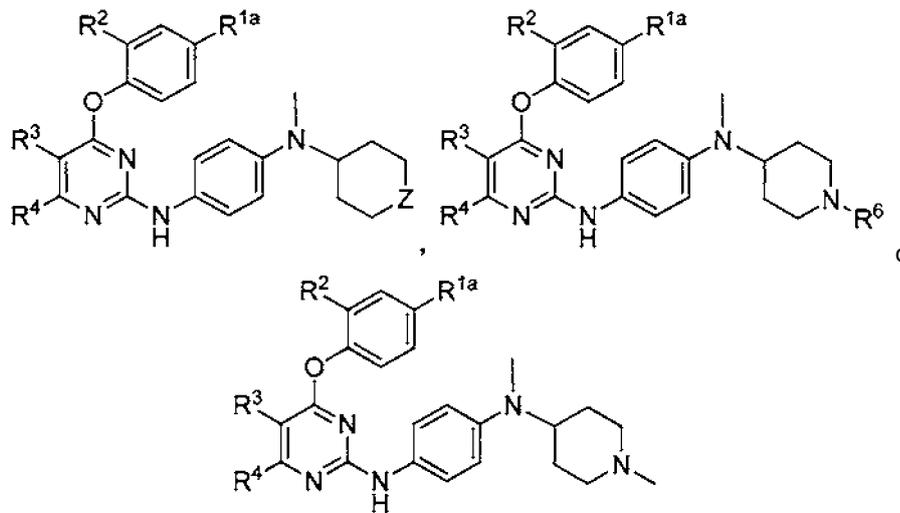


5

En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

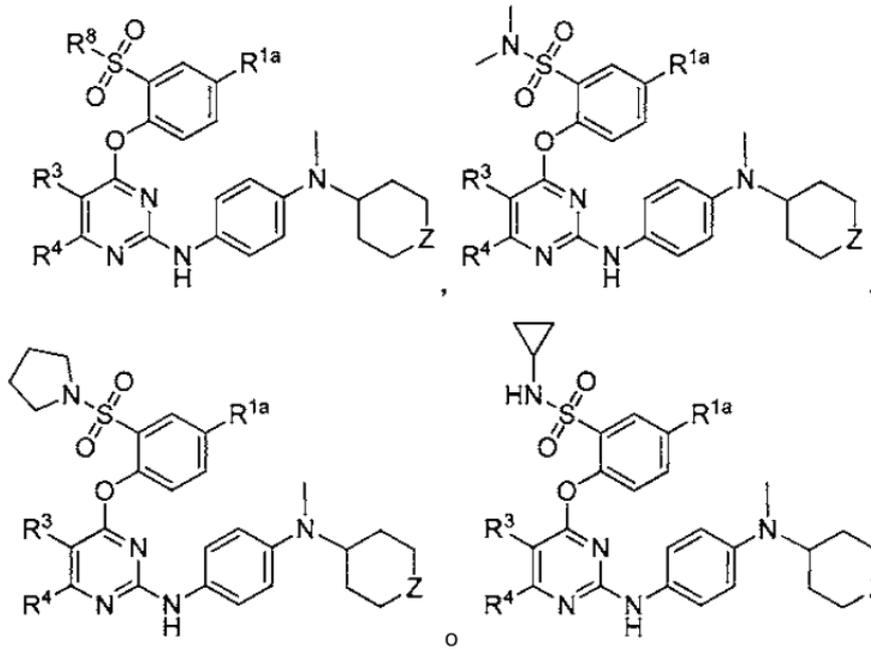


En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

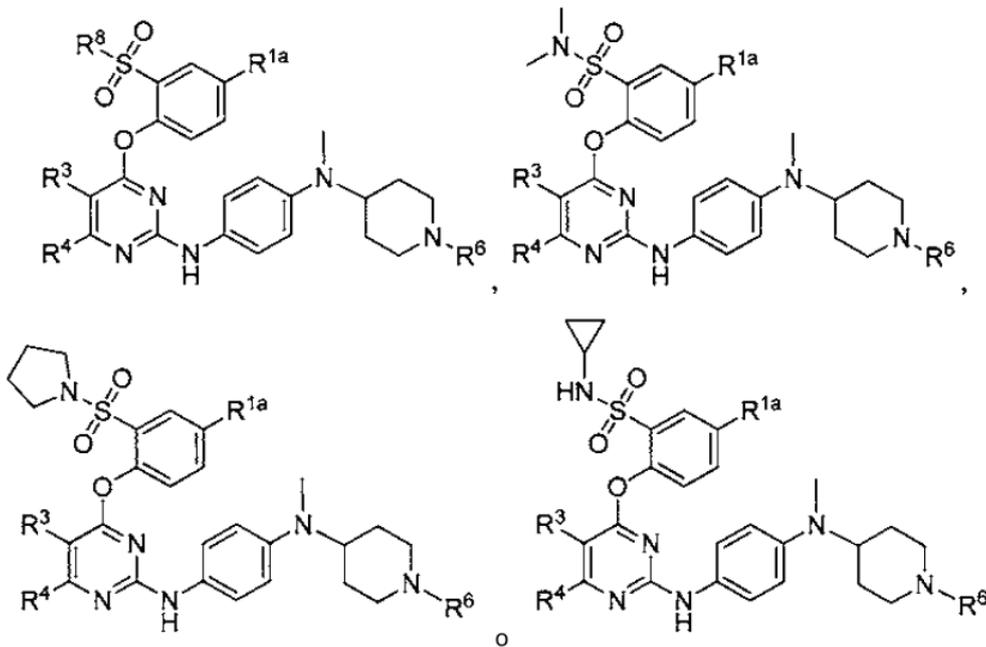


5

En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

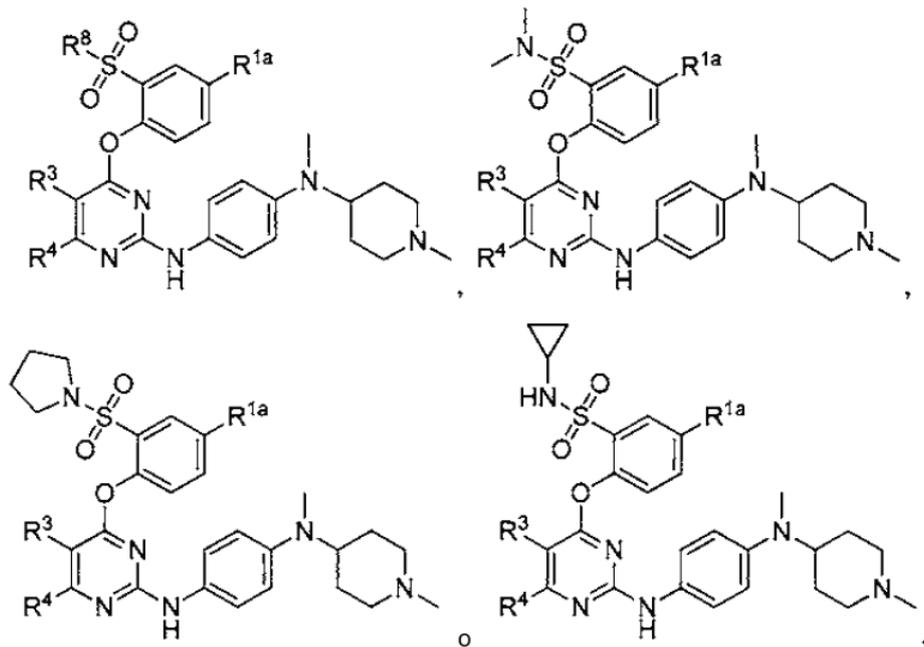


En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

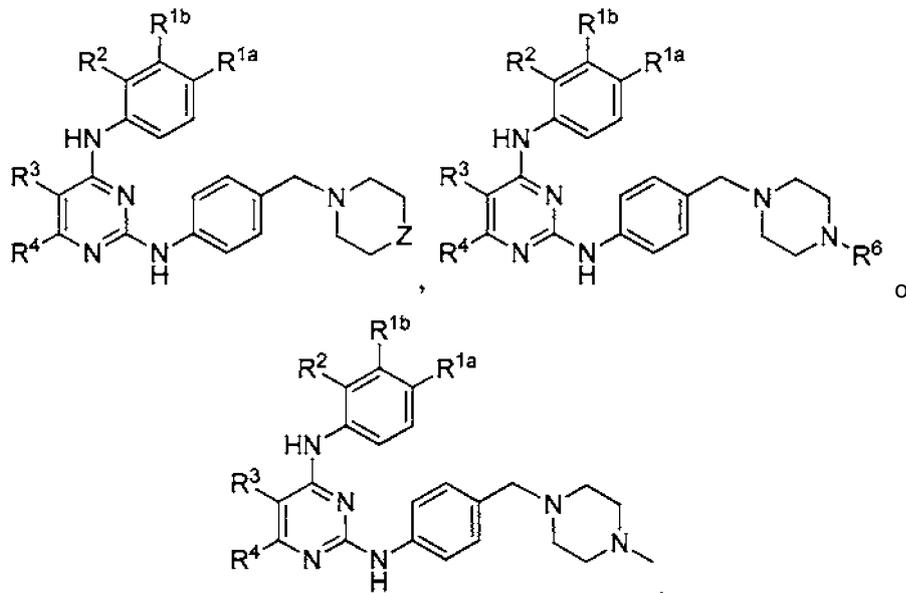


5

En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

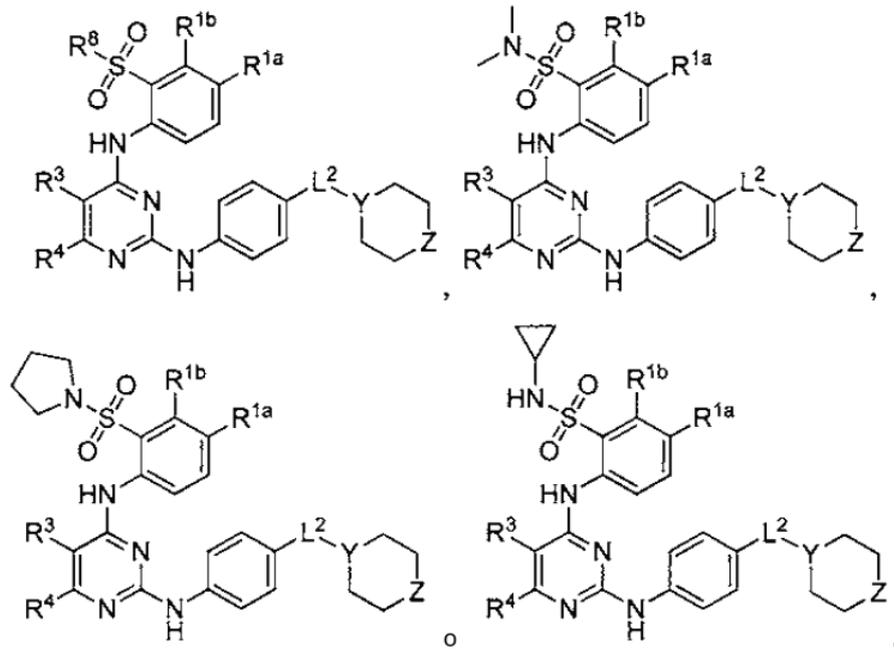


En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

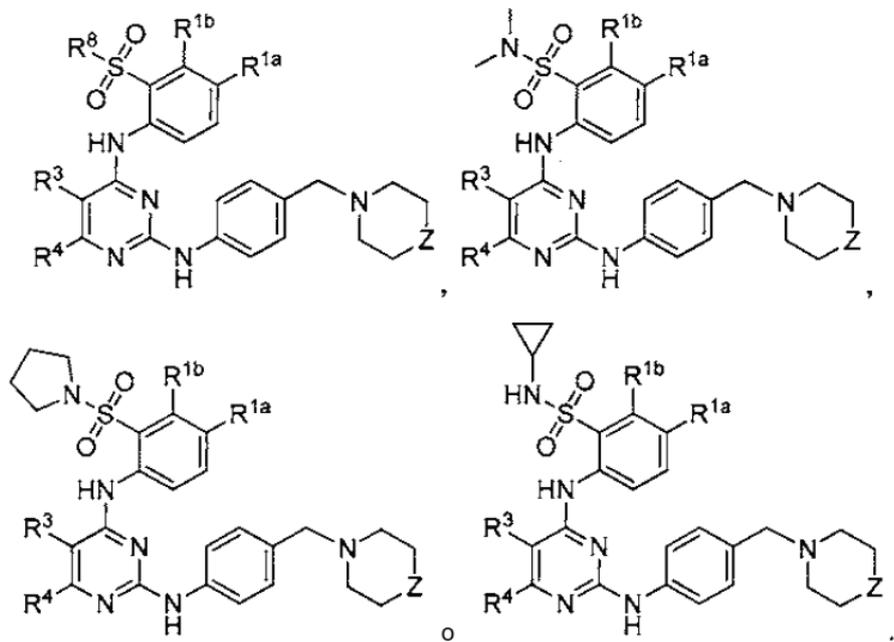


En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

5

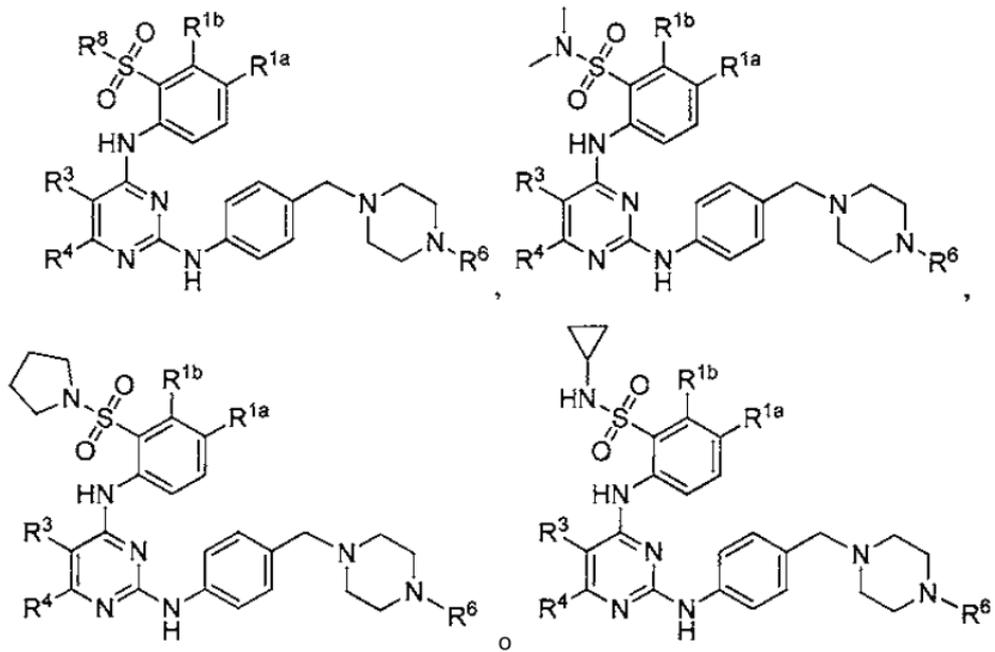


En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

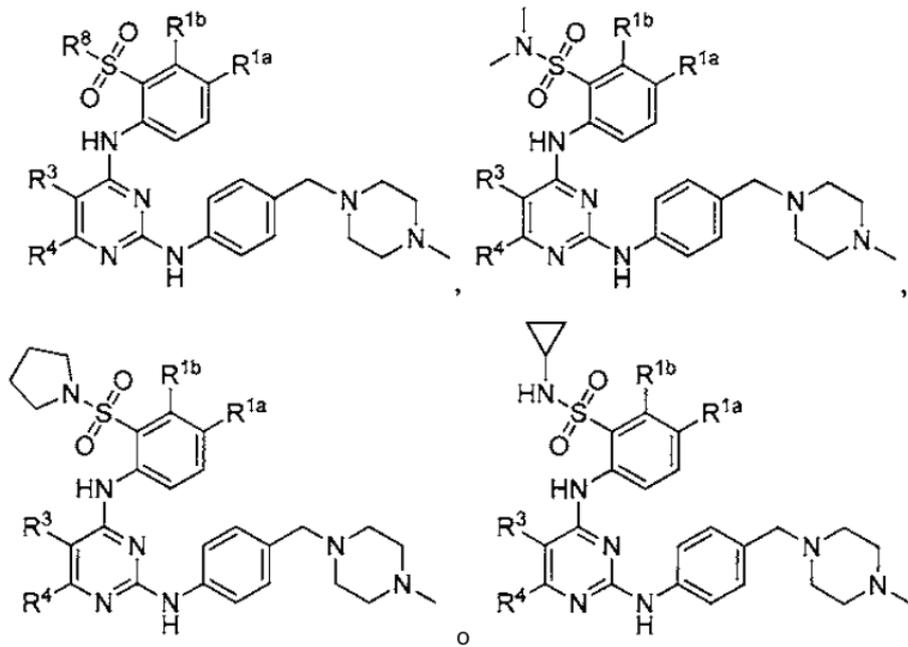


5

En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

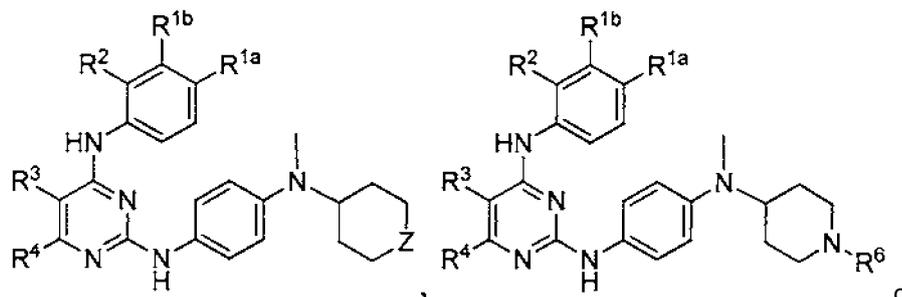


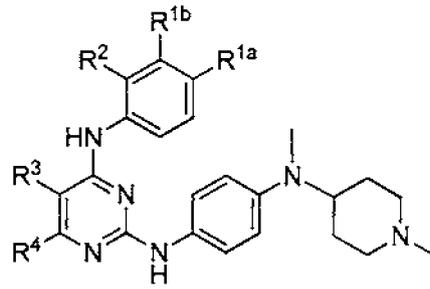
En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:



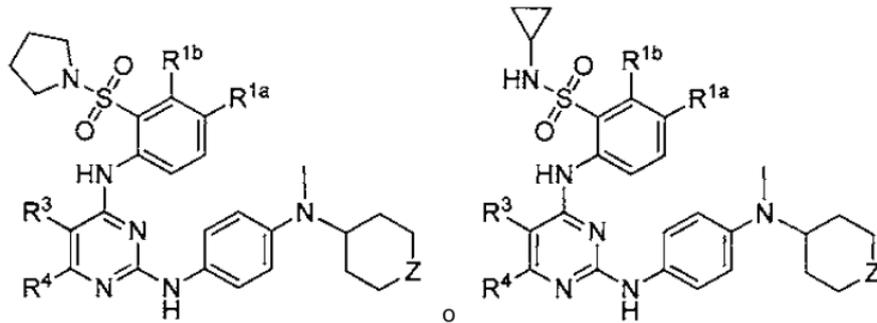
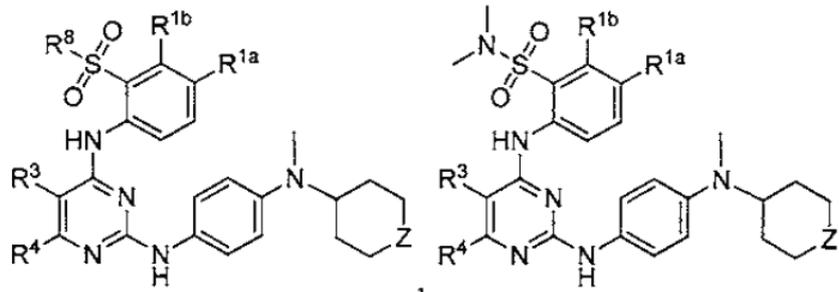
5

En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:



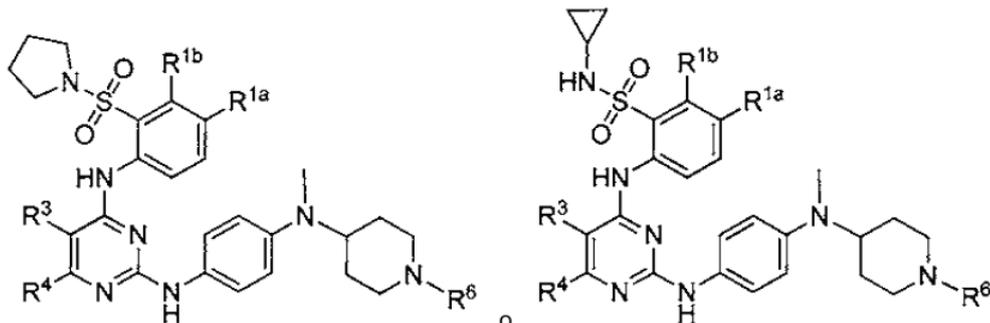
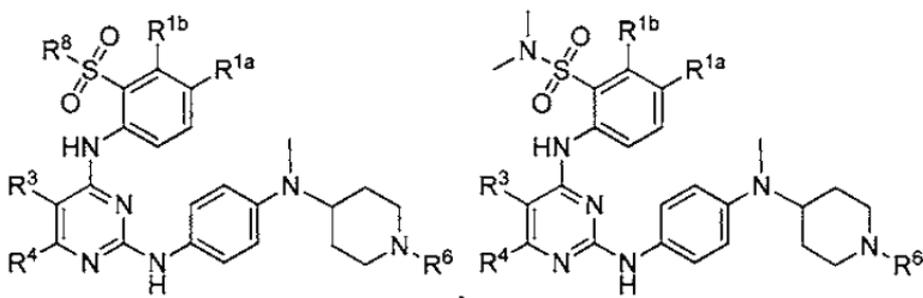


En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:



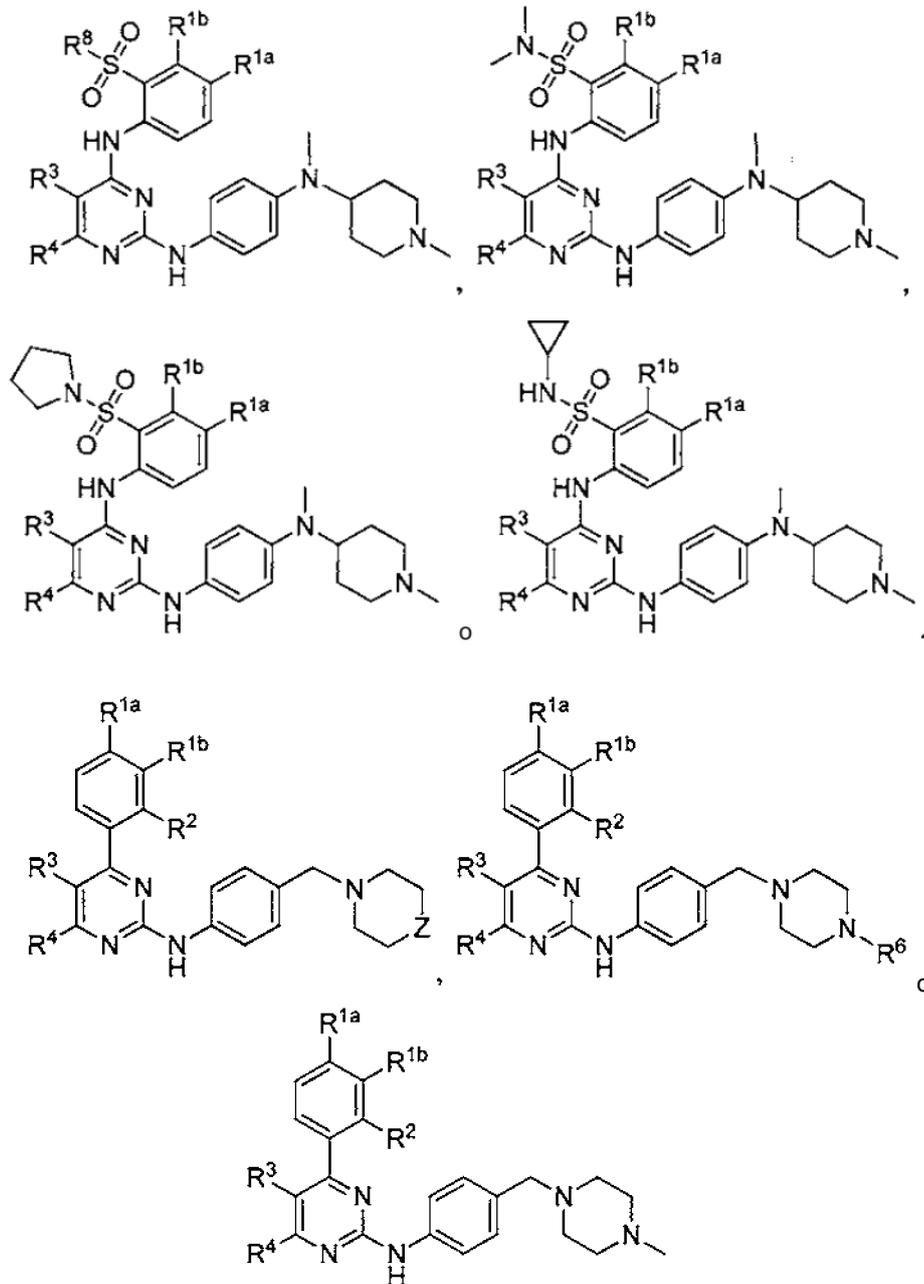
5

En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:



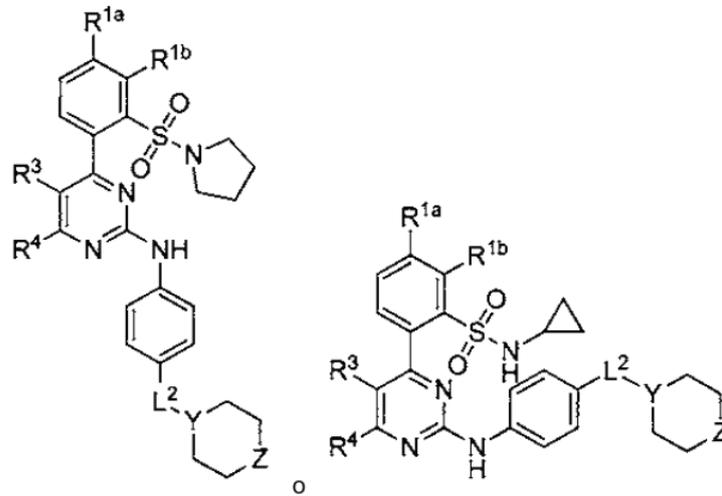
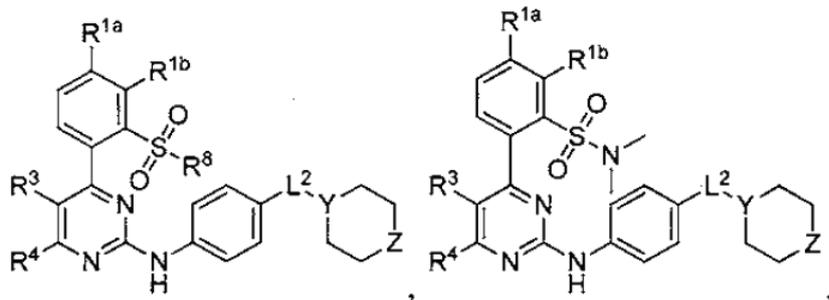
10

En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

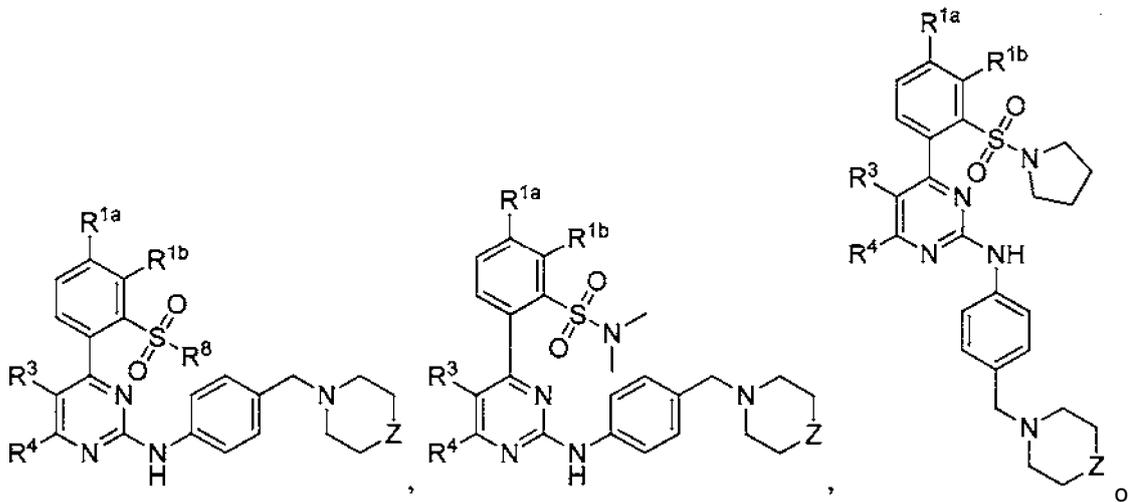


5

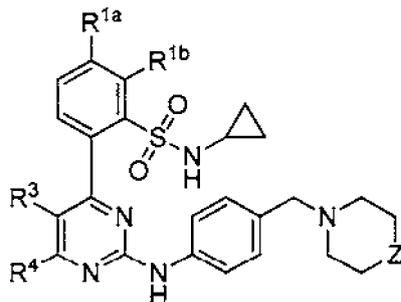
En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:



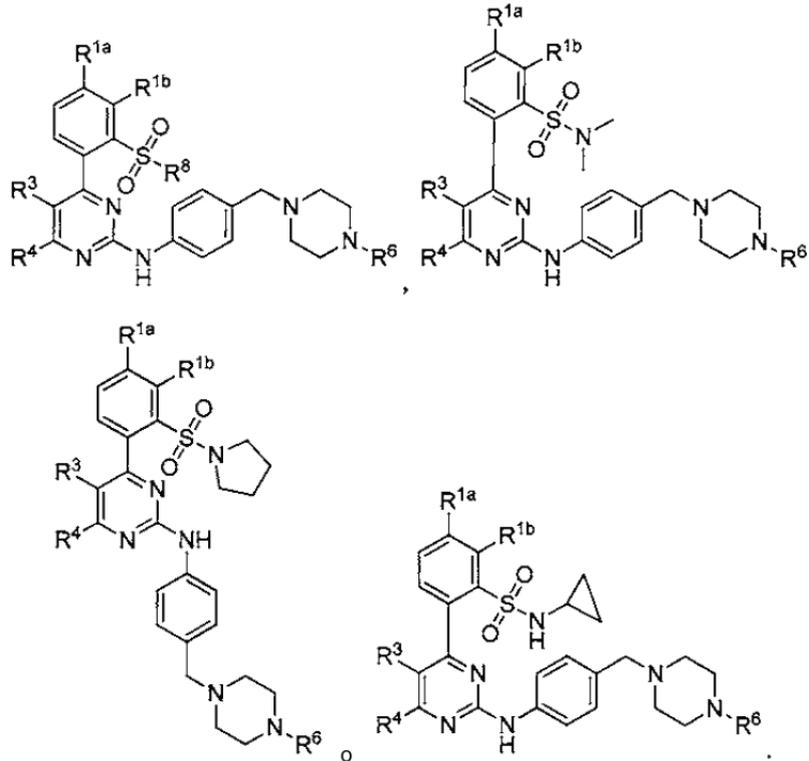
En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:



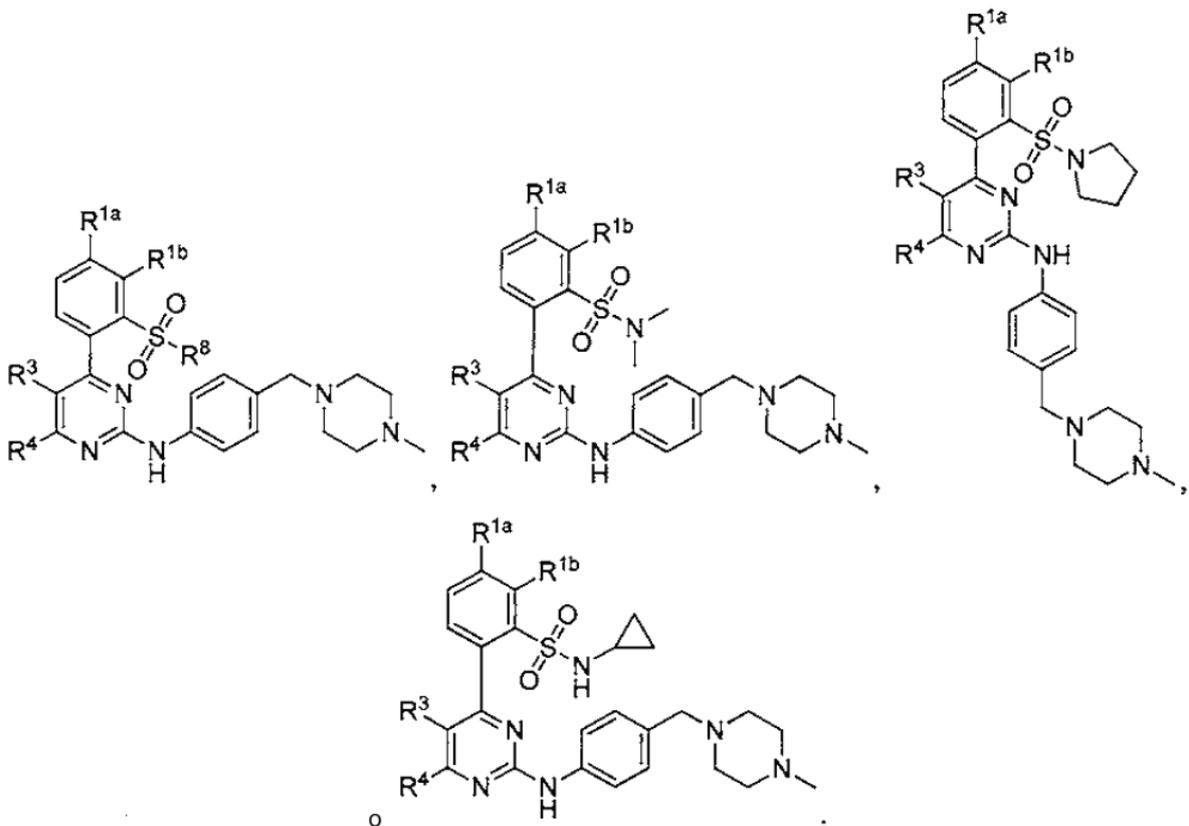
5



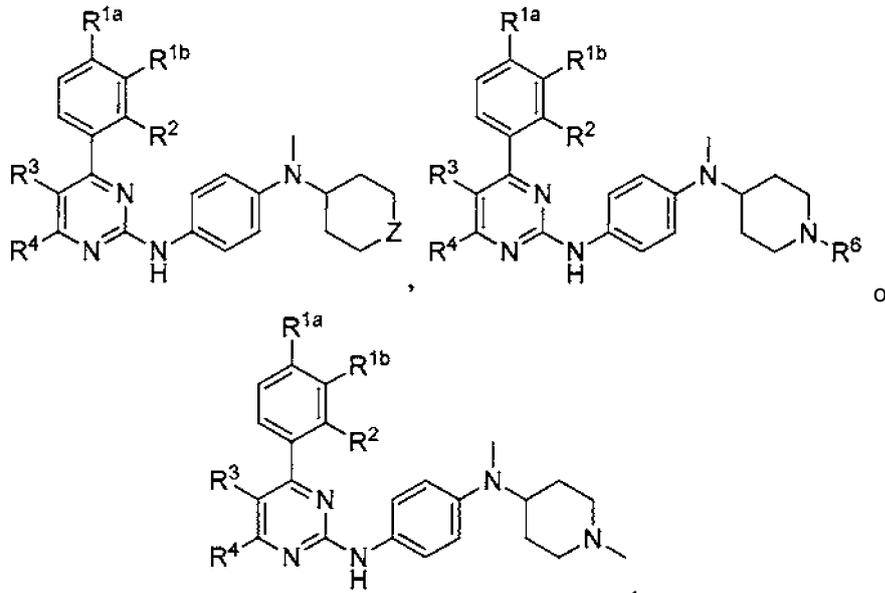
En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:



5 En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

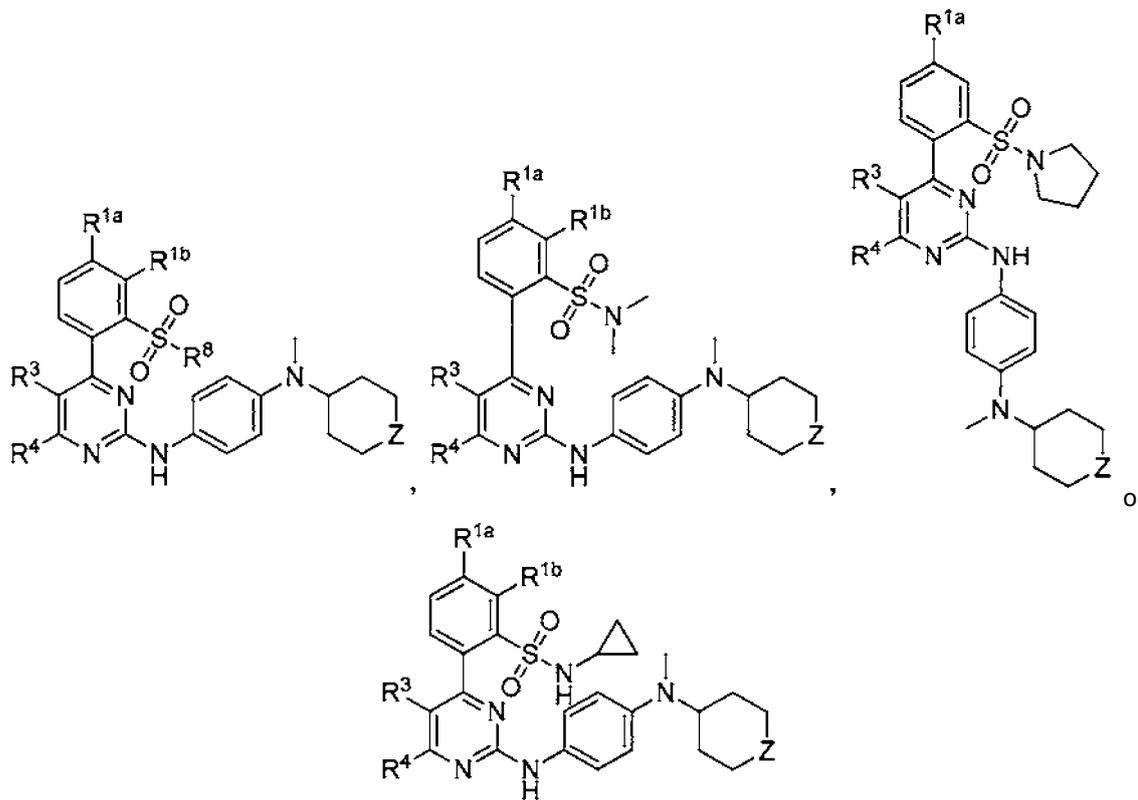


En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:



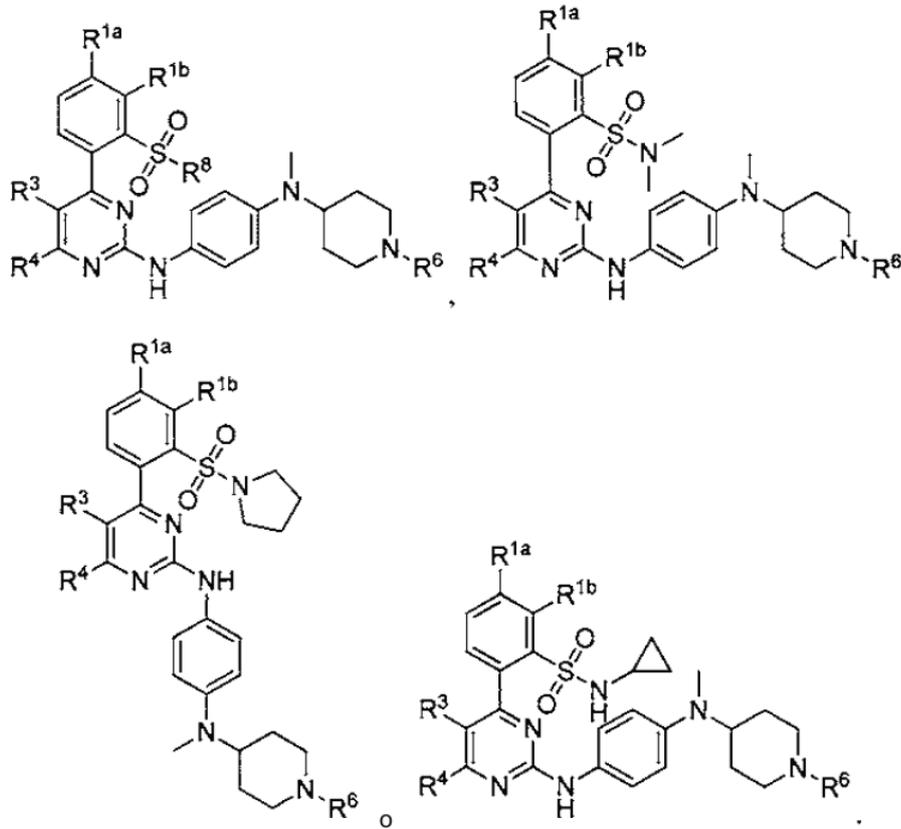
En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

5

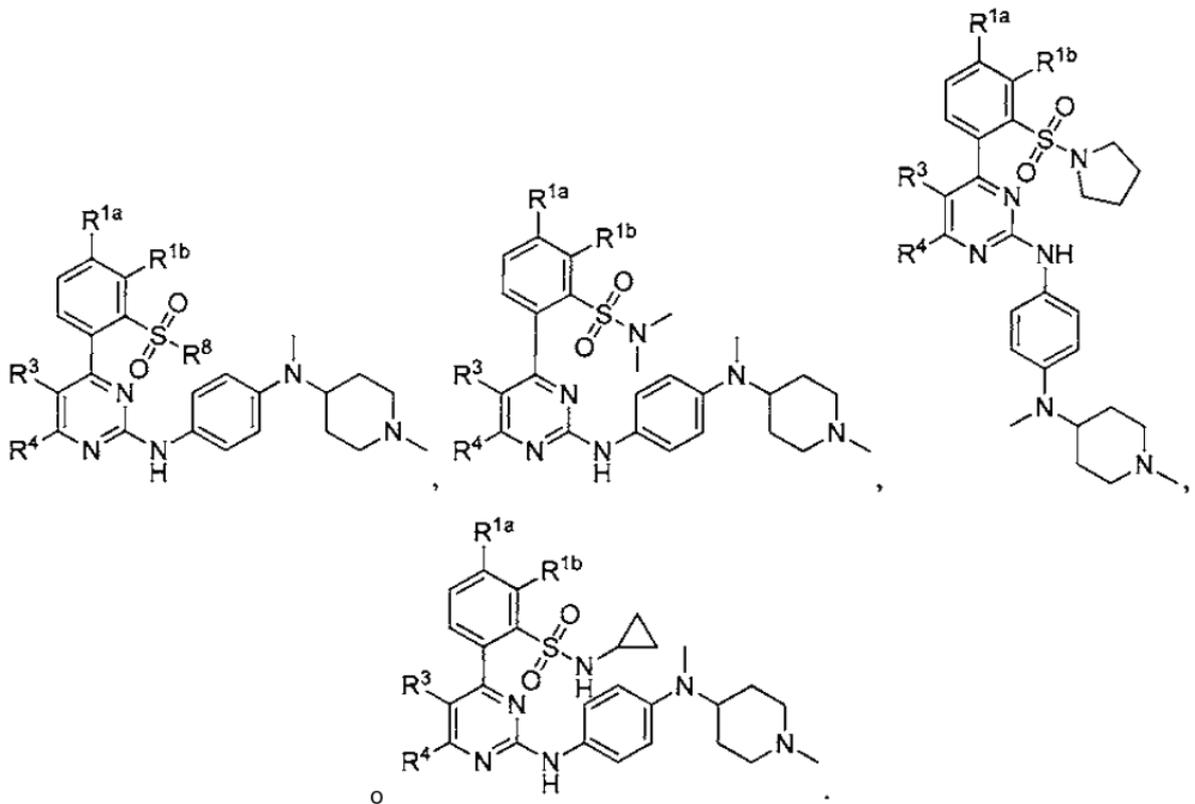


En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

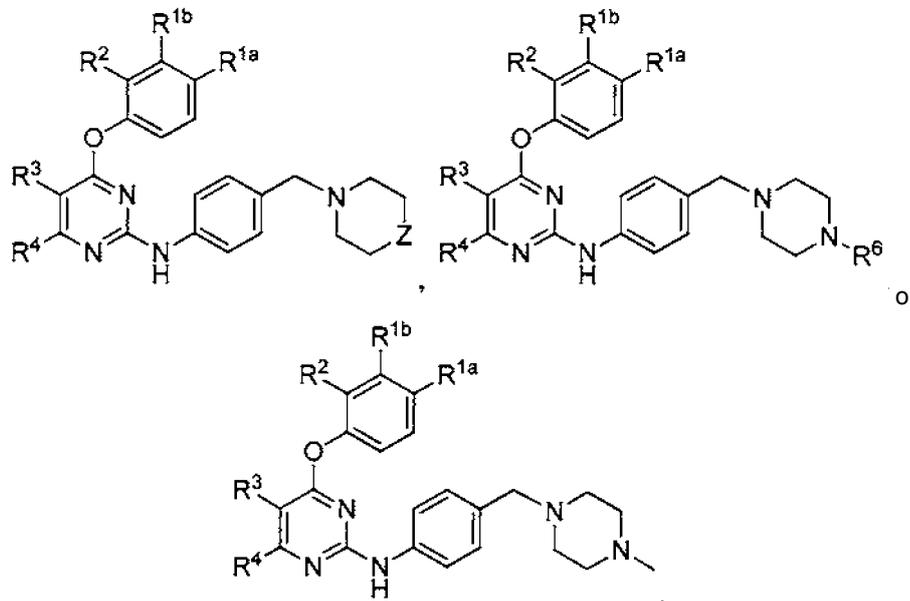
10



En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

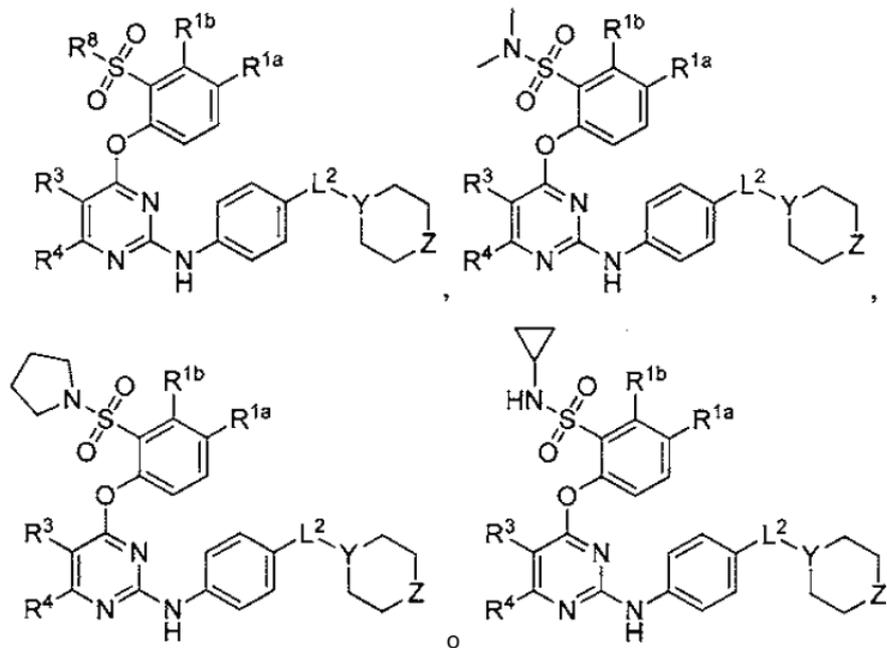


En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:



5

En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

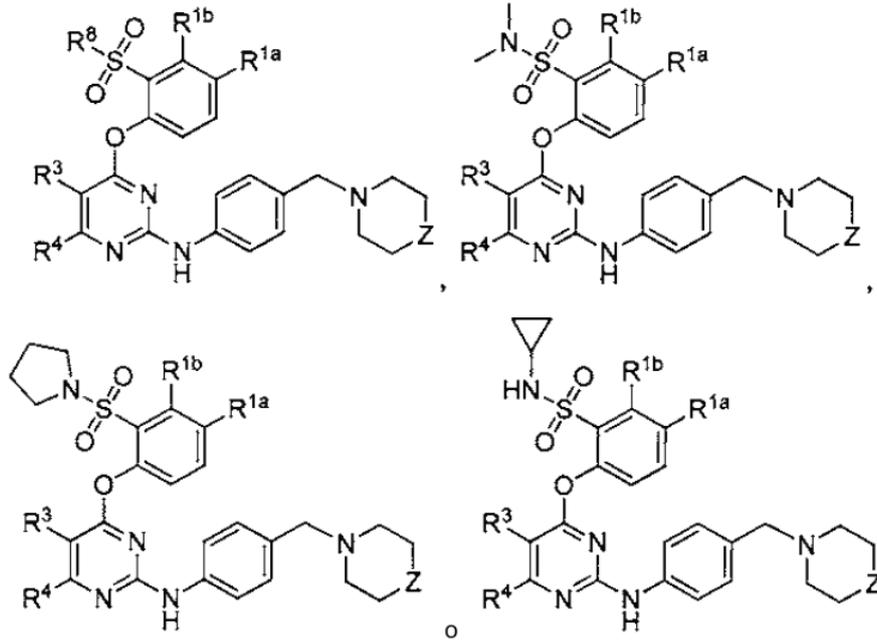


10

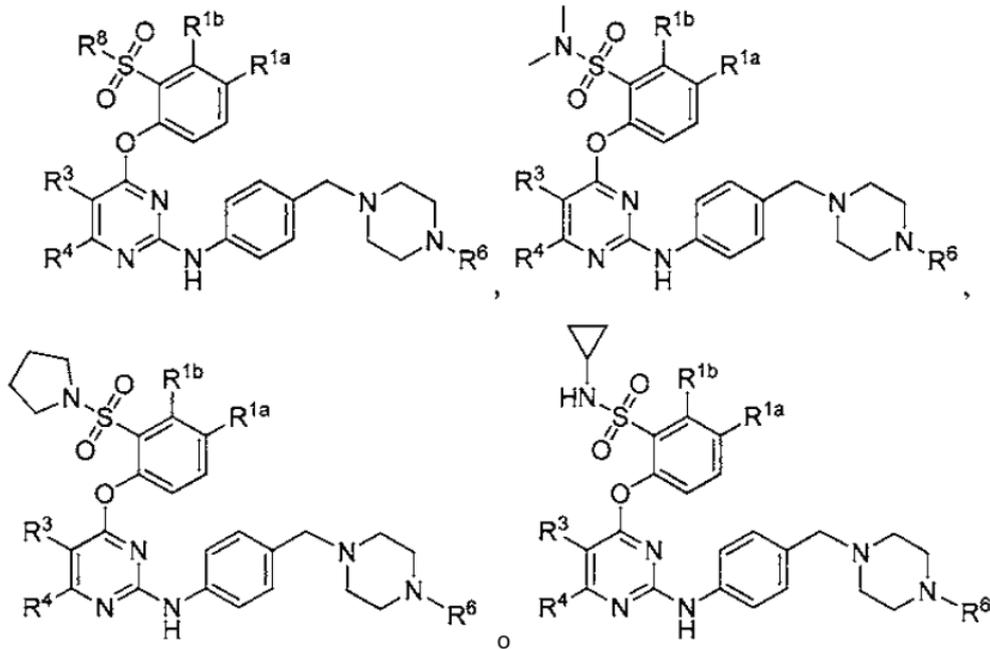
15

20

En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

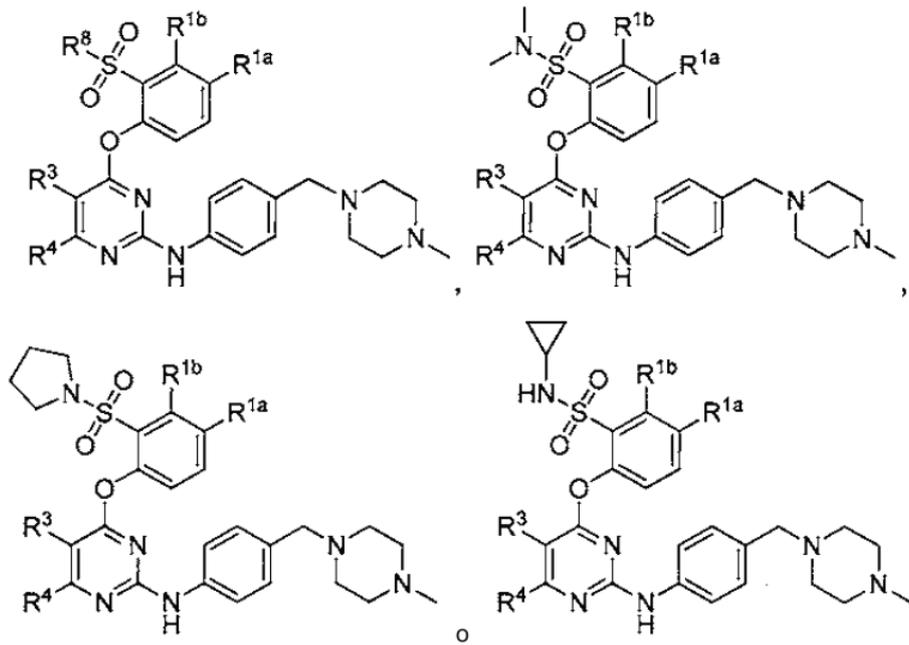


5 En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

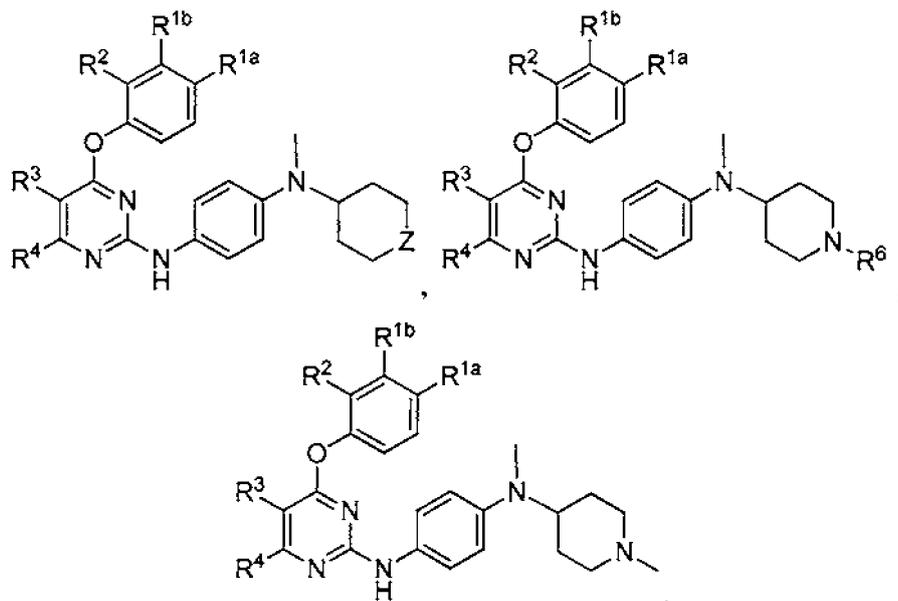


En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

10



En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:



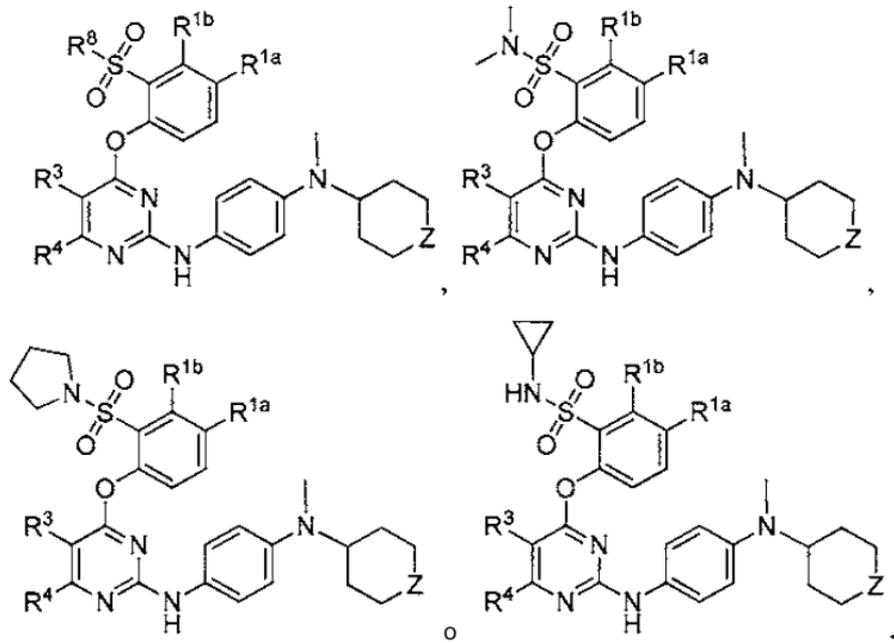
5

10

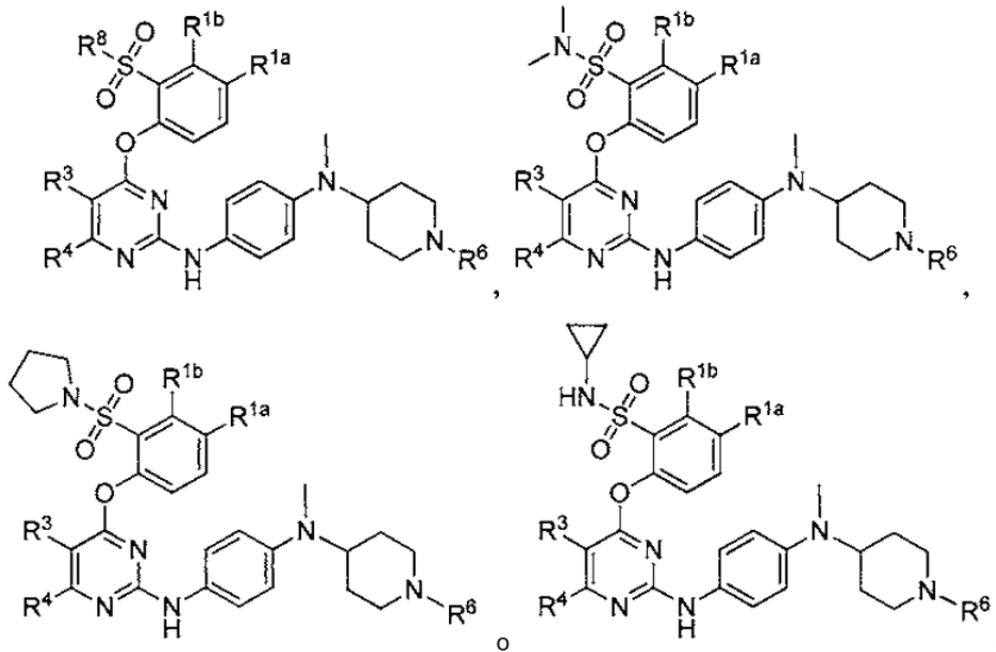
15

20

En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:



5 En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:

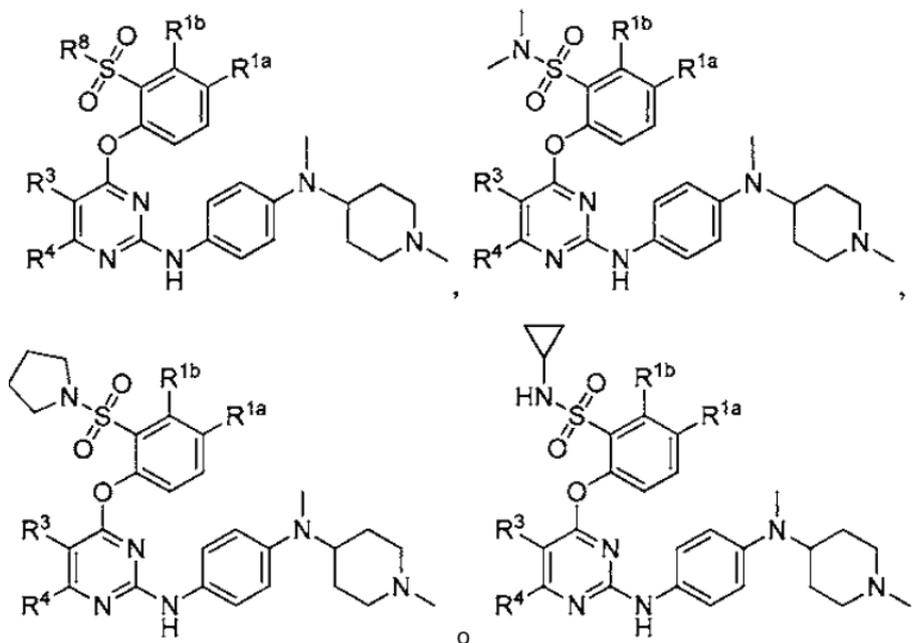


10

15

20

En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula:



5 **a. GRUPOS L¹**

En un aspecto, L¹ se selecciona de entre O y NR⁵. En un aspecto adicional, L¹ es O. En un aspecto adicional, L¹ es NR⁵. En un aspecto adicional, L¹ es O y n es 1. En un aspecto adicional, L¹ es NR⁵ y n es 1.

10 **b. GRUPOS L²**

En un aspecto, L² se selecciona de entre CH₂ y NCH₃, con la condición de que L² es CH₂ cuando Y es N. En un aspecto adicional, L² es CH₂. En un aspecto adicional, donde L² es NCH₃.

15 **c. GRUPOS Y**

En un aspecto, Y se selecciona de entre CH o N. En un aspecto adicional, Y es CH. En un aspecto adicional, Y es N.

20 **d. GRUPOS Z**

En un aspecto de la invención, Z se selecciona de entre CH₂ y NR⁶. En un aspecto adicional, Z es CH₂. En un aspecto adicional, Z es NR⁶. En un aspecto adicional, Z es NH. En un aspecto adicional, Z es NCH₃.

25 **e. GRUPOS Ar¹**

En un aspecto, Ar¹ o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3. En un aspecto adicional, Ar¹ está sin sustituir. En un aspecto adicional, Ar¹ tiene 1, 2 o 3 sustituyentes.

En un aspecto adicional, Ar¹ es fenilo. En un aspecto adicional, Ar¹ es fenilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3. En un aspecto adicional, Ar¹ es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, haloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y SO₂R¹². En un aspecto adicional, Ar¹ es fenilo monosustituido con un sustituyente seleccionado entre ciano, haloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y SO₂R¹².

En un aspecto adicional, Ar¹ es heteroarilo. En un aspecto adicional, Ar¹ es piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo. En un aspecto adicional, Ar¹ es piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalquilo

C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3. En un aspecto adicional, Ar¹ es heteroarilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹². En un aspecto adicional, Ar¹ es heteroarilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y SO₂R¹². En un aspecto adicional, Ar¹ es heteroarilo monosustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, ciano, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y SO₂R¹².

f. GRUPOS R¹

En un aspecto, cada grupo R¹ (es decir, R^{1a} y R^{1b}) se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO₂CH₃, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y NH(C=O)R⁷.

En un aspecto adicional, R^{1a} es hidrógeno. En un aspecto adicional, R^{1a} es halógeno. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre hidrógeno y halógeno. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN y alquilo C1-C6. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, metilo, etilo y propilo. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, metilo, etilo y propilo. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH y CN. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno y OH. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre metilo, etilo y propilo. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, metilo, etilo y propilo. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre halógeno, OH, CN, metilo, etilo y propilo. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre halógeno, OH, metilo, etilo y propilo. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre halógeno, metilo, etilo y propilo.

En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre halógeno, OH y CN. En un aspecto adicional, R¹ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre hidrógeno, CN, metilo y CF₃. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, metilo y CF₃. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre hidrógeno, OH, CN, metilo y CF₃. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, metilo y CF₃. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre halógeno, CN, metilo y CF₃. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre halógeno, OH, CN, metilo y CF₃. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN y cianoalquilo C1-C6. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre hidrógeno, OH, CN y cianoalquilo C1-C6. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre hidrógeno, OH y cianoalquilo C1-C6. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre hidrógeno, CN y cianoalquilo C1-C6. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre hidrógeno, CN, cianometilo, cianoetilo, cianopropilo y 2-cianopropilo. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre halógeno, OH, CN y cianoalquilo C1-C6. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre halógeno, CN y cianoalquilo C1-C6. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre halógeno, OH y cianoalquilo C1-C6. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre halógeno, CN, cianometilo, cianoetilo, cianopropilo y 2-cianopropilo.

En un aspecto adicional, R^{1b} es hidrógeno. En un aspecto adicional, R^{1b} es halógeno. En un aspecto adicional, R^{1b} se selecciona de entre hidrógeno y halógeno. En un aspecto adicional, R^{1b} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, CN, SO₂CH₃, alcoxi C1-C6 y NH(C=O)R⁷. En un aspecto adicional, R^{1b} se selecciona de entre hidrógeno, CN, SO₂CH₃, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6 y NH(C=O)R⁷. En un aspecto adicional, R^{1b} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, CN y SO₂CH₃. En un aspecto adicional, R^{1b} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6 y NH(C=O)R⁷. En un aspecto adicional, R^{1b} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno y NH(C=O)R⁷. En un aspecto adicional, R^{1b} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6 y polihaloalcoxi C1-C6.

En un aspecto adicional, R^{1b} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN y cianoalquilo C1-C6. En un aspecto adicional, R^{1b} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, CN y cianoalquilo C1-C6. En un aspecto adicional, R^{1b} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH y cianoalquilo C1-C6. En un aspecto adicional, R^{1b} se selecciona de entre hidrógeno, OH, CN y cianoalquilo C1-C6. En un aspecto adicional, R^{1b} se selecciona de entre hidrógeno, OH y cianoalquilo C1-C6. En un aspecto adicional, R^{1b} se selecciona de entre hidrógeno, CN y cianoalquilo C1-C6. En un aspecto adicional, R^{1b} se selecciona de entre halógeno, OH, CN y cianoalquilo C1-C6. En un aspecto adicional, R^{1b} se selecciona de entre halógeno, OH y cianoalquilo C1-C6. En un aspecto adicional, R^{1b} se selecciona de entre halógeno, CN y cianoalquilo C1-C6.

En un aspecto, cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno. En un aspecto adicional, cada uno de R^{1a} y R^{1b} es hidrógeno. En un aspecto adicional, cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre halógeno. En un aspecto adicional, cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y alcoxi C1-C6. En un aspecto adicional, R^{1a} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, CN, cianoalquilo C1-C6 y alquilo C1-C6, y R^{1b} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, CN, OH, SO₂CH₃, NH(C=O)R⁷ y alcoxi C1-C6.

En un aspecto, cianoalquilo C1-C6 se selecciona de entre cianometilo, cianoetilo, cianopropilo y 2-cianopropilo. En un aspecto adicional, alcoxi C1-C6 se selecciona de entre metoxi, etoxi, y propoxi. En un aspecto adicional, polihaloalcoxi C1-C6 se selecciona de entre trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi. En un aspecto adicional, el halógeno se selecciona de entre flúor o cloro.

g. GRUPOS R²

En un aspecto, R² es SO₂R⁸. En un aspecto adicional, R² es SO₂NR¹⁰R¹¹.

h. GRUPOS R³

En un aspecto, R³ es halógeno.

En un aspecto adicional, el halógeno se selecciona de entre flúor o cloro.

i. GRUPOS R⁴

En un aspecto, R⁴ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar¹, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6.

En un aspecto adicional, R⁴ es hidrógeno. En un aspecto adicional, R⁴ es halógeno. En un aspecto adicional, R⁴ es CN. En un aspecto adicional, R⁴ es Ar¹. En un aspecto adicional, R⁴ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6. En un aspecto adicional, R⁴ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, arilo y heteroarilo. En un aspecto adicional, R⁴ se selecciona de entre hidrógeno y Ar¹. En un aspecto adicional, R⁴ se selecciona de entre halógeno y Ar¹. En un aspecto adicional, R⁴ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y Ar¹. En un aspecto adicional, R⁴ se selecciona de entre halógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y Ar¹. En un aspecto adicional, R⁴ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, CH₃, aziridinilo, ciclopropilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, hexahidropirimidinilo, hexahidropiridazinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 1,3-oxazinanilo, tiomorfolinilo 1,1-dióxido y 1-(alquilsulfonilo C1-C6)piperazinilo.

En un aspecto adicional, el halógeno se selecciona de entre flúor o cloro.

j. GRUPOS R⁵

En un aspecto, R⁵ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6. En un aspecto adicional, R⁵ es hidrógeno. En un aspecto adicional, R⁵ es alquilo C1-C6, por ejemplo, alquilo C1-C4. En un aspecto adicional, R⁵ se selecciona de entre hidrógeno, metilo y etilo.

k. GRUPOS R⁶

En un aspecto, R⁶ se selecciona de entre hidrógeno y CH₃. En un aspecto adicional, R⁶ es hidrógeno. En un aspecto adicional, R⁶ es CH₃.

l. GRUPOS R⁷

En un aspecto, R⁷ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6. En un aspecto adicional, R⁷ es hidrógeno. En un aspecto adicional, R⁷ es alquilo C1-C6, por ejemplo alquilo C1-C4. En un aspecto adicional, R⁷ se selecciona de entre hidrógeno, metilo, etilo y propilo. En un aspecto adicional, R⁷ se selecciona de entre metilo, etilo y propilo.

m. GRUPOS R⁸

En un aspecto, R⁸ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y NR¹⁰R¹¹. En un aspecto adicional, R⁸ se selecciona de entre alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y NR¹⁰R¹¹. En un aspecto adicional, R⁸ se selecciona de entre alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6. En un aspecto adicional, R⁸ se selecciona de entre hidrógeno, metilo, aziridinilo, ciclopropilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo y pirazolidinilo. En un aspecto adicional, R⁸ se selecciona de entre hidrógeno, aziridinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo y pirazolidinilo. En un aspecto adicional, R⁸ se selecciona de entre hidrógeno, aziridinilo, piperidinilo y pirrolidinilo. En un aspecto adicional, R⁸ se selecciona de entre metilo, aziridinilo, ciclopropilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo y pirazolidinilo. En un aspecto adicional, R⁸ se selecciona de entre aziridinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo y pirazolidinilo. En un aspecto adicional, R⁸ se selecciona de entre aziridinilo, piperidinilo y pirrolidinilo. En un aspecto adicional, R⁸ es piperidinilo. En un aspecto adicional, R⁸ es pirrolidinilo. En un aspecto adicional, R⁸ se selecciona de

entre hidrógeno y $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$. En un aspecto adicional, R^8 es $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$.

n. GRUPOS R^{10}

- 5 En un aspecto, R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6. En un aspecto adicional, R^{10} es hidrógeno. En un aspecto adicional, R^{10} se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6. En un aspecto adicional, R^{10} es alquilo C1-C6, por ejemplo, alquilo C1-C4. En un aspecto adicional, R^{10} es cicloalquilo C3-C6, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En un aspecto adicional, R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo y ciclopropilo. En un aspecto adicional, R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, metilo, etilo y propilo. En un aspecto adicional, R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, metilo y etilo.

o. GRUPOS R^{11}

- 15 En un aspecto, R^{11} se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R^{10} y R^n están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido. En un aspecto adicional, R^{11} es hidrógeno. En un aspecto adicional, R^{11} se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6. En un aspecto adicional, R^{11} se selecciona de entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo y ciclopropilo. En un aspecto adicional, R^{11} se selecciona de entre hidrógeno, metilo, etilo y propilo.

- 20 En un aspecto adicional, cada uno de R^{10} y R^{11} es hidrógeno. En un aspecto adicional, cada uno de R^{10} y R^{11} es metilo. En un aspecto adicional, cada uno de R^{10} y R^{11} es etilo. En un aspecto adicional, cada uno de R^{10} y R^{11} es ciclopropilo. En un aspecto adicional, R^{10} es hidrógeno y R^{11} es metilo. En un aspecto adicional, R^{10} es hidrógeno y R^{11} es etilo. En un aspecto adicional, R^{10} es hidrógeno y R^{11} es ciclopropilo. En un aspecto adicional, cada uno de R^{10} y R^{11} se selecciona de entre hidrógeno, metilo y etilo. En un aspecto adicional, R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6, y R^{11} es hidrógeno. En un aspecto adicional, R^{10} se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y R^{11} es alquilo C1-C6. En un aspecto adicional, R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6; y R^n se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6. En un aspecto adicional, R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo y ciclopropilo y R^{11} es hidrógeno. En un aspecto adicional, R^{10} se selecciona de entre metilo, etilo, propilo y ciclopropilo y R^{11} se selecciona de entre metilo, etilo y propilo. En un aspecto adicional, R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo y ciclopropilo y R^{11} se selecciona de entre hidrógeno, metilo, etilo y propilo.

- En un aspecto, R^{10} y R^{11} están unidos covalentemente y, junto con los carbonos intermedios, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con el nitrógeno. En un aspecto adicional, el anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con nitrógeno se selecciona de entre aziridinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hexahidropiperidinilo, hexahidropiridazinilo, morfolinilo, 1,3-oxazinano y azepanilo opcionalmente sustituido. En un aspecto adicional, el anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con el nitrógeno se selecciona de entre aziridinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y piperidinilo opcionalmente sustituido. En un aspecto adicional, el anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con nitrógeno se selecciona de entre aziridinilo, pirrolidinilo y piperidinilo opcionalmente sustituido. En un aspecto adicional, el anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con el nitrógeno es aziridinilo opcionalmente sustituido. En un aspecto adicional, el anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con el nitrógeno es pirrolidinilo opcionalmente sustituido. En un aspecto adicional, el anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con el nitrógeno es morfolinilo. En un aspecto adicional, el anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con el nitrógeno es piperidinilo. En un aspecto adicional, el anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con nitrógeno está opcionalmente sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, OH, alquilamina C1-C3, alquilo C1-C3 y ciclopropilo. En un aspecto adicional, los 0-3 sustituyentes se seleccionan entre halógeno, CN, metilo, etilo y propilo. En un aspecto adicional, los 0-3 sustituyentes son halógeno. En un aspecto, el halógeno se selecciona de entre flúor y cloro. En un aspecto, el halógeno es flúor. En un aspecto adicional, el anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido está sin sustituir.

- En un aspecto, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ se selecciona de entre NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{NH}(\text{C}_3\text{H}_5)$, aziridinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y piperidinilo. En un aspecto adicional, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ se selecciona de entre $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{NH}(\text{C}_3\text{H}_5)$, pirrolidinilo, morfolinilo y piperidinilo. En un aspecto adicional, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ se selecciona de entre $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NH}(\text{C}_3\text{H}_5)$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, aziridinilo, ciclopropilamino, pirrolidinilo y piperidinilo. En un aspecto adicional, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ se selecciona de entre $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NH}(\text{C}_3\text{H}_5)$, aziridinilo, ciclopropilamino y pirrolidinilo. En un aspecto adicional, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ es $\text{N}(\text{CH}_3)_2$. En un aspecto adicional, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ es $\text{NH}(\text{C}_3\text{H}_5)$. En un aspecto adicional, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ es pirrolidinilo.

60 p. GRUPOS R^{12}

- En un aspecto, R^{12} se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6. En un aspecto adicional, R^{12} es alquilo C1-C6, por ejemplo, alquilo C1-C4. En un aspecto adicional, R^{12} es cicloalquilo C3-C6, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En un aspecto adicional, R^{12} se selecciona de entre metilo, etilo, propilo y ciclopropilo. En un aspecto adicional, R^{12} se selecciona de entre metilo, etilo y propilo. En un aspecto adicional, R^{12} es metilo.

q. GRUPOS R¹³

5 En una divulgación, cada grupo R¹³ (es decir R^{13a} y R^{13b}) se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R^{13a} y R^{13b} están unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido. En una divulgación adicional, R^{13a} es hidrógeno o alquilo C1-C6. En una divulgación adicional, R^{13a} es hidrógeno o alquilo C1-C6, por ejemplo, alquilo C1-C4. En una divulgación adicional, R^{13b} es hidrógeno o alquilo C1-C6. En una divulgación adicional, R^{13b} es hidrógeno o alquilo C1-C6, por ejemplo, alquilo C1-C4. En una divulgación adicional, R^{13a} y R^{13b} son ambos hidrógeno. En una divulgación adicional, R^{13a} y R^{13b} son ambos alquilo C1-C6, por ejemplo, alquilo C1-C4.

10 En una divulgación adicional, R^{13a} y R^{13b} están unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido. En una divulgación adicional, R^{13a} y R^{13b} están unidos covalentemente y, junto con el boro intermedio, comprenden pinacol éster del ácido borónico, trimetilenglicol éster del ácido borónico o 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN).

r. GRUPOS R¹⁴

20 En una divulgación, cada grupo R¹⁴ (es decir R^{14a}, R^{14b} y R^{14c}) se selecciona independientemente entre alquilo C1-C6, por ejemplo, alquilo C1-C4. En una divulgación adicional, R^{14a}, R^{14b} y R^{14c} son todos butilo.

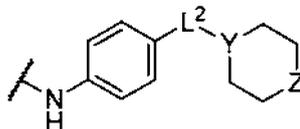
s. GRUPOS X¹

25 En una divulgación, X¹ es haluro o pseudohaluro. En una divulgación adicional, X¹ es halógeno, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo. En una divulgación adicional, X¹ es cloro, bromo o yodo. En una divulgación adicional, X¹ es bromo o yodo. En una divulgación adicional, X¹ es cloro. En una divulgación, X¹ es pseudohaluro, por ejemplo, triflato, mesilato, tosilato o brosilato. En una divulgación adicional, X¹ es un grupo capaz de experimentar una reacción de acoplamiento mediada por metal de transición, por ejemplo, una reacción de acoplamiento mediada por metal de transición.

30

t. GRUPOS X²

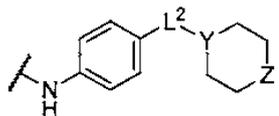
En una divulgación, X² es haluro, pseudohaluro, o un grupo que tiene una estructura representada por la fórmula:



35

40 En una divulgación adicional, X² es haluro o pseudohaluro. En una divulgación adicional, X² es halógeno, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo. En una divulgación adicional, X² es cloro, bromo o yodo. En un aspecto adicional, X² es bromo o yodo. En una divulgación adicional, X² es cloro. En otra divulgación adicional, X² es pseudohaluro, por ejemplo, triflato, mesilato, tosilato o brosilato. En una divulgación adicional, X² es un grupo capaz de experimentar una reacción de acoplamiento, por ejemplo una reacción de acoplamiento mediada por metal de transición.

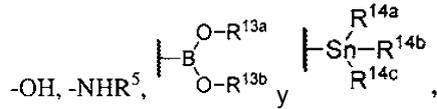
45 En una divulgación adicional, X² es un grupo que tiene una estructura representada por la fórmula:



50 En una divulgación adicional, tanto X¹ como X² son haluro. En una divulgación adicional, tanto X¹ como X² son cloro.

u. GRUPOS M

En una divulgación, M es un grupo capaz de experimentar una reacción de acoplamiento, por ejemplo una reacción de acoplamiento mediada por metal de transición. En una divulgación adicional, M se selecciona de entre:



5 donde cada uno de R^{13a} y R^{13b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, y alquilo C1-C6; o R^{13a} y R^{13b} están unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido; y donde cada uno de R^{14a}, R^{14b} y R^{14c} es independientemente alquilo C1-C6.

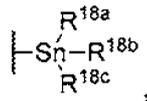
En una divulgación adicional, M es -OH. En una divulgación adicional, M es -NHR⁵.

En una divulgación adicional, M es un grupo que tiene una estructura



15 donde cada uno de R^{13a} y R^{13b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, y alquilo C1-C6; o R^{13a} y R^{13b} están unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido.

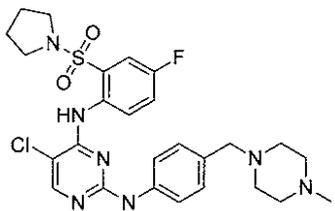
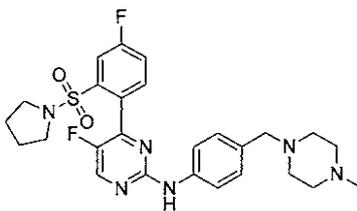
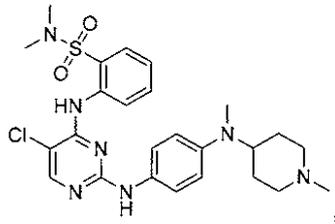
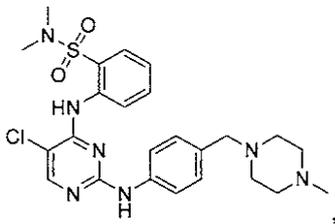
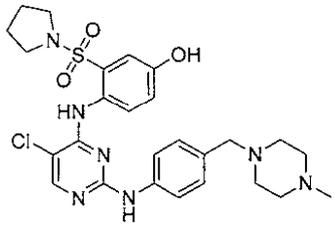
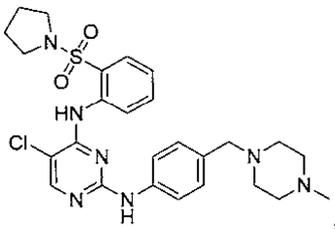
En una divulgación adicional, M es un grupo que tiene una estructura:

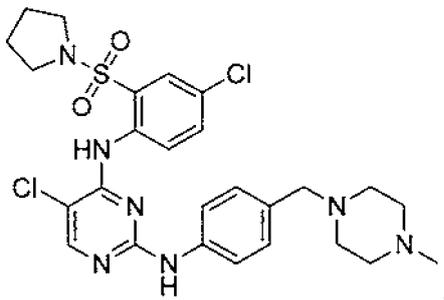
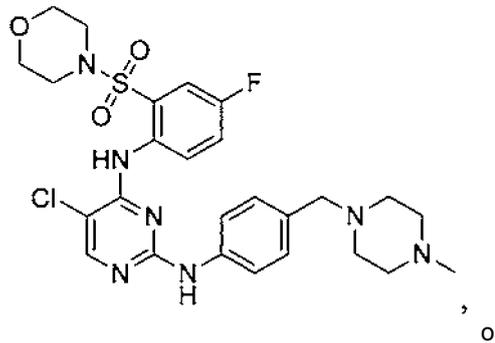
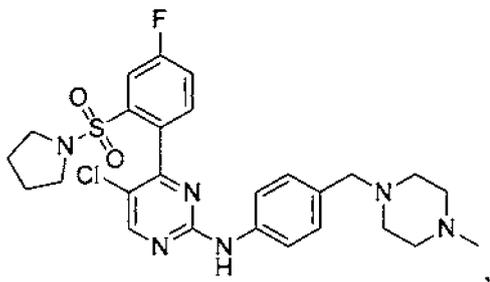
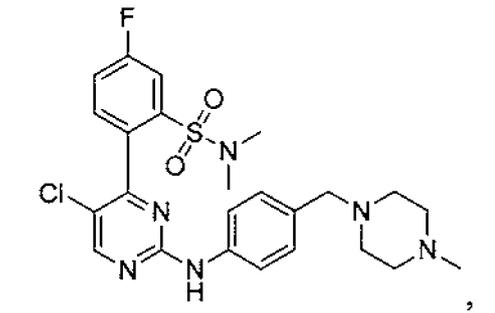
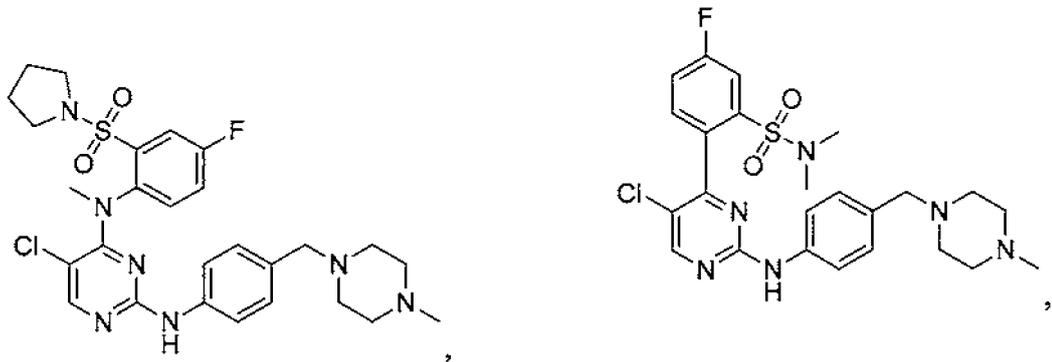


donde cada uno de R^{14a}, R^{14b} y R^{14c} es independientemente alquilo C1-C6.

20 **2. COMPUESTOS EJEMPLO**

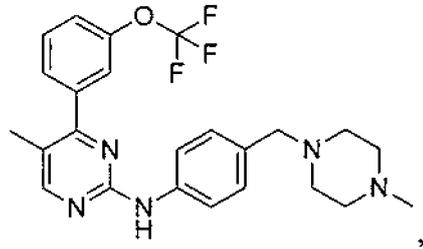
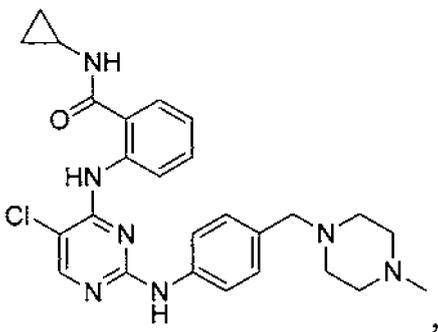
En un aspecto de la invención, el compuesto de la invención puede estar presente como:

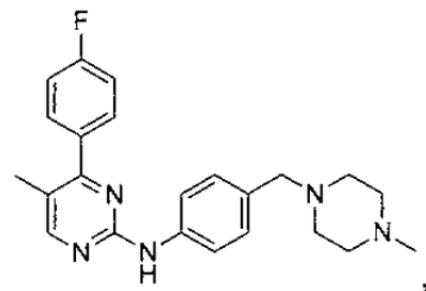
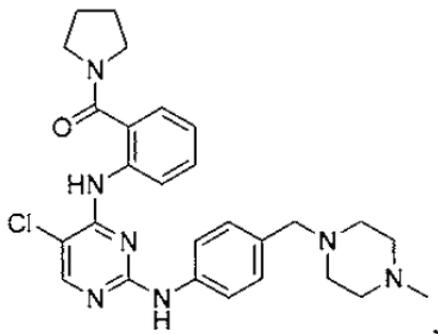
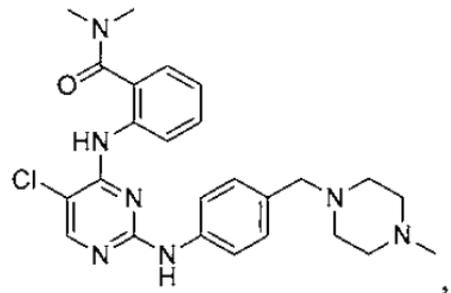
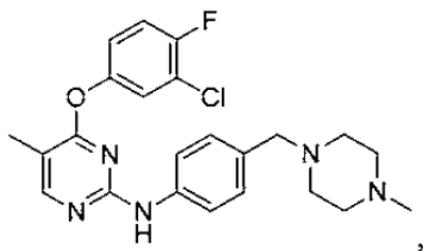
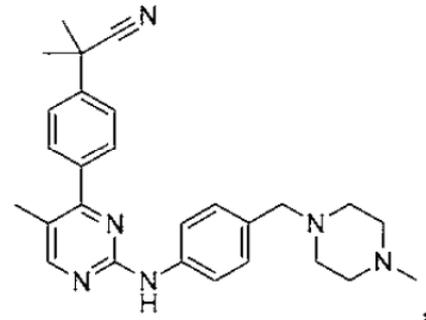
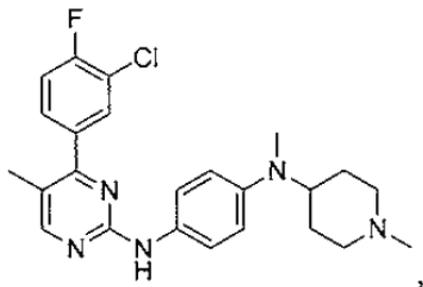
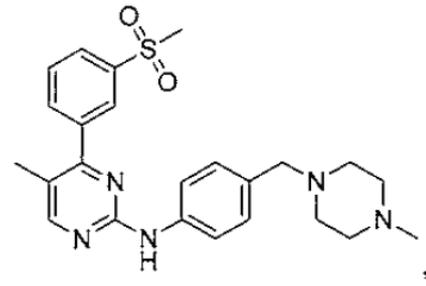
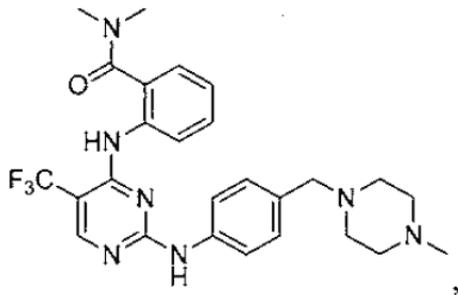
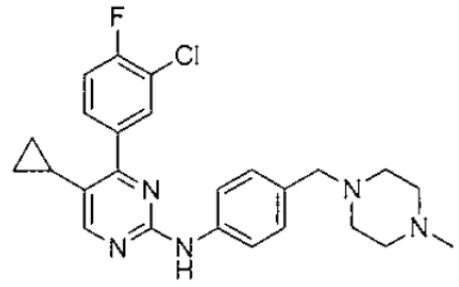
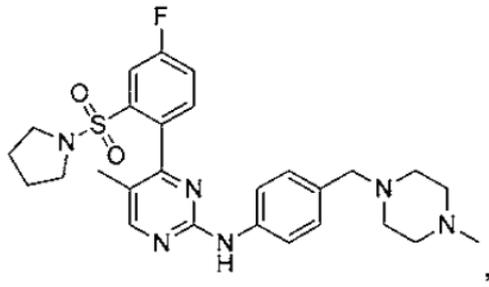


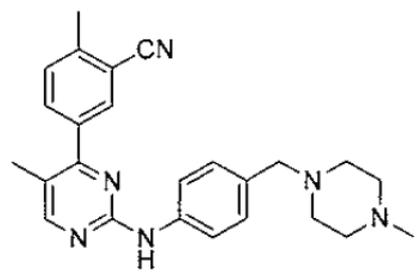
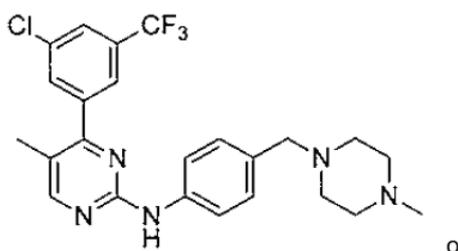
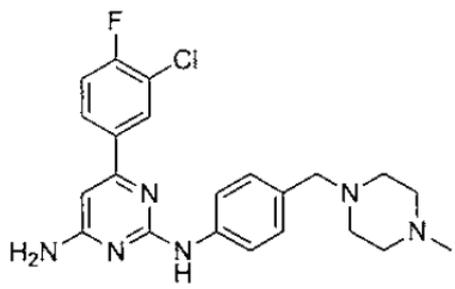
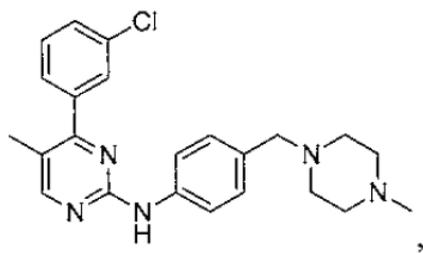
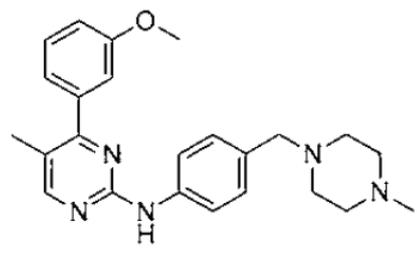
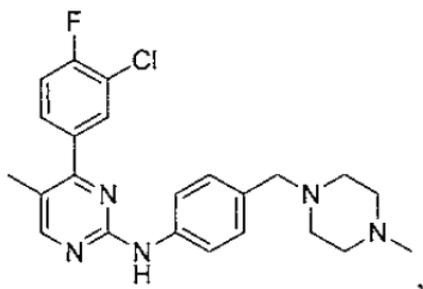
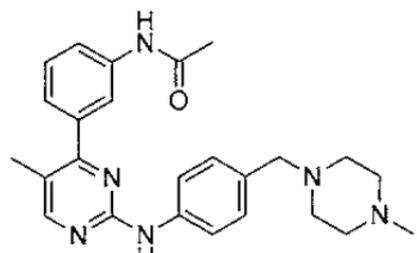
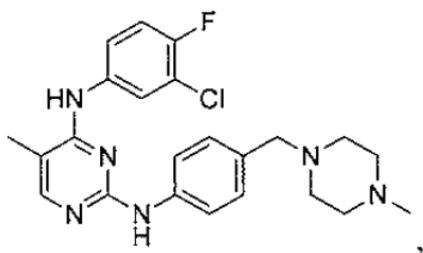


El compuesto divulgado puede estar presente como:

5







En un aspecto adicional, el compuesto presenta inhibición de una proteína quinasa. En un aspecto adicional, el compuesto presenta inhibición de una proteína quinasa. En otro aspecto adicional, el compuesto presenta inhibición de una proteína quinasa seleccionada entre las quinasa I del oncogén c-abl, quinasa I del oncogén c-abl (forma T315I) receptor de la tirosina quinasa ALK, aurora quinasa A, receptor de la tirosina quinasa AXL, quinasa 1 dependiente de ciclina, quinasa 2 dependiente de ciclina, proteína serina/treonina quinasa Chk1, quinasa del receptor I del factor estimulador de colonias de macrófagos, quinasa del receptor I de efrina de tipo A, proteína tirosina quinasa Fer, quinasa de la proteína tirosina quinasa, quinasa del receptor I de efrina de tipo A, proteína tirosina quinasa Fer, proteína tirosina quinasa Fes/Fps, receptor I del factor de crecimiento de fibroblastos, proteína tirosina quinasa Fgr, receptor I del factor de crecimiento análogo a insulina, receptor de la proteína quinasa estimuladora de macrófagos, receptor de la proteína tirosina quinasa del protooncogén Ret, proteína tirosina quinasa del protooncogén ROS, proteína tirosina quinasa del protooncogén Src, proteína tirosina quinasa del protooncogén Yes, proteína tirosina quinasa 2 beta de PTK2B, proteína serina/treonina quinasa MST4, proteína serina/treonina quinasa PAK 4, proteína tirosina quinasa JAK1, proteína tirosina quinasa JAK2, proteína tirosina quinasa JAK3, proteína tirosina quinasa Lck, proteína tirosina quinasa Lyn, proteína tirosina quinasa Mer, proteína tirosina quinasa SYK, receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular, y receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular. En un aspecto adicional adicional, el compuesto presenta inhibición del receptor de la tirosina quinasa Axl ("Axl"),

En un aspecto adicional, la invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de la ruta PI3K/Akt. En un aspecto adicional adicional, el compuesto presenta inhibición de la fosforilación de Akt en una célula.

5 En un aspecto adicional, los compuestos divulgados presentan inhibición con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ M. En un aspecto adicional adicional, los compuestos divulgados presentan inhibición con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ M. En otro aspecto adicional, los compuestos divulgados presentan inhibición con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ M. En otro aspecto adicional, los compuestos presentan inhibición con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-7}$ M. En un aspecto adicional adicional, los compuestos presentan inhibición con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-8}$ M. En otro aspecto adicional, los compuestos presentan inhibición con una IC_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.

Se contempla que uno o más compuestos puedan omitirse opcionalmente de la invención divulgada,

15 Se contempla que uno o más compuestos puedan omitirse opcionalmente de la invención divulgada.

3. INHIBICIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA PROTEÍNA QUINASA

En general, los compuestos divulgados presentan inhibición de la ruta PI3K/Akt. En un aspecto adicional, el compuesto presenta inhibición de una proteína quinasa. En otro aspecto adicional, el compuesto presenta inhibición de una proteína quinasa seleccionada entre la quinasa c-abl del oncogén 1, la quinasa c-abl del oncogén 1 (forma T315I) receptor de la tirosina quinasa ALK, aurora quinasa A, receptor de la tirosina quinasa AXL, quinasa 1 dependiente de ciclina, quinasa 2 dependiente de ciclina, proteína serina/treonina quinasa Chk1, quinasa del receptor 1 del factor estimulador de colonias de macrófagos, quinasa del receptor 1 de efrina de tipo A, proteína tirosina quinasa Fer, proteína tirosina quinasa Fes/Fps, receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos, proteína tirosina quinasa Fgr, receptor 1 del factor de crecimiento análogo a insulina, receptor de la proteína quinasa estimuladora de macrófagos, receptor de la proteína tirosina quinasa del protooncogén Ret, proteína tirosina quinasa del protooncogén ROS, proteína tirosina quinasa del protooncogén Src, proteína tirosina quinasa del protooncogén Yes, proteína tirosina quinasa 2 beta de PTK2B, proteína serina/treonina quinasa MST4, proteína serina/treonina quinasa PAK 4, proteína tirosina quinasa JAK1, proteína tirosina quinasa JAK2, proteína tirosina quinasa JAK3, proteína tirosina quinasa Lck, proteína tirosina quinasa Lyn, proteína tirosina quinasa Mer, proteína tirosina quinasa SYK, receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular, y receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular. En un aspecto adicional, un compuesto divulgado puede presentar inhibición de una de estas quinasas con una CI_{50} de menos de aproximadamente $10 \mu\text{M}$, de menos de aproximadamente $1 \mu\text{M}$, de menos de aproximadamente 500 nM , de menos de aproximadamente 100 nM , o de menos de aproximadamente 10 nM .

35 En un aspecto, los compuestos divulgados presentan inhibición de las quinasas que son miembros de la subfamilia de receptores de la tirosina quinasa TAM. En un aspecto adicional, el receptor de la tirosina quinasa se selecciona de entre Axl, Tyro3 y Mer. Por ejemplo, un compuesto divulgado puede presentar la inhibición de Tyro3 con una CI_{50} de menos de aproximadamente $10 \mu\text{M}$, de menos de aproximadamente $1 \mu\text{M}$, de menos de aproximadamente 500 nM , de menos de aproximadamente 100 nM , o de menos de aproximadamente 10 nM . Como alternativa, un compuesto divulgado puede presentar la inhibición de Mer con una CI_{50} de menos de aproximadamente $10 \mu\text{M}$, de menos de aproximadamente $1 \mu\text{M}$, de menos de aproximadamente 500 nM , de menos de aproximadamente 100 nM , o de menos de aproximadamente 10 nM .

45 En un aspecto, los compuestos divulgados presentan inhibición del receptor de la tirosina quinasa Axl ("Axl"), Por ejemplo, un compuesto divulgado puede presentar la inhibición de Axl con una CI_{50} de menos de aproximadamente $10 \mu\text{M}$, de menos de aproximadamente $1 \mu\text{M}$, de menos de aproximadamente 500 nM , de menos de aproximadamente 100 nM , o de menos de aproximadamente 10 nM .

50 En un aspecto adicional, la inhibición se determina en un ensayo in vitro que mide la actividad catalítica de la proteína quinasa, por ejemplo, la desaparición de sustrato ATP o la conversión de ATP a ADP usando los métodos conocidos en la técnica. En un aspecto adicional adicional, el ensayo usa una proteína quinasa recombinante. En otro aspecto adicional, la proteína quinasa recombinante es Axl. En algunos casos, Puede ser útil etiquetar la proteína quinasa recombinante con una etiqueta de afinidad. Un ejemplo de etiquetas de afinidad útiles es la etiqueta His6. Un ensayo adecuado es el ensayo de la quinasa Axl Lathascreen™ (Invitrogen), cuyo uso se describe en los ejemplos. Por ejemplo, un compuesto divulgado puede presentar inhibición de la actividad catalítica de la proteína quinasa con una CI_{50} de menos de aproximadamente $10 \mu\text{M}$, de menos de aproximadamente $1 \mu\text{M}$, de menos de aproximadamente 500 nM , de menos de aproximadamente 100 nM , o de menos de aproximadamente 10 nM .

60 En un aspecto adicional, el ensayo in vitro mide la inhibición por un compuesto divulgado de la unión de un inhibidor competitivo de ATP en el sitio activo de la proteína quinasa. En un aspecto adicional adicional, el ensayo usa una proteína quinasa recombinante. En otro aspecto adicional, la proteína quinasa recombinante es Axl. En otro aspecto adicional, un compuesto divulgado puede presentar inhibición de la unión en el sitio de unión del ATP de la proteína quinasa con una CI_{50} de menos de aproximadamente $10 \mu\text{M}$, de menos de aproximadamente $1 \mu\text{M}$, de menos de aproximadamente 500 nM , de menos de aproximadamente 100 nM , o de menos de aproximadamente 10 nM . un ejemplo de dicho ensayo es en Ensayo de unión a la quinasa Eu LanthaScreen™ (Invitrogen Corporation, Carlsbad,

65

Calif.) que se basa en la unión y el desplazamiento de la estructura principal del inhibidor de la quinasa con ATP marcado con Alexa Fluor® 647 (trazador de quinasa) a la quinasa de interés. La unión del trazador a la quinasa se detecta usando un anticuerpo antietiqueta marcado con europio, que se une a la quinasa de interés. La unión simultánea del trazador y el anticuerpo a la quinasa da como resultado un alto grado de FRET (transferencia de energía de resonancia mediante fluorescencia) desde el fluoróforo donante de europio (Eu) al fluoróforo aceptor de Alexa Fluor® 647 sobre el trazador de la quinasa. La unión de un inhibidor a la quinasa compite por la unión con el trazador, dando como resultado una pérdida de FRET. Este tipo de ensayo permite la detección de múltiples modos de interacción con la quinasa diana en el sitio de unión al ATP, incluyendo los inhibidores de "Tipo II", que se unen en el sitio del ATP y un segundo sitio denominado a menudo sitio "alostérico" los compuestos que se unen tanto a las formas activas como a las formas sin activar de una quinasa diana, y los compuestos con una baja cinética de unión.

C. INHIBICIÓN DE LA RUTA PI3K/AKT

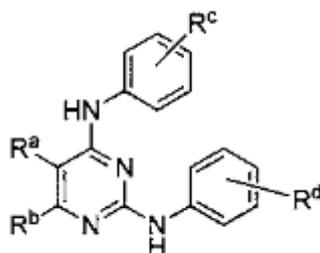
La utilidad de los compuestos de acuerdo con la presente invención como inhibidores de la ruta de señalización PI3K/Akt, en particular mediante la inhibición de la actividad de Axl, se puede demostrar mediante la metodología conocida en la técnica. Por ejemplo, se puede determinar la inhibición de las etapas específicas en una ruta de señalización. En un aspecto, los compuestos de la presente invención inhiben la fosforilación de Akt. En un aspecto adicional, se puede determinar la fosforilación de Akt en Ser 473 como una medida de la inhibición de la ruta de señalización. Por ejemplo, un compuesto puede presentar inhibición de la fosforilación de Akt con una CI_{50} de menos de aproximadamente 10 μ M, de menos de aproximadamente 1 μ M, de menos de aproximadamente 500 nM, de menos de aproximadamente 100 nM, o de menos de aproximadamente 10 nM. En un aspecto adicional, la inhibición es de la fosforilación en Thr308 de Akt.

En un aspecto, los compuestos divulgados presentan la inhibición de la viabilidad celular. Por ejemplo, las células derivadas de tumores con una expresión aumentada de Axl y/o Gas6 son adecuadas para la determinación de la viabilidad celular. En un aspecto adicional, la inhibición se determina usando una línea de células seleccionada entre células PSN-1, PL45, y PANC-1. En otro aspecto adicional, la línea de células se selecciona de entre las células K562, MCF-7, PL-45, PANC-1, PSN-1, HepG2, A549AN3-CA, RL95-2, SK-OV-3, NCCIT, HOT-116, AGS, BT549, RKO, Hec-1 A, 786-0, HCT-15, U87-MG, PC-3, MCF-7, H1975, HT-29, T47D, BT-20, y LNCap. Por ejemplo, un compuesto puede presentar inhibición de la viabilidad celular en una de estas líneas de células con una CI_{50} de menos de aproximadamente 10 μ M, de menos de aproximadamente 1 μ M, de menos de aproximadamente 500 nM, de menos de aproximadamente 100 nM, o de menos de aproximadamente 10 nM. Se conocen en la técnica los métodos para medir la viabilidad celular y se describen en el presente documento.

Se puede medir la eficacia in vivo de los compuestos divulgados en numerosos modelos preclínicos donde se conocen, terapéuticas clínicamente útiles que muestran respuestas positivas similares. Por ejemplo, los compuestos divulgados pueden evaluarse en modelos de xenoinjertos de ratones en animales de laboratorio en dosis que varían de 1 a 100 mg/kg administradas por vía oral, mediante inyección intravenosa, inyección subcutánea, o inyección intraperitoneal. Aunque, se usan con más frecuencia ratones alotímicos en el modelo de xenoinjerto tumoral, se pueden usar otros animales de laboratorio según sea necesario por conveniencia de los objetivos del estudio. En el modelo de xenoinjerto tumoral, el volumen del tumor en varios puntos tras el implante del tumor y/o la mortalidad pueden usarse como criterios de valoración en el estudio. Las líneas de células adecuadas para establecer xenoinjertos tumorales incluyen las siguientes: PL45, PANC-1 o PSN-1. En otro aspecto adicional, la línea de células se selecciona de entre las células K562, MCF-7, PL-45, PANC-1, PSN-1, HepG2, A549AN3-CA, RL95-2, SK-OV-3, NCCIT, HCT-116, AGS, BT549, RKO, Hec-1 A, 786-0, HCT-15, U87-MG, PC-3, MCF-7, H1975, HT-29, T47D, BT-20, y LNCap.

D. IDENTIFICACIÓN BASADA EN LA ESTRUCTURA DE LOS INHIBIDORES DE AXL

Se usó una estrategia de diseño basada en la estructura en la identificación de los farmacóforos potenciales útiles como inhibidores de Axl. Los experimentos de acoplamiento virtuales identificaron pirimidinas 2,4-diaminas 2,4,6-trisustituidas como fragmentos activos. En la Figura 1 se muestra un estudio de acoplamiento representativo, que muestra el acoplamiento de la 2-((5-cloro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-N,N-dimetilbenzamida con un modelo basado en la homología de la quinasa Axl. Los restos críticos están marcados y la bisagra, los genes gatekeeper (genes porteros), los sitios hidrófobos y del disolvente están resaltados con representaciones superficiales. Tal como se muestra, el nitrógeno de la pirimidina toma parte en la interacción de unión al hidrógeno de la quinasa con el NH de la amida de Met623. Para la descripción del enfoque basado en la estructura, se hace referencia a la estructura química proporcionada a continuación. Los sustituyentes de la pirimidina se extiende en la región expuesta al disolvente (posición R^b y ocupa la cavidad hidrófoba (posición R^d).



Se usó un modelo de homología debido a que no existe actualmente una estructura cristalina resuelta del dominio catalítico de la quinasa Axl. El modelo de homología se desarrolló a un alineamiento de múltiples secuencias usando el software de alineamiento de múltiples secuencias CLUSTAL 2.0.11 de tres proteínas relacionadas con estructuras cristalinas de rayos x resueltas. Las secuencias utilizadas en el alineamiento y que forman la base del modelo de homología fueron: MER (identidad/similitud de la secuencia del 69/83%, 1% de huecos), c-Met (46% de identidad) e IGF-IR (41% de identidad). El alineamiento se muestra en la Figura 2 y los restos están resaltados del siguiente modo: los restos idénticos se indican con un único punto elevado; los restos muy conservados con dos puntos alineados; y los restos similares con un punto individual más pequeño. Los restos de aminoácidos resaltados con letras grises más claras son los restos de sitios activos críticos y el resto en rojo es la quinasa portero.

En un enfoque sintético para mejorar los inhibidores de Axl, se instalaron heterociclos que contenían anilinas con propiedades farmacocinéticas deseables en la posición 2 y se unieron grupos arilo deficientes en electrones en la posición R^d . Los compuestos sintetizados en esta serie dieron como resultado compuestos con actividades en el intervalo de 10 μ M. Se encontró que la sustitución en la posición 6 (R^b) alteró la unión en la región bisagra debido al impedimento estérico con el portero Leu620, dando como resultado pérdida de actividad.

Una 2ª generación de compuestos preparada con pequeños grupos hidrófobos o grupos R^a básicos (alquilo, halógenos, CN) presentó actividades tan bajas como 750 nm. Se varió el sustituyente R^d hidrófobo con grupos oxígeno polarizables y grupos alquilo hidrófobos (por ejemplo, dialquilamida) para potenciar la coordinación de Mg^{2+} y favorecer las interacciones hidrófobas con el bucle DGF, dando como resultado una 3ª generación de compuestos con actividades tan bajas como 20 nm.

La optimización adicional de la actividad y la selectividad de los inhibidores de Axl puede continuar mediante la síntesis de compuestos que tienen además en cuenta el portero, el bucle DFG, y la lámina β hidrófoba (véase la Figura 1). Por ejemplo, el alineamiento de múltiples secuencias de AXL y Aurora A y B que muestran un alto grado de identidad/similitud de la secuencia como se muestra a continuación.

Axl	LGE GE FGVMRLI L PFMGND FG
Aurora A	LGK G KFGVLRRL Y LE Y AGND FG
Aurora B	LGK G KFGVLR M Y L EFAGND FG
	** :*:***:*: * : *****

Se cree que los restos que están en negrita están implicados como la quinasa portero (kinase gate keeper). AXL y las Auroras comparten un portero Leu, sin embargo, el siguiente resto es un Glu ácido polar (Auroras) o un Pro hidrófobo (Axl). Sin desear quedar ligado a teoría alguna, los 5 sustituyentes hidrófobos más voluminosos podrían desestabilizar la región bisagra de Aurora. Se descubrió que un volumen excesivo de trifluorometano desestabilizó también Axl, pero los sustituyentes CN más pequeños podrían mejorar la actividad quinasa selectiva.

la interacción entre la dialquilamida hidrófoba ligeramente básica y el Phe228 del bucle DFG pueden fortalecerse mediante la introducción de cicloalquilo más hidrófobos, que bloquean la conformación del inhibidor y "empujan" el resto R^d más próximo a la lámina- β . La introducción de electrones electroatrayente en este anillo puede favorecer la interacción para LGE de AXL frente a LGK de Auroras (véase la Figura 3 del modelo de acoplamiento).

E. MÉTODOS PARA FABRICAR LOS COMPUESTOS

En una divulgación, la solicitud se refiere a métodos para fabricar compuestos útiles como inhibidores de proteína quinasa, que pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos de proliferación celular incontrolada. En una divulgación, la proteína quinasa es Axl.

Los compuestos de esta invención se pueden preparar empleando reacciones tal como se muestra en los esquemas siguientes, además de otras manipulaciones estándar que se conocen en la bibliografía, ejemplificadas en las secciones experimentales o claras para un experto en la técnica. Por claridad, se muestran ejemplos que tienen un

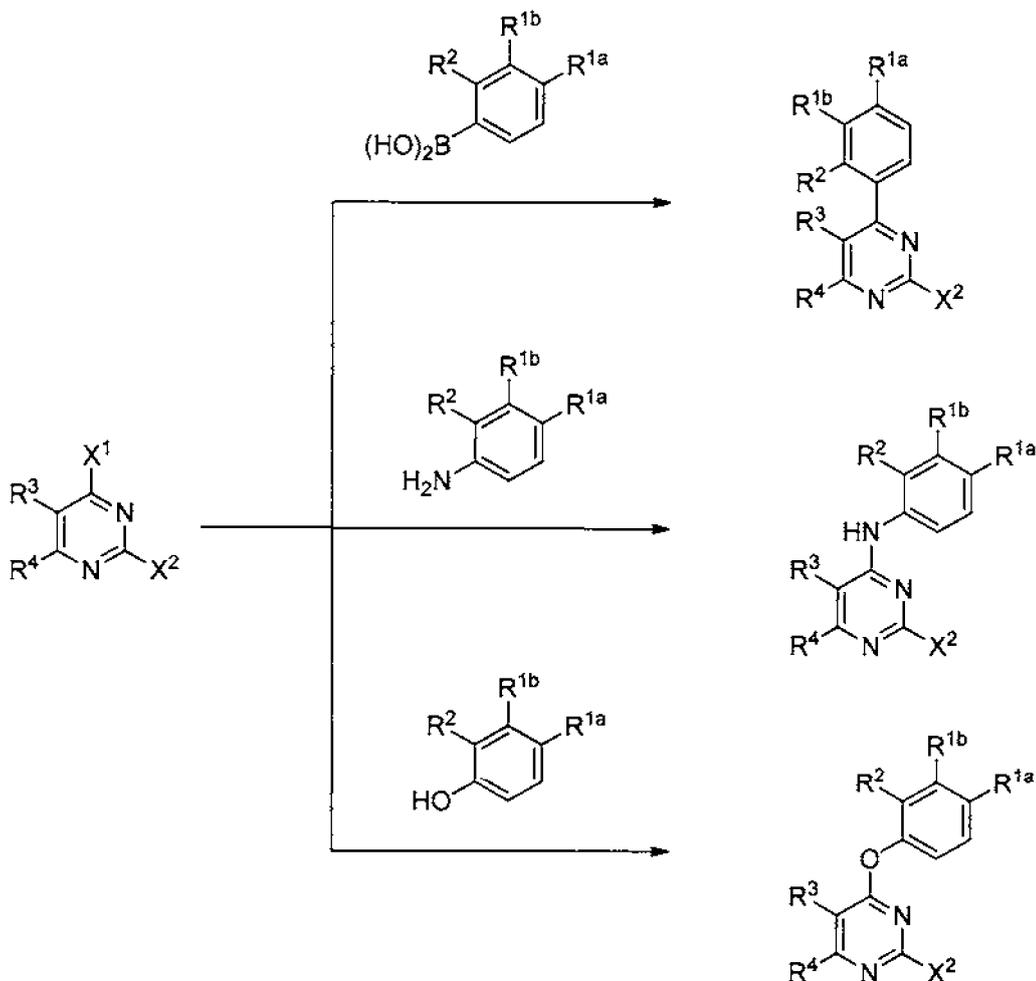
único sustituyente donde se permiten múltiples sustituyentes según las definiciones divulgadas en el presente documento.

5 Las reacciones usadas para generar los compuestos de esta invención se preparan empleando reacciones tal como se muestra en los esquemas de reacción, junto con otras manipulaciones habituales conocidas en la bibliografía o por los expertos en la técnica. Los ejemplos siguientes se proporcionan para que la invención se puede entender en su totalidad, son solamente ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes.

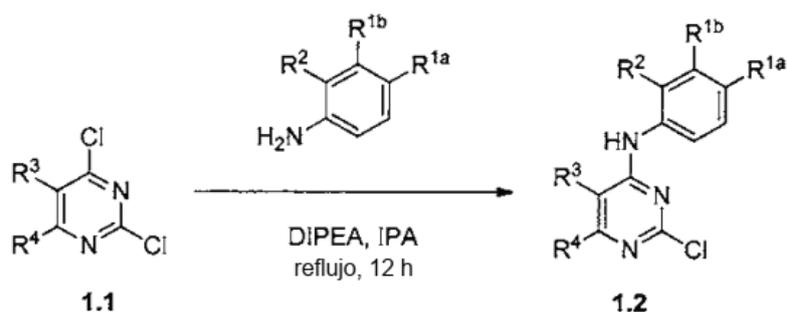
10 En un aspecto, los compuestos de la invención comprenden los productos de los métodos sintéticos descritos en el presente documento. En un aspecto adicional, los compuestos de la invención comprenden un compuesto producido por un método sintéticos descrito en el presente documento. En otro aspecto adicional, la invención comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del producto de los métodos divulgados y un portador farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto adicional, la invención comprende un método para fabricar un medicamento que comprende combinar al menos uno compuesto de cualquiera de los compuestos divulgados o al menos un producto de los métodos divulgados con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

1. RUTAI

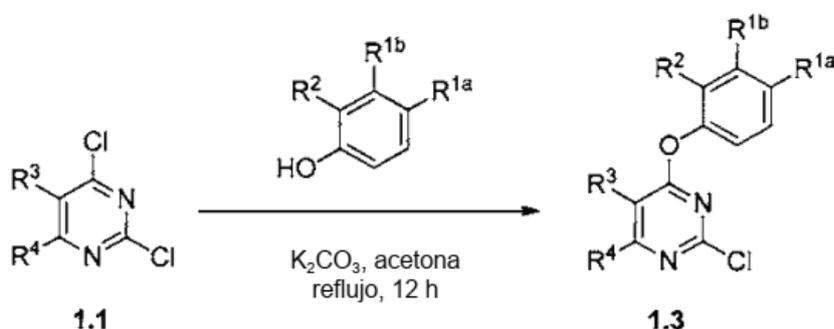
20 En una divulgación, pueden prepararse análogos de 2-halo-4-fenilpirimidina sustituidos tal como se muestra a continuación.



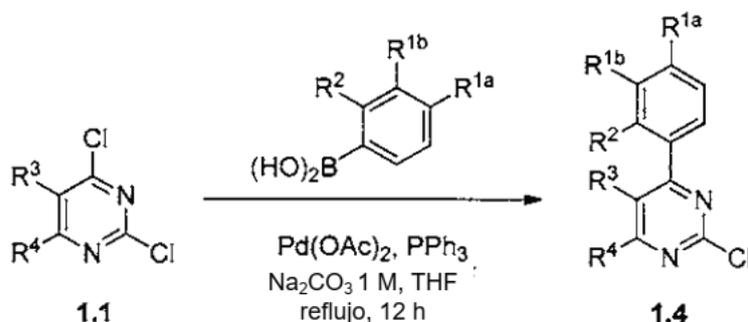
25 Los compuestos se representan en forma genérica, con los sustituyentes tal como se indica en las descripciones de compuestos en otras partes del presente documento. A continuación se presentan ejemplos más específicos.



5 Como ejemplo, puede prepararse el compuesto 1.2 de acuerdo con la ruta I. Comenzando con el compuesto 1.1, una reacción de sustitución nucleófila aromática con una anilina opcionalmente sustituida, en presencia de una base (por ejemplo, DIPEA o DIEA), proporciona el compuesto 1.2.

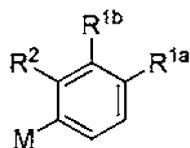


10 Como un ejemplo más, puede prepararse el compuesto 1.3 de acuerdo con la ruta I. Comenzando con el compuesto 1.1, una reacción de sustitución nucleófila aromática con un fenol opcionalmente sustituido, en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio) proporciona el compuesto 1.3.



15 Como un ejemplo más, puede prepararse el compuesto 1.4 de acuerdo con la ruta I. Comenzando con el compuesto 1.1, una reacción de acoplamiento cruzado catalizada con paladio con un ácido borónico opcionalmente sustituido, en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de sodio) proporcionan el compuesto 1.4.

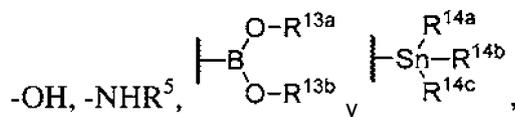
20 Así, en una divulgación, la invención se refiere a un método que comprende las etapas de: proporcionar un primer compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



25 donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO_2CH_3 , alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^7$; donde R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R^2 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, SO_2R^8 y $(\text{C}=\text{O})\text{R}^8$; donde R^8 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$; donde R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo

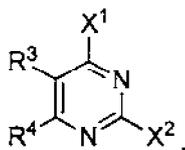
C1-C6 y cicloalquilo C3-C6; y donde R¹¹, cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R¹⁰ y R¹¹ están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde M se selecciona de entre:

5



donde cada uno de R^{13a} y R^{13b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, y alquilo C1-C6; o R^{13a} y R^{13b} están unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido; y donde cada uno de R^{14a}, R^{14b} y R^{14c} es independientemente alquilo C1-C6; y acoplar con un segundo compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

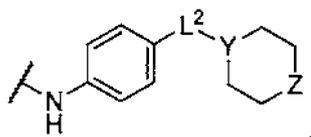
10



donde R³ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polialquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, polihaloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6 y donde R⁴ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar¹, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar¹ o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R¹² se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6; donde X¹ es haluro o pseudohaluro; donde X² es haluro, pseudohaluro, o un grupo que tiene una estructura representada por la fórmula:

15

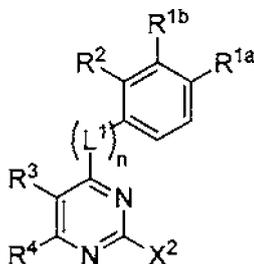
20



25

donde L² se selecciona de entre CH₂ y NCH₃, con la condición de que L² es CH₂ cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre O, NR⁶ y CH₂; donde R⁶ se selecciona de entre hidrógeno y CH₃; donde se lleva a cabo acoplamiento durante un tiempo y a una temperatura suficientes para proporcionar un producto que tiene una estructura representada por una fórmula:

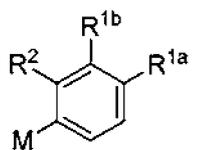
30



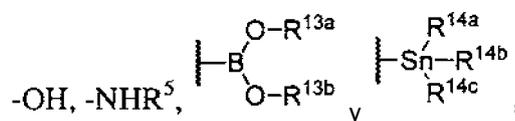
35

donde L¹ se selecciona de entre O y NR⁵, donde n es 0 o 1; donde R⁵ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

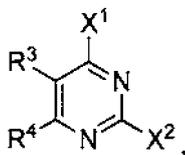
En consecuencia, en diversos aspectos, la invención se refiere a un método que comprende las etapas de: proporcionar un primer compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



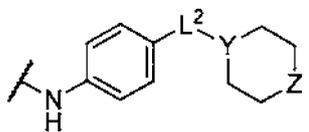
- 5 donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO₂CH₃, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y NH(C=O)R⁷; donde R⁷ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R² se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, SO₂R⁸ y (C=O)R⁸; donde R⁸ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y NR¹⁰R¹¹; donde R¹⁰ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde R¹¹, cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R¹⁰ y R¹¹ están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde M se selecciona de entre:



- 15 donde cada uno de R^{13a} y R^{13b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, y alquilo C1-C6; o R^{13a} y R^{13b} están unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido; y donde cada uno de R^{14a}, R^{14b}, y R^{14c} es independientemente alquilo C1-C6; y acoplar con un segundo compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

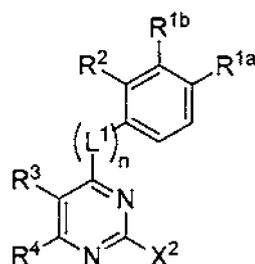


- 20 donde R³ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polialquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, polihaloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6 y donde R⁴ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar¹, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar¹ o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R¹² se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6; donde X¹ es haluro o pseudohaluro; donde X² es haluro, pseudohaluro o un grupo que tiene una estructura representada por la fórmula:



- 35 donde L² se selecciona de entre CH₂ y NCH₃, con la condición de que L² es CH₂ cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre O, NR⁶ y CH₂; donde R⁶ se selecciona de entre hidrógeno y CH₃; donde se lleva a cabo acoplamiento durante un tiempo y a una temperatura suficientes para proporcionar un producto que tiene una estructura representada por una fórmula:

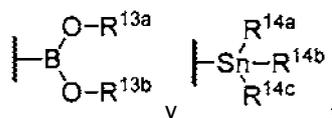
40



donde L¹ se selecciona de entre O y NR⁵, donde n es 0 o 1; donde R⁵ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6.

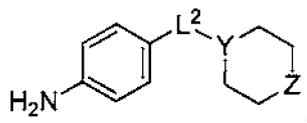
5

En una divulgación adicional, M se selecciona de entre:



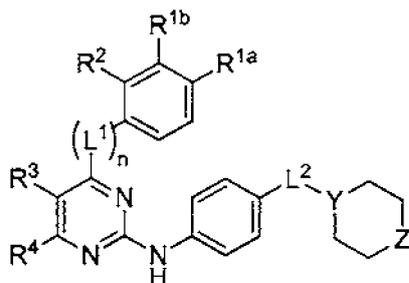
10 donde se realiza acoplamiento en presencia de un catalizador de paladio(0).

En una divulgación adicional, X² es haluro o pseudohaluro, comprendiendo el método además la etapa de hacer reaccionar el producto con un tercer compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



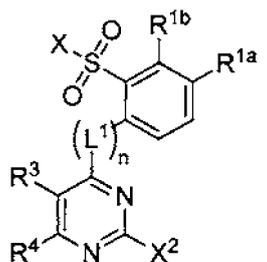
15

en presencia de un catalizador de paladio(0) durante un tiempo y a una temperatura suficientes para proporcionar un producto que tiene una estructura representada por una fórmula:



20

En una divulgación adicional, R² es hidrógeno, comprendiendo el método la etapa de halosulfonación para proporcionar un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



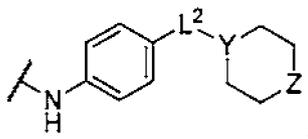
25

donde X es halógeno.

En una divulgación adicional, X² es haluro o pseudohaluro.

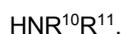
30

En una divulgación adicional, X² es un grupo que tiene una estructura representada por la fórmula:

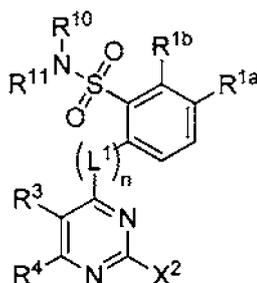


5 donde L² se selecciona de entre CH₂ y NCH₃, con la condición de que L² es CH₂ cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre O, NR⁶ y CH₂; donde R⁶ se selecciona de entre hidrógeno y CH₃.

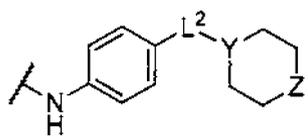
10 En una divulgación adicional, el método comprende además la etapa de hacer reaccionar el producto de halosulfonación con una amina que tiene una estructura representada por una:



15 donde R¹⁰ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6; y donde R¹¹ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o donde R¹⁰ y R¹¹ están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; proporcionando de este modo un producto que tiene una estructura representada por una fórmula:

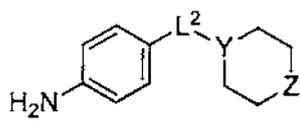


20 En una divulgación adicional, X² es un grupo que tiene una estructura representada por la fórmula:

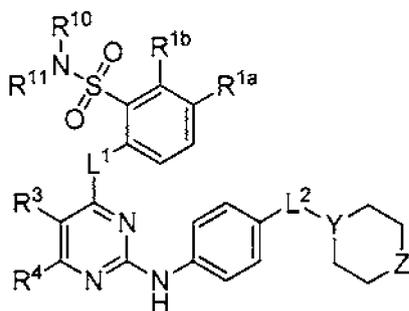


25 donde L² se selecciona de entre CH₂ y NCH₃, con la condición de que L² es CH₂ cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre O, NR⁶ y CH₂; donde R⁶ se selecciona de entre hidrógeno y CH₃.

30 En una divulgación adicional, X² es haluro o pseudohaluro, comprendiendo el método además la etapa de hacer reaccionar el producto con una amina que tiene una estructura representada por una fórmula:

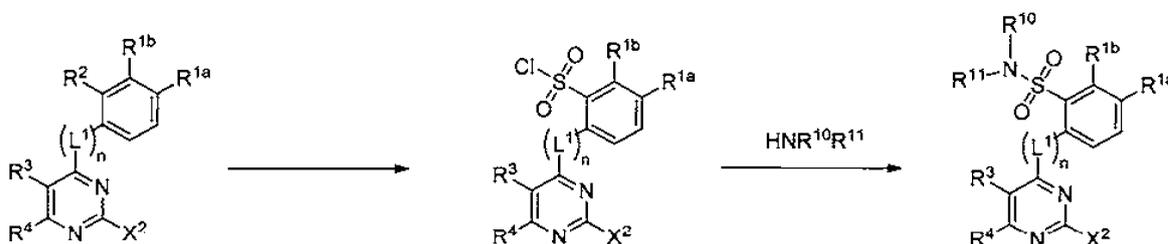


35 en presencia de un catalizador de paladio(0) durante un tiempo y a una temperatura suficientes para proporcionar un producto que tiene una estructura representada por una fórmula:

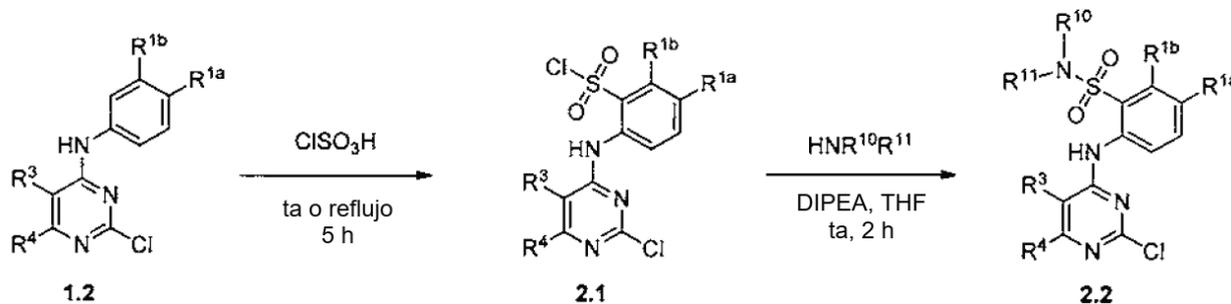


2. RUTA II

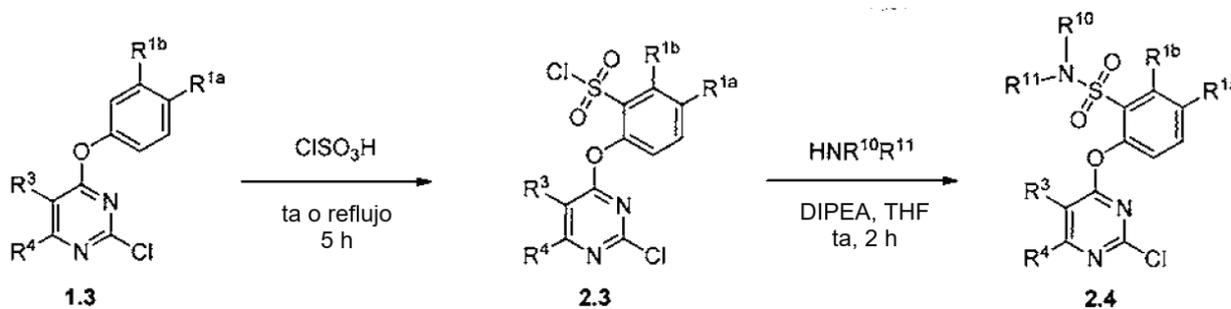
5 En una divulgación, pueden prepararse análogos de 2-(2-halopirimidin-4-il)-bencenosulfonamida sustituidos tal como se muestra a continuación.



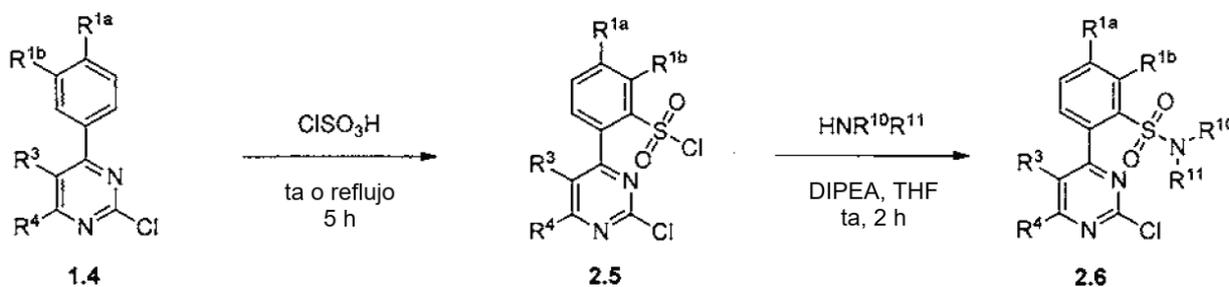
10 Los compuestos se representan en forma genérica, con los sustituyentes tal como se indica en las descripciones de compuestos en otras partes del presente documento. A continuación se muestran ejemplos más específicos.



15 Como un ejemplo, puede prepararse el compuesto 2.2 de acuerdo con la ruta II. Comenzando con el compuesto 1.2, la halosulfonación (por ejemplo, clorosulfonación) proporciona el compuesto 2.1. La posterior reacción con una amina proporciona el compuesto 2.2.

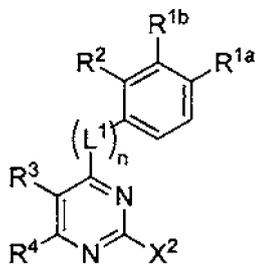


20 Como un ejemplo más, puede prepararse el compuesto 2.4 de acuerdo con la ruta II. Comenzando con el compuesto 1.3, la halosulfonación (por ejemplo, clorosulfonación) proporciona el compuesto 2.3. La posterior reacción con una amina proporciona el compuesto 2.4.

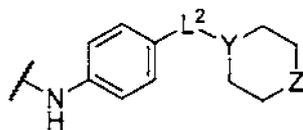


5 Como un ejemplo más, puede prepararse el compuesto 2.6 de acuerdo con la ruta II. Comenzando con el compuesto 1.4, la halogenación (por ejemplo, clorosulfonación) proporciona el compuesto 2.5. La reacción posterior con una amina proporciona el compuesto 2.6.

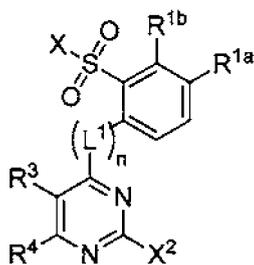
Por consiguiente, en una divulgación, la solicitud se refiere a un método que comprende las etapas de: proporcionar un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



10 donde L^1 se selecciona de entre O y NR^5 , donde n es 0 o 1; donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO_2CH_3 , alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y $NH(C=O)R^7$; donde R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R^2 es hidrógeno; donde R^3 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polialquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, polihaloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde R^4 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar^1 , alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar^1 o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, haloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R^{12} se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde X^2 es haluro, pseudohaluro, o un grupo que tiene una estructura representada por la fórmula:

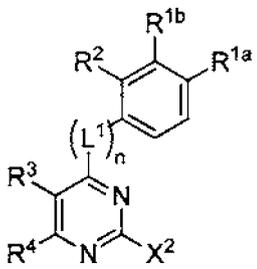


30 donde L^2 se selecciona de entre CH_2 y NCH_3 , con la condición de que L^2 es CH_2 cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre O, NR^6 y CH_2 ; donde R^6 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3 ; halosulfonación para proporcionar un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

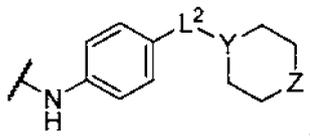


donde X es halógeno.

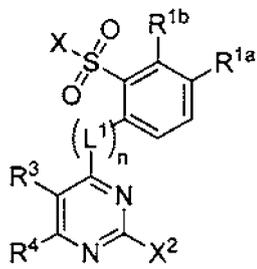
5 Por consiguiente, en diversas divulgaciones, la solicitud se refiere a un método que comprende las etapas de: proporcionar un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



10 donde L^1 se selecciona de entre O y NR^5 , donde n es 0 o 1; donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO_2CH_3 , alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y $NH(C=O)R^7$; donde R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R^2 es hidrógeno; donde R^3 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polialquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, polihaloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6 y donde R^4 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar^1 , alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar^1 o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R^{12} se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde X^2 es haluro, pseudohaluro o un grupo que tiene una estructura representada por la fórmula:

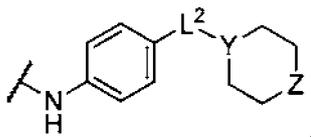


25 donde L^2 se selecciona de entre CH_2 y NCH_3 , con la condición de que L^2 es CH_2 cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre O, NR^6 y CH_2 ; donde R^6 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3 ; halosulfonación para proporcionar un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



35 donde X es halógeno.

En una divulgación adicional, X^2 es haluro o pseudohaluro. En un aspecto adicional, X^2 es un grupo que tiene una estructura representada por la fórmula:

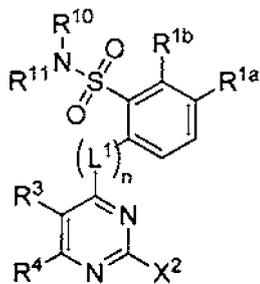


5 donde L^2 se selecciona de entre CH_2 y NCH_3 , con la condición de que L^2 es CH_2 cuando Y es N ; donde Y se selecciona de entre CH o N ; donde Z se selecciona de entre O , NR^6 y CH_2 ; donde R^6 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3 .

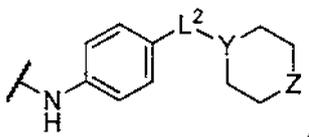
En una divulgación adicional, el método comprende además la etapa de hacer reaccionar el producto de halosulfonación con una amina que tiene una estructura representada por una fórmula:



15 donde R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde R^{11} se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o donde R^{10} y R^{11} están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; proporcionando de este modo un producto que tiene una estructura representada por una fórmula:



20 En una divulgación adicional, X^2 es un grupo que tiene una estructura representada por la fórmula:

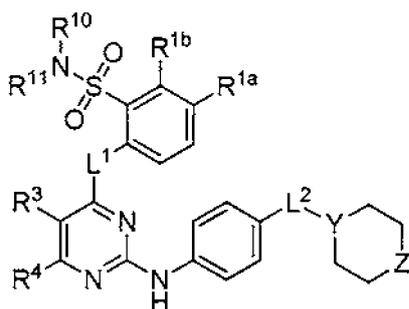


25 donde L^2 se selecciona de entre CH_2 y NCH_3 , con la condición de que L^2 es CH_2 cuando Y es N ; donde Y se selecciona de entre CH o N ; donde Z se selecciona de entre O , NR^6 y CH_2 ; donde R^6 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3 .

En una divulgación adicional, X^2 es haluro o pseudohaluro, comprendiendo además el método la etapa de hacer reaccionar el producto con una amina que tiene una estructura representada por una fórmula:

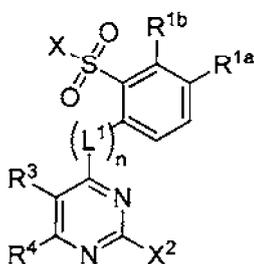


en presencia de un catalizador de paladio(0) durante un tiempo y a una temperatura suficientes para proporcionar un producto que tiene una estructura representada por una fórmula:



En una divulgación adicional, la solicitud se refiere a un método que comprende las etapas de: proporcionar un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

5

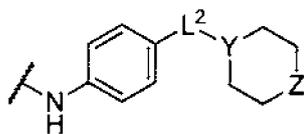


donde L^1 se selecciona de entre O y NR^5 , donde n es 0 o 1; donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO_2CH_3 , alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y $NH(C=O)R^7$; donde R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R^3 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polialquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, polihaloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde R^4 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar^1 , alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar^1 o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamina C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamina C1-C3; donde R^{12} se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde X^2 es haluro, pseudohaluro o un grupo que tiene una estructura representada por la fórmula:

10

15

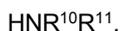
20



25

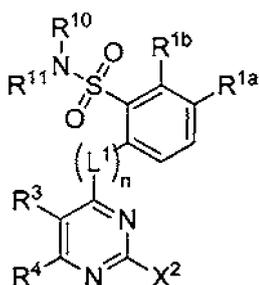
donde L^2 se selecciona de entre CH_2 y NCH_3 , con la condición de que L^2 es CH_2 cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre O, NR^6 y CH_2 ; donde R^6 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3 ; haciendo reaccionar el compuesto con una amina que tiene una estructura representada por una fórmula:

30



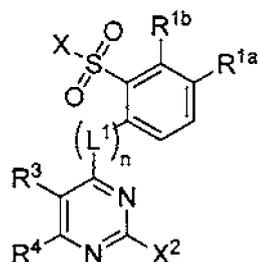
donde R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde R^{11} se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o donde R^{10} y R^{11} están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; proporcionando de este modo un producto que tiene una estructura representada por una fórmula:

35



En una divulgación adicional, la solicitud se refiere a un método que comprende las etapas de: proporcionar un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

5

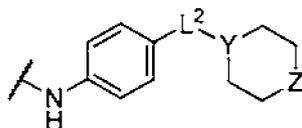


donde L^1 se selecciona de entre O y NR^5 , donde n es 0 o 1; donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO_2CH_3 , alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, y $NH(C=O)R^7$; donde R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R^3 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polialquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, polihaloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6 y donde R^4 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar^1 , alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar^1 o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6, y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R^{12} se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6; y donde X^2 es haluro, pseudohaluro o un grupo que tiene una estructura representada por la fórmula:

10

15

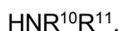
20



25

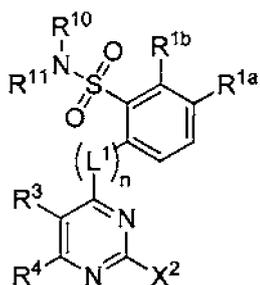
donde L^2 se selecciona de entre CH_2 y NCH_3 , con la condición de que L^2 es CH_3 cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre O, NR^6 y CH_2 ; donde R^6 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3 ; haciendo reaccionar el compuesto con una amina que tiene una estructura representada por una fórmula:

30

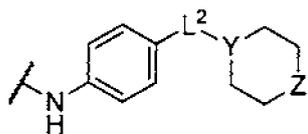


donde R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, y cicloalquilo C3-C6 y donde R^{11} se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o donde R^{10} y R^{11} están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; proporcionando de este modo un producto que tiene una estructura representada por una fórmula:

35



En una divulgación adicional, X² es un grupo que tiene una estructura representada por la fórmula:

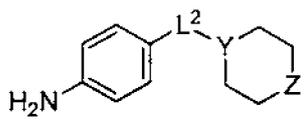


5

donde L² se selecciona de entre CH₂ y NCH₃, con la condición de que L² es CH₂ cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre O, NR⁶ y CH₂; donde R⁶ se selecciona de entre hidrógeno y CH₃.

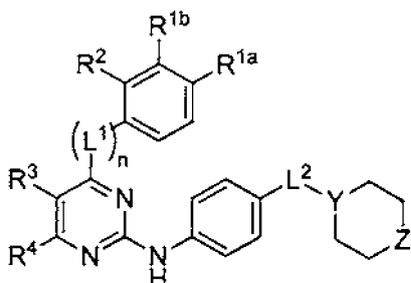
10

En una divulgación adicional, X² es haluro o pseudohaluro, comprendiendo además el método la etapa de hacer reaccionar el producto de halosulfonación con una amina que tiene una estructura representada por una fórmula:



15

en presencia de un catalizador de paladio(0) durante un tiempo y a una temperatura suficientes para proporcionar un producto que tiene una estructura representada por una fórmula:

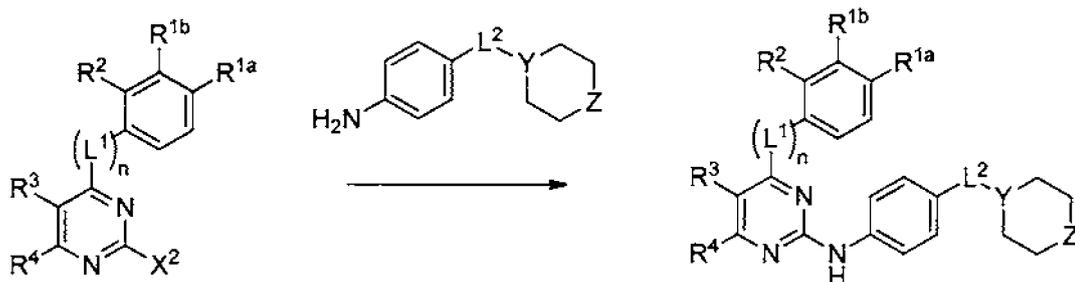


20

3. RUTA III

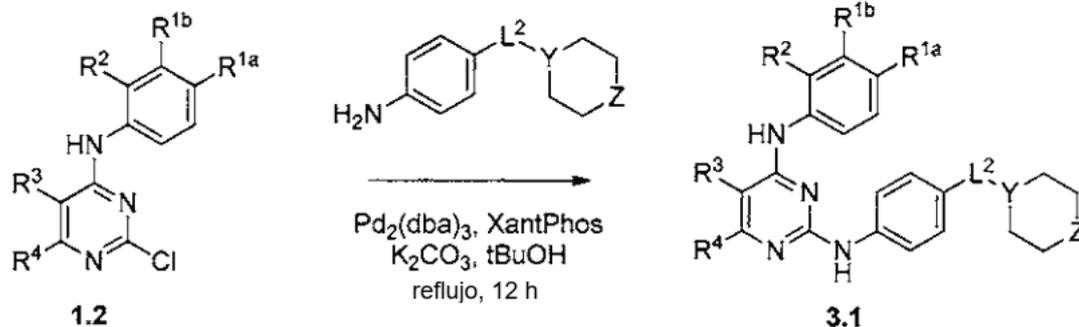
En una divulgación, pueden prepararse análogos de N-fenilpirimidin-2-amina sustituida tal como se muestra a continuación.

25

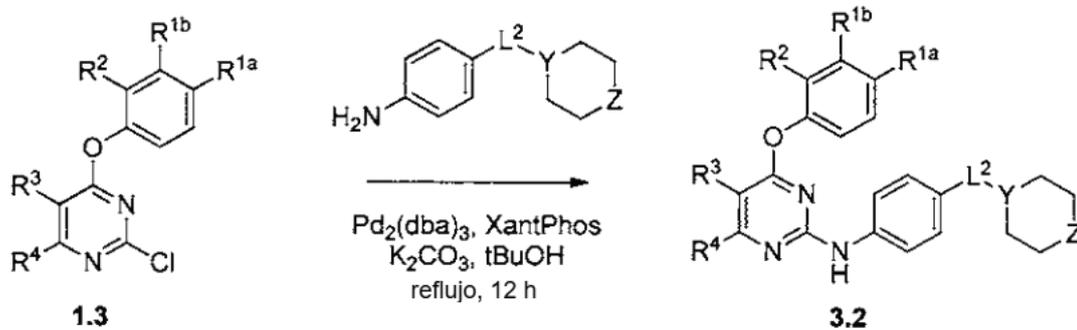


Los compuestos se representan en forma genérica, con los sustituyentes tal como se indica en las descripciones de

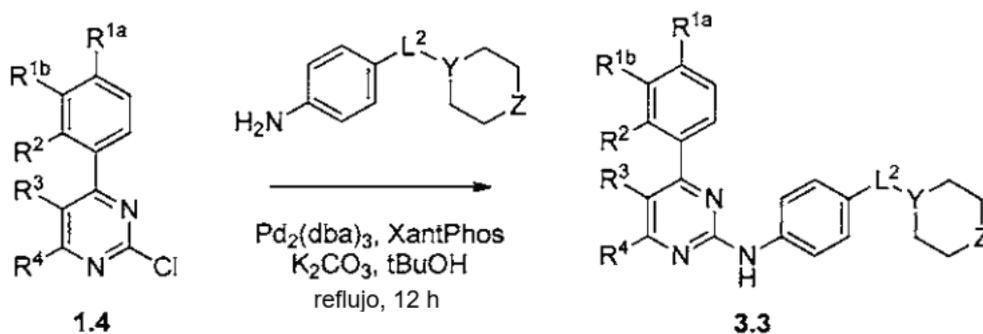
los compuestos en otras partes del presente documento. A continuación se presentan ejemplos más específicos.



- 5 Como un ejemplo, puede prepararse el compuesto 3.1 de acuerdo con la ruta III. Comenzando con el compuesto 1.2, la aminolisis catalizada por paladio con una anilina sustituida, en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio) proporciona el compuesto 3.1.

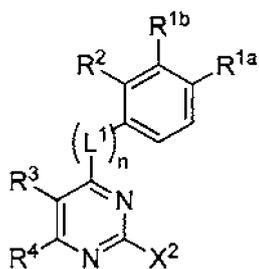


- 10 Como un ejemplo más, puede prepararse el compuesto 3.2 de acuerdo con la ruta III. Comenzando con el compuesto 1.3, la aminolisis catalizada por paladio con una anilina sustituida, en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio) proporciona el compuesto 3.2.

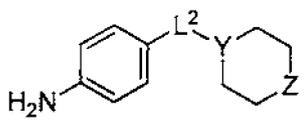


- 15 Como un ejemplo más, puede prepararse el compuesto 3.3 de acuerdo con la ruta III. Comenzando con el compuesto 1.4, la aminolisis catalizada por paladio con una anilina sustituida, en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio) proporciona el compuesto 3.3.

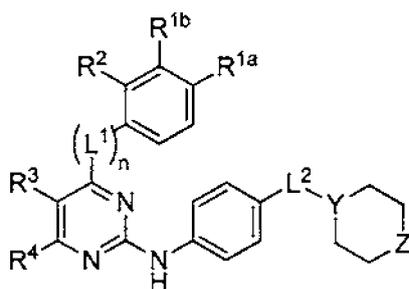
- 20 En consecuencia, en una divulgación, la solicitud se refiere a un método que comprende las etapas de: proporcionar un primer compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



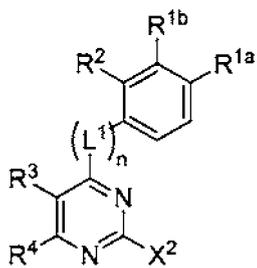
- donde L^1 se selecciona de entre O y NR^5 , donde n es 0 o 1; donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO_2CH_3 , alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y $NH(C=O)R^7$; donde R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R^2 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, SO_2R^8 y $(C=O)R^8$; donde R^8 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y $NR^{10}R^{11}$; donde R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, y cicloalquilo C3-C6; y donde R^{11} , cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R^{10} y R^{11} están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde R^3 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polialquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, polihaloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde R^4 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar^1 , alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar^1 o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, haloalquioxio C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquioxio C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R^{12} se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde X^2 es haluro o pseudohaluro; haciendo reaccionar el compuesto con una amina que tiene una estructura representada por una fórmula:



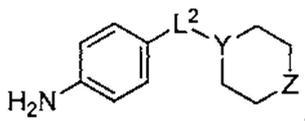
- 25 en presencia de un catalizador de paladio(0) durante un tiempo y a una temperatura suficientes para proporcionar un producto que tiene una estructura representada por una fórmula:



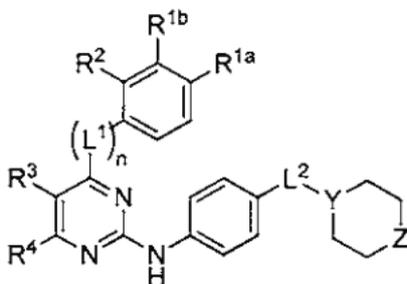
- 30 Por consiguiente, diversas divulgaciones la solicitud se refiere a un método que comprende las etapas de: proporcionar un primer compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



donde L^1 se selecciona de entre O y NR^5 , donde n es 0 o 1; donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO_2CH_3 , alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y $NH(C=O)R^7$; donde R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R^2 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, SO_2R^8 y $(C=O)R^8$; donde R^8 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y $NR^{10}R^{11}$; donde R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde R^{11} , cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R^{10} y R^{11} están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde R^3 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polialquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, polihaloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6 y donde R^4 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar^1 , alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar^1 o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R^{12} se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde X^2 es haluro o pseudohaluro; haciendo reaccionar el compuesto con una amina que tiene una estructura representada por una fórmula:



25 en presencia de un catalizador de paladio(0) durante un tiempo y a una temperatura suficientes para proporcionar un producto que tiene una estructura representada por una fórmula:



30 En un aspecto adicional, el compuesto producido presenta inhibición de la ruta PI3K/Akt. En un aspecto adicional adicional, el compuesto producido presenta inhibición de Axl. En otro aspecto adicional, el compuesto producido presenta inhibición de la viabilidad celular.

35 En un aspecto adicional, el compuesto producido presenta inhibición de una proteína quinasa. En otro aspecto adicional, el compuesto producido presenta inhibición de una proteína quinasa seleccionada entre las quinasa I del oncogén c-abl, quinasa I del oncogén c-abl (forma T315I) receptor de la tirosina quinasa ALK, aurora quinasa A, receptor de la tirosina quinasa AXL, quinasa 1 dependiente de ciclina, quinasa 2 dependiente de ciclina, proteína serina/treonina quinasa Chkl, quinasa del receptor I del factor estimulador de colonias de macrófagos, quinasa del receptor I de efrina de tipo A, proteína tirosina quinasa Fer, proteína tirosina quinasa Fes/Fps, receptor I del factor de crecimiento de fibroblastos, proteína tirosina quinasa Fgr, receptor I del factor de crecimiento análogo a insulina, receptor de la proteína quinasa estimuladora de macrófagos, receptor de la proteína tirosina quinasa del protooncogén Ret, proteína tirosina quinasa del protooncogén ROS, proteína tirosina quinasa del protooncogén Src, proteína tirosina quinasa del protooncogén Yes, proteína tirosina quinasa 2 beta de PTK2B, proteína serina/treonina quinasa MST4, proteína serina/treonina quinasa PAK 4, proteína tirosina quinasa JAK1, proteína tirosina quinasa JAK2, proteína tirosina quinasa JAK3, proteína tirosina quinasa Lck, proteína tirosina quinasa Lyn, proteína tirosina quinasa Mer, proteína tirosina quinasa SYK, receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular, y receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular. En un aspecto adicional adicional, el compuesto presenta inhibición del receptor de la tirosina quinasa Axl ("Axl"),

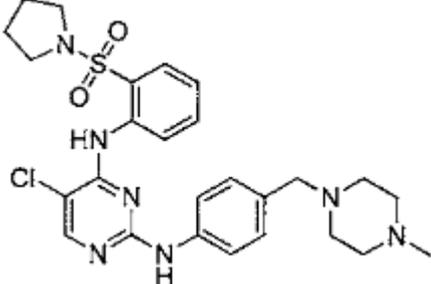
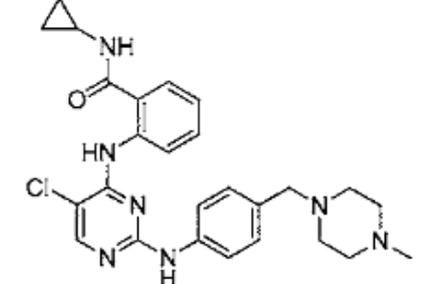
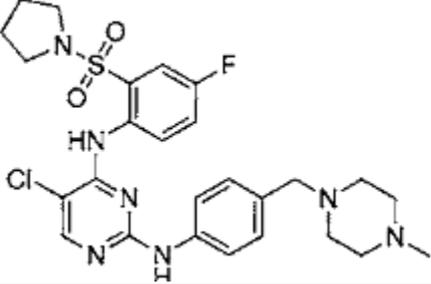
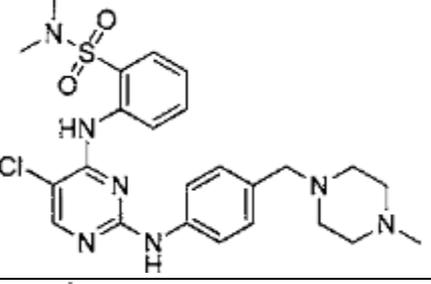
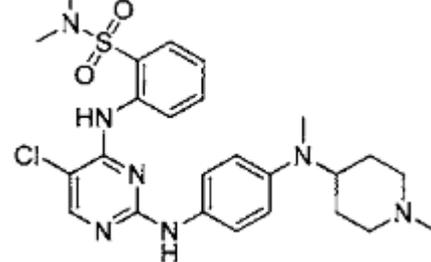
50 En un aspecto adicional, el compuesto producido presenta inhibición con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ M. En un aspecto adicional adicional, el compuesto producido presenta inhibición con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ M. En otro aspecto adicional, el compuesto producido presenta inhibición con una

Cl₅₀ de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ M. En otro aspecto adicional, el compuesto producido presenta inhibición con una Cl₅₀ de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-7}$ M. En un aspecto adicional adicional, el compuesto producido presenta inhibición con una Cl₅₀ de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-8}$ M. En otro aspecto adicional, el compuesto producido presenta inhibición con una Cl₅₀ de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.

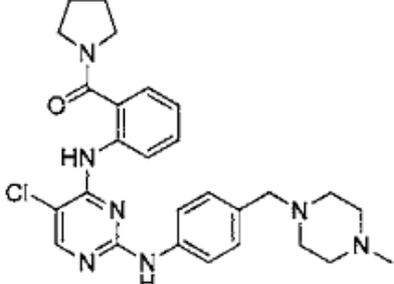
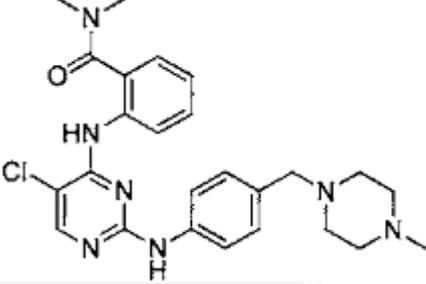
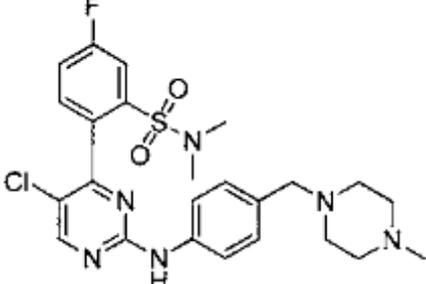
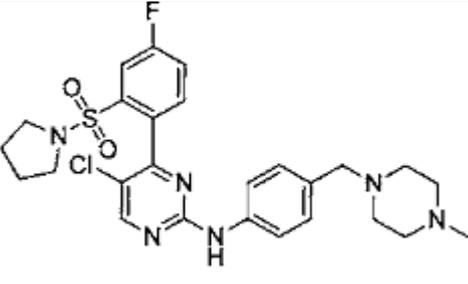
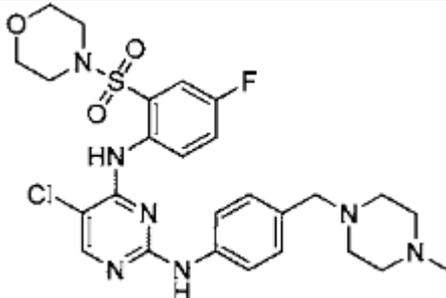
5 Se contempla que cada método divulgado pueda comprender además etapas manipulaciones, y/o componentes adicionales, se contempla también que una cualquiera o más etapas, manipulaciones, y/o componentes pueden omitirse opcionalmente de la invención. Se entiende que los métodos divulgados se pueden usar para proporcionar los compuestos divulgados, Se entiende también que los productos de los métodos divulgados se pueden emplear
10 en los métodos divulgados de utilización.

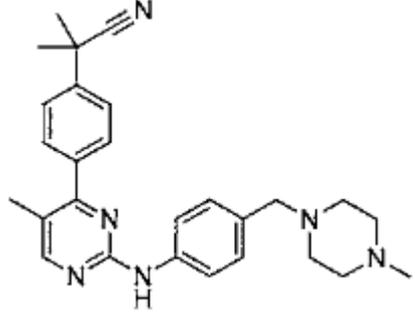
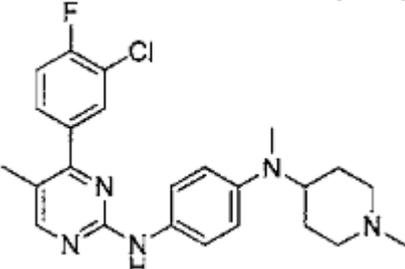
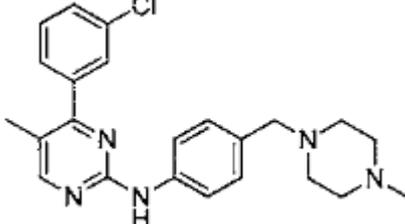
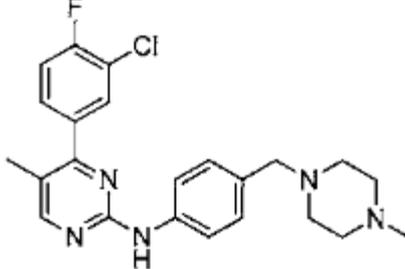
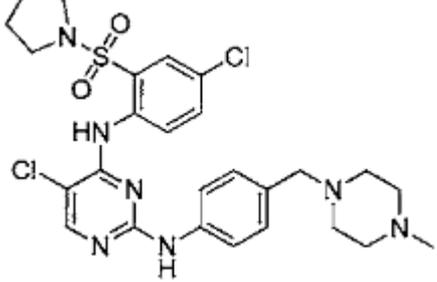
La Tabla I siguiente relaciona los compuestos específicos así como determina experimentalmente la actividad de la quinasa Axl determinada en el ensayo de actividad que se describe a continuación en los ejemplos. Se sintetizaron los compuestos en la Tabla I con métodos idénticos o análogos a aquellos que se muestran en el presente documento. Los materiales de partida necesarios estaban comercialmente disponibles, se describen en la bibliografía o se sintetizan fácilmente por un experto en la materia de la síntesis orgánica.
15

TABLA 1.

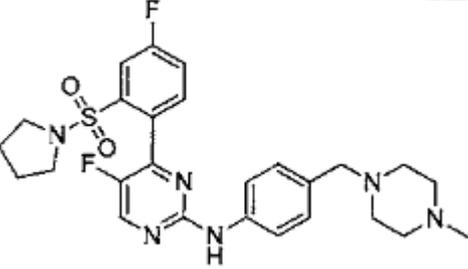
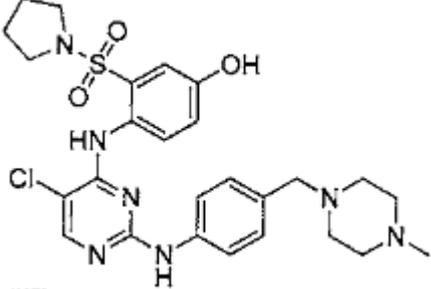
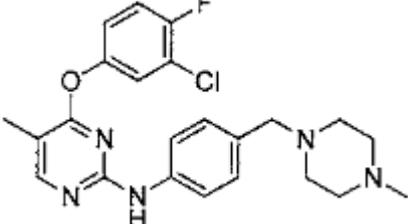
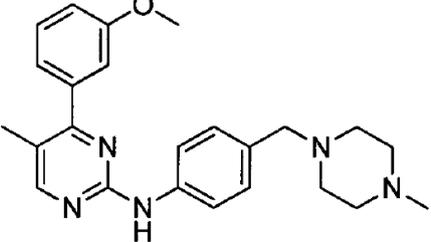
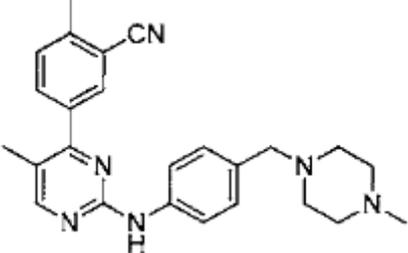
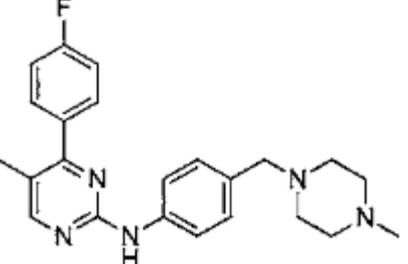
N.º	Estructura	Cl ₅₀ , (µM)
1		0,020
2		0,032
3		0,037
4		0,053
5		0,056

(continuación)

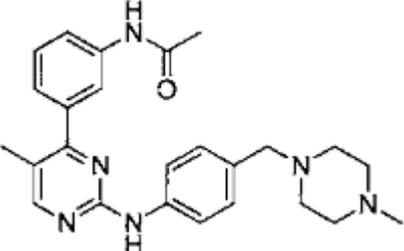
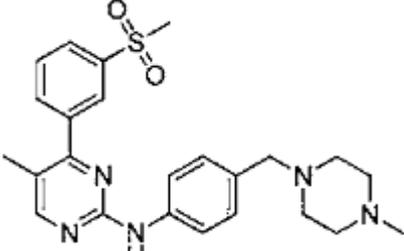
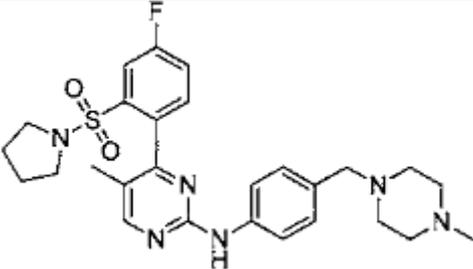
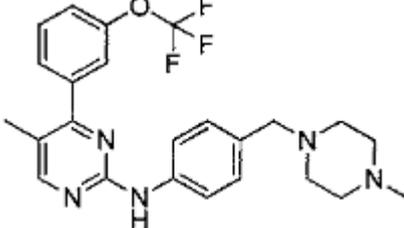
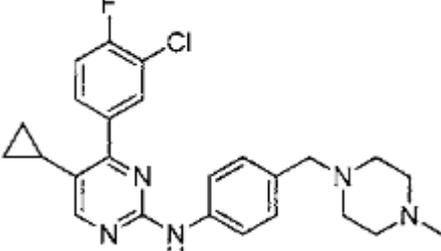
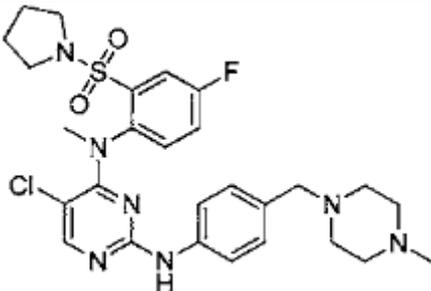
N.º	Estructura	Cl ₅₀ , (µM)
6		0,061
7		0,088
8		0,099
9		0,119
10		0,240

(continuación)		
N.º	Estructura	Cl ₅₀ , (µM)
11		0,289
12		0,416
13		0,445
14		0,730
15		1,08

(continuación)

N.º	Estructura	Cl ₅₀ , (µM)
16		1,14
17		1,31
18		1,40
19		1,61
20		1,83
21		1,86

(continuación)

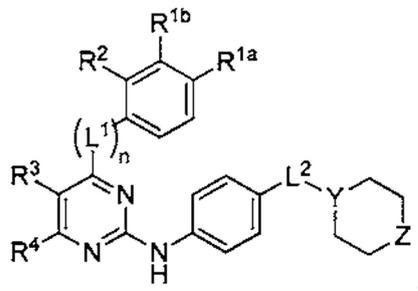
N.º	Estructura	Cl ₅₀ , (µM)
22		2,30
23		2,91
24		2,93
25		3,30
26		3,35
27		3,90

(continuación)

N.º	Estructura	Cl ₅₀ , (µM)
28		5,14
29		57,2
30		62,7
31		> 100 µm

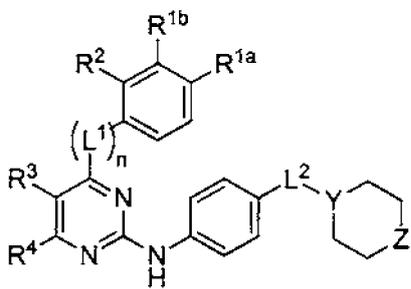
F. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

- 5 En un aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de un compuesto representado por una fórmula:



- 10 donde L¹ se selecciona de entre O y NR⁵, donde n es 0 o 1; donde R⁵ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde L² se selecciona de entre CH₂ y NCH₃, con la condición de que L² es CH₂ cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre NR⁶ y CH₂; donde R⁶ se selecciona de entre hidrógeno y CH₃; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO₂CH₃, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-

- C6, cianoalquilo C1-C6, y $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^7$; donde R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R^2 es SO_2R^8 ; donde R^8 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$; donde R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, y cicloalquilo C3-C6 y donde R^{11} , cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R^{10} y R^{11} están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde R^3 se selecciona de entre halógeno y donde R^4 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar^1 , alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar^1 o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R^{12} se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 15 En diversas realizaciones, la solicitud se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de un compuesto representado por una fórmula:



- 20 donde L^1 se selecciona de entre O y NR^5 , donde n es 0 o 1; donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde L^2 se selecciona de entre CH_2 y NCH_3 , con la condición de que L^2 es CH_2 cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre O, NR^6 y CH_2 ; donde R^6 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3 ; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO_2CH_3 , alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^7$; donde R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R^2 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, SO_2R^8 , y $(\text{C}=\text{O})\text{R}^9$; donde R^8 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$; donde R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde R^{11} , cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R^{10} y R^{11} están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde R^3 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polialquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, polihaloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6 y donde R^4 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar^1 , alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar^1 o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R^{12} se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- En un aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos divulgados. Es decir, se puede proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto divulgado o al menos un producto de un método divulgado y un portador farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto adicional, la cantidad eficaz es una cantidad terapéuticamente eficaz. En aún otro aspecto adicional, la cantidad eficaz es una cantidad profilácticamente eficaz.

- En un aspecto adicional, la composición farmacéutica presenta inhibición de la ruta PI3K/Akt. En otro aspecto adicional, la inhibición de la ruta PI3K/Akt presenta inhibición con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-7}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-8}$ M, o una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.

- En otro aspecto adicional, la composición farmacéutica presenta inhibición de la ruta PI3K/Akt. En otro aspecto adicional, la inhibición de la ruta MAPK presenta es con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ M, una CI_{50} de

menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-7}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-8}$ M, o una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.

5 En un aspecto adicional, la composición farmacéutica presenta inhibición de la fosforilación de Akt. En otro aspecto adicional, la inhibición de la fosforilación de Akt es con una CI_5 de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-7}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-8}$ M, o una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.

10 En un aspecto adicional, la composición farmacéutica presenta inhibición de una proteína quinasa. En otro aspecto adicional, la proteína quinasa se selecciona de entre la proteína que se selecciona de entre la quinasa I del oncogén c-abl, quinasa I del oncogén c-abl (forma T315I) receptor de la tirosina quinasa ALK, aurora quinasa A, receptor de la tirosina quinasa AXL, quinasa 1 dependiente de ciclina, quinasa 2 dependiente de ciclina, proteína serina/treonina quinasa Chkl, quinasa del receptor I del factor estimulador de colonias de macrófagos, quinasa del receptor I de efrina de tipo A, proteína tirosina quinasa Fer, proteína tirosina quinasa Fes/Fps, receptor I del factor de crecimiento de fibroblastos, proteína tirosina quinasa Fgr, receptor I del factor de crecimiento análogo a insulina, receptor de la proteína quinasa estimuladora de macrófagos, receptor de la proteína tirosina quinasa del protooncogén Ret, proteína tirosina quinasa del protooncogén ROS, proteína tirosina quinasa del protooncogén Src, proteína tirosina quinasa del protooncogén Yes, proteína tirosina quinasa 2 beta de PTK2B, proteína serina/treonina quinasa MST4, proteína serina/treonina quinasa PAK 4, proteína tirosina quinasa JAK1, proteína tirosina quinasa JAK2, proteína tirosina quinasa JAK3, proteína tirosina quinasa Lck, proteína tirosina quinasa Lyn, proteína tirosina quinasa Mer, proteína tirosina quinasa SYK, receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular, y receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular. En otro aspecto adicional, la proteína quinasa que está inhibida es el receptor de la tiroxina quinasa AXL.

25 En otro aspecto adicional, la inhibición de la proteína quinasa es con una CI_5 de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-7}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-8}$ M, o una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.

30 En un aspecto adicional, la composición farmacéutica presenta inhibición de la viabilidad celular. En otro aspecto adicional, la inhibición de la viabilidad celular se determina usando una línea de células seleccionada entre células K562, MCF-7, PL-45, PANC-1, PSN-1, HepG2, y A549. En un aspecto adicional adicional, la inhibición de la viabilidad celular es con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-7}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-8}$ M, o una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.

40 En un aspecto adicional, la composición farmacéutica se administra a un mamífero. En otro aspecto adicional, el mamífero es un ser humano. En otro aspecto adicional, la composición farmacéutica se administra después de la identificación de un mamífero que necesita tratamiento de un trastorno de proliferación celular incontrolada. En otro aspecto adicional, el mamífero ha sido diagnosticado como que necesita tratamiento de un trastorno de proliferación celular incontrolada antes de la etapa de administración.

45 En un aspecto adicional, la composición farmacéutica se administra para tratar un trastorno de proliferación celular incontrolada. En otro aspecto adicional, el trastorno de proliferación celular incontrolada está asociado con una disfunción de proteína quinasa. En otro aspecto adicional, el trastorno de proliferación celular incontrolada es un cáncer. En otro aspecto adicional, el cáncer es una leucemia. En otro aspecto adicional, el cáncer es un linfoma. En otro aspecto adicional, el cáncer es un tumor sólido. En otro aspecto adicional, el cáncer se selecciona de entre cánceres de cerebro, tracto genitourinario, sistema endocrino, tracto gastrointestinal, colon, recto, mama, riñón, sistema linfático, estómago, pulmón, páncreas y piel. En otro aspecto adicional, el cáncer se selecciona de entre los cánceres de páncreas, pulmón, mama, cerebro, piel y sangre. El otro aspecto adicional, el cáncer es cáncer pancreático.

50 En un aspecto adicional, el cáncer es cáncer de cerebro. En otro aspecto adicional, el cáncer se selecciona de entre neuroma del acústico, glioma, meningioma, adenoma pituitario, schwannoma, linfoma del SNC, tumor neuroectodérmico primitivo, craneofaringioma, cordoma, meduloblastoma, neuroblastoma cerebral, neurocitoma central, pineocitoma, pineoblastoma, tumor teratoide rabdoide atípico, condrosarcoma, condroma, carcinoma del plexo coroideo, papiloma del plexo coroideo, craneofaringioma, tumor neuroepitelial disembrionárico, gangliocitoma, germinoma, hemangioblastoma, hemangiopericitoma, y célula tumoral cerebral metastásica.

60 En un aspecto adicional, el cáncer es un glioma. En otro aspecto adicional, el glioma es glioblastoma multiforme. En otro aspecto adicional, el glioma se selecciona de entre un ependimoma, astrocitoma, oligodendroglioma y oligoastrocitoma. En otro aspecto adicional, el glioma se selecciona de entre un astrocitoma pilocítico juvenil, astrocitoma subependimario de células gigantes, ganglioglioma, subependimoma, xantoastrocitoma pleomórfico, astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme, glioma del tronco encefálico, oligodendroglioma, ependimoma,

oligoastrocitoma, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma desmoplásico infantil, astrocitoma subependimario de células gigantes, astrocitoma difuso, glioma mixto, glioma óptico, gliomatosis cerebral, paraganglioma y células de ganglioglioma.

- 5 En determinados aspectos, las composiciones farmacéuticas divulgadas comprenden los compuestos divulgados (incluyendo la sal o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) en forma de un ingrediente activo, un transportados farmacéuticamente activo y, opcionalmente, otros principios activos o adyuvantes. Las composiciones instantáneas incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá del anfitrión particular y de la naturaleza y gravedad de las afecciones para las que se administra el principio activo. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

15 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente se puede preparar convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de dichas bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre (-ico y -oso), férricas, ferrosas, litio, magnesio, manganeso (-ico y -oso), potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren en particular las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primaria, secundaria y terciaria, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas tales como aminas sustituidas que se dan en la naturaleza y sintetizadas. Otras bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales se pueden formar sales incluyen resinas de intercambio iónico tales como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

25 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables" incluye ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos y sales preparadas de los mismos, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, música, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Se prefieren los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

35 En la práctica, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de esta invención, pueden combinarse como el principio activo en mezcla íntima con un portador farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica. El portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden presentar en forma de unidades discretas adecuadas para administración oral, tales como cápsulas, obleas o comprimidos, conteniendo, cada una, una cantidad predeterminada del principio activo. Además, las composiciones pueden presentarse en forma de un polvo, en forma de gránulos, en forma de una solución, en forma de una suspensión en un líquido acuoso, en forma de un líquido no acuoso, en forma de una emulsión de aceite en agua o en forma de una emulsión líquida de agua en aceite. Además, a las formas de dosificación habituales expuestas anteriormente, los compuestos de la invención y/o la sal o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden administrarse mediante medios de liberación controlada y/o dispositivos de suministro. Las composiciones pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos de farmacia. En general, dichos métodos incluyen una etapa de poner en asociación el principio activo con el portador que constituye uno o más de los ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando de forma íntima y uniforme el principio activo con portadores líquidos y con portadores sólidos finamente divididos o ambos. El producto se puede adaptar de forma conveniente a la presentación deseada.

55 Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden incluir un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden estar incluidos en composiciones farmacéuticas junto con uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos.

60 El portador farmacéutico empleado puede, por ejemplo, ser un sólido, un líquido o un gas. Los ejemplos de portadores sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio y ácido esteárico. Los ejemplos de portadores líquidos son jarabe de azúcar, aceite de cacahuete, aceite de oliva y agua. Los ejemplos de portadores gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

65 Al preparar las composiciones para formas de dosificación orales, puede emplearse cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, pueden usarse agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares para formar preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y

5 soluciones; mientras que pueden usarse portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares para formar preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas son las unidades de dosificación oral preferidas, por lo que se emplean portadores farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar

10 Un comprimido que contiene la composición de esta invención puede prepararse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno más ingredientes o adyuvantes accesorios. Los comprimidos preparados por compresión pueden prepararse comprimiendo, en una máquina apropiada, el principio activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando, en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de la invención (o sales farmacéuticamente aceptables del mismo) como principio activo, un portador farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos o adyuvantes adicionales. Las composiciones instantáneas incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá del anfitrión particular y la naturaleza y gravedad de las afecciones para las cuales se administra el principio activo. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración parenteral pueden prepararse en forma de soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Puede incluirse un tensioactivo adecuado tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Además, puede incluirse un conservante para prevenir el crecimiento perjudicial de microorganismos.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles. Además, las composiciones pueden estar en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser efectivamente fluida para una fácil inyectabilidad. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento; así, deben preservarse preferentemente contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliál (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales y mezclas adecuadas de los mismos.

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para uso tópico tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, pomada, loción, polvo para espolvorear, enjuagues bucales, gárgaras y similares. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para su uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones pueden prepararse utilizando un compuesto de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables, mediante métodos de procesamiento habituales. Como un ejemplo, se prepara una crema o una pomada mezclando material hidrófilo y agua, junto con aproximadamente del 5 % en peso a 45 aproximadamente el 10 % en peso del compuesto, para producir una crema o pomada que tiene la consistencia deseada.

50 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden estar en una forma de administración rectal donde el portador es un sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios de dosis unitaria. Los portadores adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales usados habitualmente en la técnica. Los supositorios se pueden formar convenientemente mezclando primero la composición con los portadores ablandados o fundidos) seguido de enfriamiento y moldeo en moldes.

55 Además de los ingredientes portadores anteriormente mencionados, las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir, si es apropiado, uno o más ingredientes portadores adicionales tales como diluyentes, tampones, agentes aromatizantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo antioxidantes) y similares. Además, pueden incluirse otros adyuvantes para hacer que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto. Las composiciones que contienen un compuesto de la invención y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden prepararse en forma de polvo o líquido concentrado.

60 En las condiciones de tratamiento que requieren modulación alostérica negativa de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato, un nivel apropiado de dosificación será habitualmente de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente al día y puede administrarse en una única o en múltiples dosis. Preferentemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg al día; más 65 preferentemente de 0,5 a 100 mg/kg al día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg al día, de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg al día.

Dentro de este intervalo la dosificación puede ser de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5,0 o de 5,0 a 50 mg/kg al día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del principio activo, en particular 1,0, 5,0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1000 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosis del paciente a tratar. El compuesto puede administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferentemente una o dos veces al día. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

Se entiende, de cualquier modo, que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores. Dichos factores incluyen la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente. Otros factores incluyen el tiempo y la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y el tipo y gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia.

La presente invención se dirige además a un método para la fabricación de un medicamento para modular la actividad del receptor de glutamato (por ejemplo, tratamiento de uno o más trastornos neurológicos y/o psiquiátricos asociados con disfunción del glutamato) en mamíferos (por ejemplo, seres humanos) que comprende combinar uno o más compuestos, productos o composiciones divulgados con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. En consecuencia, en un aspecto, la invención se refiere a un método para fabricar un medicamento que comprende combinar al menos un compuesto divulgado o al menos un producto de un método divulgado con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas divulgadas pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos, que se aplican habitualmente en el tratamiento de las afecciones patológicas anteriormente mencionadas.

Se entiende que las composiciones divulgadas pueden prepararse a partir de los compuestos divulgados. También se entiende que las composiciones divulgadas pueden emplearse en los métodos de uso divulgados.

G. MÉTODOS DE USAR LOS COMPUESTOS Y LAS COMPOSICIONES

La subfamilia del receptor de la tirosina quinasa TAM comprende Axl (conocido también como UFO, ARK, y Tyro7; números de registro de nucleótidos NM_021913 y NM_001699; números de registro de proteínas NP_068713 y NP_001690), Mer (Stk, Nrk) y Tyro3 (Rse/Dtk/Sky). La subfamilia del receptor de la tirosina quinasa TAM se caracteriza por una estructura del dominio de proteínas común que comprende un dominio de unión a ligando extracelular del extremo C y una región citoplásmica en el extremo N que contiene el dominio catalítico. Los miembros poseen todos la combinación de dos dominios de tipo inmunoglobulina en el extremo N extracelular y dos dominios de fibronectina III, se extiende una única región transmembrana seguida por un dominio de la quinasa en el extremo C (por ejemplo, véase Hafizi, S., et al., *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2006, 17:295-304). Todos los miembros de esta subfamilia de quinasa se unen y están estimulados en grados variables por el mismo ligando, Gas6 (detención del crecimiento específico-6), una proteína secretada de aproximadamente 76 kDa con homología significativa con el regulador de la cascada de coagulación, La proteína S.

Gas6 actúa como un ligando de toda la subfamilia del receptor de la tirosina quinasa TAM, pero presenta afinidades diferentes por los receptores y activa las tres proteínas en grados variables. Gas6 es un miembro de la familia de proteínas dependiente de la vitamina K y muestra un 43% de identidad de la secuencia y la misma organización de dominio de la proteína S, una proteína sérica que se ha mostrado que es un regulador negativo de la coagulación de la sangre (por ejemplo, véase Hafizi, S., et al., *FEBS J.*, 2006, 273: 5231-5244). Gas6 está regulado en exceso en células con el crecimiento detenido (por ejemplo, véase Manfioletti, G., *Mol. Cell. Biol.*, 1993, 13: 4976-4985) que indica una función en la protección de la célula contra los estreses celulares. Desde entonces se ha demostrado que Gas6 puede reticular los monómeros Axl y promover la supervivencia celular, la proliferación y la migración (por ejemplo, véase Bellosta, P., et al., *Oncogene*, 1997, 15:2387-2397; Sainaghi, P. P., et al., 2005, *J. Cell Physiol.*, 2005, 204:36-44; Fridell, Y. W., et al., *J. Biol. Chem.*, 1998, 273:7123-7126).

Además de unirse a los ligandos, el dominio de Axl extracelular ha mostrado experimentar interacciones homófilas que median en la agregación celular, sugiriendo que una importante función de Axl puede ser mediar en la adhesión célula-célula. Esta unión homófila del dominio de Axl extracelular puede dar como resultado la agregación celular y este episodio es independiente de la actividad de la quinasa intracelular (por ejemplo, véase Bellosta, P., et al., *Mol. Cell. Biol.*, 1995, 15:614-625.).

El dominio de Axl de la quinasa intracelular (ICD) es responsable de la capacidad transformante oncogénica de Axl de RTK. La ruta de transducción de la señal Gas6/Axl funciona, aunque no de manera exclusiva, mediante la activación de la ruta de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) (por ejemplo, véase Shankar, S. L., et al., *J. Neurosci.* 2006, 26:5638-5648.). La red de señalización PI3K/Akt es crucial para procesos fisiológicos muy divergentes que incluyen la progresión del ciclo celular, la diferenciación, transcripción, traducción y apoptosis (por ejemplo, véase Hanada, M., *Biochim. Biophys. Acta*, 2004, 1697:3-16.), La activación de la señalización de PI3K/Akt da como resultado una perturbación del control de la proliferación celular y la apoptosis resultante en una ventaja de crecimiento competitivo para las células tumorales. La activación de Akt está asociada con la fosforilación de Ser 473 (por ejemplo, véase Alessi, D. R., *EMBO J.*, 1996, 15:6541-6551) y los cambios en el control de los niveles de

Akt totales y fosforilados en el interior de la célula permiten una evaluación de la eficacia de los fármacos que actúan en la dirección 5' de Akt. El dominio intracelular de la quinasa Axl ha mostrado asociarse con otras muchas proteínas, por ejemplo, subunidades p55gamma, p85alfa y beta de PI3K, fosfolipasa C-gamma, Grb2, c-Src, Lck, SOCS-1, Nck2, RanBMP, Cl-TEN y el propio Axl ICD (Hafizi, S., et al, Cytokine Growth Factor Rev., 2006, 17:295-304; Hafizi, S., et al, Biochem. Biophys. Res. Commun., 2002, 299:793-800; Braunger, J., et al, Oncogene, 1997, 14:2619-2631).

Axl se expresa predominantemente en la vasculatura en células endoteliales (EC) y células vasculares del músculo liso (VSMC) y en células del linaje mieloide y se detecta también en células epiteliales de mama, condriocitos, Células de Sertoli y neuronas. Axl se expresa de forma ubicua a bajos niveles y es detectable en una variedad de órganos (por ejemplo, Rescigno, J., et al, Oncogene, 1991, 6:1909-1913). Los modelos de expresión de los otros dos miembros de la familia (Mer y Tyro3) difieren del de la expresión Axl de Tyro3 que está predominantemente en el cerebro y el SNC (por ejemplo, véase Mark, M. R., et al, J. Biol. Chem., 1994, 269:10720-10728), y la expresión de Mer está casi exclusivamente en el linaje de células de monocitos (Graham, D. K., et al, Cell Growth Differ., 1994, 5:647-657). Varias funciones se atribuyen a la señalización de Axl en el cultivo celular incluyendo, aunque no de forma limitativa, la protección de la apoptosis inducida por la privación de suero, TNF- α o la proteína vírica El A, así como la migración y la diferenciación celular. Sin embargo, Los ratones Axl^{-/-} no presentan un fenotipo de desarrollo manifiesto y la función fisiológica de Axl in vivo no está claramente establecida en la bibliografía.

La sobreexpresión de Axl y/o su ligando se ha notificado en una amplia variedad de tipos de tumores sólidos incluyendo, aunque no de forma limitativa, de mama, renal, endometrial, ovárico, tiroides, carcinoma pulmonar no microcítico, y melanoma uveal, así como en leucemias mieloides. Adicionalmente, posee actividad transformante en células NEH3T3 y 32D Se ha demostrado que la pérdida de expresión de Axl en células tumorales bloquea el crecimiento de neoplasmas sólidos humanos en un modelo de xenoinjerto de carcinoma de mama MDA-MB-231 *in vivo*. Se ha demostrado la sobreexpresión de Axl en numerosas líneas de células cancerosas, por ejemplo, de colon, gástricas, de mama, pulmonares, LMA, tiroides, oculares, de próstata, de melanoma ocular, ovárico, renales y SCC (por ejemplo, véase Sainaghi, P. P., et al., J. Cell Physiol., 2005, 204:36-44; Sawaby, T., et al, Mol. Carcinog., 2007, 46:155-164; Vajkoczy, P., et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 2006, 103:5799-5804; Shieh, Y. S., et al., Neoplasia, 2005, 7:1058-1064). Esta expresión se ha vinculado al desarrollo de un fenotipo celular oncogénico (por ejemplo, véase Shieh, Y. S., et al, Neoplasia, 2005,7:1058-1064). La sobreexpresión de Axl se ha vinculado a la etapa de enfermedad y al pronóstico (Sawaby, T., et al., Mol. Carcinog., 2007,46:155-164; Vajkoczy, P., et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 2006, 103:5799-5804; Shieh, Y. S., et al., Neoplasia, 2005, 7:1058-1064; Sun, W. S., et al., Mol. Hum. Reprod., 2003, 9:701-707; Green, J., Br. J Cancer, 2006,94:1446-1451). Tomados en conjunto, estos datos sugieren que la señalización de Acl puede regular independientemente la angiogénesis y el crecimiento tumoral y representa por tanto una novedosa clase de diana para el desarrollo terapéutico tumoral

La angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos) se limita a funciones tales como la cicatrización de heridas y el ciclo reproductor femenino en adultos sanos. Este proceso fisiológico ha sido cooptado por tumores, asegurando por tanto un suministro de sangre adecuado que alimenta el crecimiento tumoral y facilita la metástasis. La angiogénesis desregulada es también una característica de otras muchas enfermedades (por ejemplo, psoriasis, artritis reumatoide, endometriosis y ceguera debido a la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía del prematuro y diabetes) y a menudo contribuye a la progresión o patología de la dolencia.

La expresión de las proteínas Axl y Gas6 está regulada en exceso en una variedad de otros estados de enfermedad incluyendo la endometriosis, la lesión vascular y la enfermedad renal y la señalización de Axl está funcionalmente implicada en la última de las dos indicaciones. La señalización de Axl-Gas6 amplifica las respuestas plaquetarias y está implicada em la formación del trombo.

Los compuestos divulgados y de la invención pueden usarse como agentes individuales o en combinación con uno o más fármacos distintos para el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones anteriormente mencionadas para la cuales los compuestos de fórmula I o los otros fármacos tienen utilidad, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos solo. El otro o los otros fármacos pueden administrarse por una vía y en una cantidad normalmente utilizada, por lo tanto, de forma contemporánea o secuencial con un compuesto divulgado. Cuando a compuesto divulgado o de la invención se usa de forma contemporánea con uno o más fármacos distintos, es preferible una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria que contiene dichos fármacos y el compuesto divulgado. Sin embargo, la terapia de combinación también puede administrarse en horarios superpuestos. También se prevé que la combinación de uno o más principios activos y un compuesto divulgado o de la invención será más eficaz que como agente individual.

Las composiciones farmacéuticas y los métodos divulgados pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos tal como se ha indicado en el presente documento que se aplican habitualmente en el tratamiento de las afecciones patológicas anteriormente mencionadas.

1. MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de una diversidad de trastornos de proliferación celular incontrolada. En un aspecto, el trastorno de proliferación incontrolada está asociado con una disfunción en la ruta de señalización de PI3K/Akt. En un aspecto adicional, el trastorno de proliferación celular incontrolada está asociado con una disfunción de la proteína quinasa. En un aspecto adicional, la disfunción de la proteína quinasa es desregulación de Axl.

Los ejemplos de trastornos asociados con una disfunción en la ruta de PI3K/Akt incluye cánceres tales como leucemias, linfomas y tumores sólidos. En un aspecto, el cáncer puede ser un cáncer seleccionado entre los cánceres de cerebro, tracto genitourinario, tracto gastrointestinal, colon, recto, mama, riñón, sistema linfático, estómago, pulmón, páncreas y piel. En un aspecto adicional, el cáncer se selecciona de entre cáncer de próstata, glioblastoma multiforme, cáncer de endometrio, cáncer de mama y cáncer de colon.

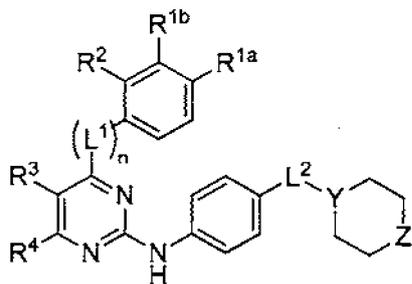
En un aspecto, los compuestos divulgados y de la invención son útiles para tratar trastornos que incluyen tumores sólidos, incluyendo, pero sin limitarse a, mama, renal, endometrial, de tiroides, carcinoma de pulmón de células no pequeñas y melanoma uveal; tumores líquidos, incluyendo, pero sin limitarse a, leucemias (en particular leucemias mieloides) y linfomas; endometriosis, enfermedad/daño vascular (incluyendo, pero sin limitarse a, reestenosis, aterosclerosis y trombosis), psoriasis; discapacidad visual debido a degeneración macular; retinopatía diabética y retinopatía del prematuro; enfermedad renal (incluyendo, pero sin limitarse a, glomerulonefritis, nefropatía diabética y rechazo de trasplante renal), artritis reumatoide; osteoartritis y cataratas.

En un aspecto, los compuestos y composiciones de la invención tienen utilidad en una amplia gama de enfermedades y afecciones mediadas por proteínas quinasas, incluyendo enfermedades y afecciones mediadas por quinasa Axl. Dichas enfermedades pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, cánceres tales como cáncer de pulmón, NSCLC (cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de células de avena, cáncer de hueso, cáncer pancreático, cáncer de piel, dermatofibrosarcoma protuberante, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer hetapocelular, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de tiroides, páncreas, paratiroides o glándulas adrenales), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata (en particular resistente a hormonas), leucemia aguda o crónica, tumores sólidos de la infancia, hipereosinofilia, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal), malignidad pediátrica, neoplasias del sistema nervioso central (por ejemplo linfoma primario del SNC, tumores de la médula espinal, meduloblastoma, gliomas del tronco encefálico o adenomas pituitarios), esófago de Barrett (síndrome premaligno), enfermedad cutánea neoplásica, psoriasis, micosis fungoide e hipertrofia prostática benigna, enfermedades relacionadas con la diabetes tales como retinopatía diabética, isquemia retiniana y neovascularización retiniana, cirrosis hepática, angiogénesis, enfermedad cardiovascular tal como aterosclerosis, enfermedad inmunológica tal como enfermedad autoinmune y enfermedad renal.

En un aspecto adicional, los compuestos divulgados en el presente documento son útiles en el tratamiento, inhibición y/o prevención de enfermedades que están caracterizadas por estar provocadas por y/o asociadas con apoptosis inducida por inanición sérica, TNF- α o la proteína viral E1A, así como migración y diferenciación celular. Dichas enfermedades incluyen, a modo de ejemplo y no como limitación, tumores sólidos, que incluyen, pero no se limitan a, de mama, renal, endometrial, de ovario, de tiroides, carcinoma de pulmón de células no pequeñas y melanoma uveal; tumores líquidos, incluyendo, pero sin limitarse a, leucemias (en particular leucemias mieloides) y linfomas; endometriosis, enfermedad/lesión vascular (incluyendo, pero sin limitarse a, reestenosis, aterosclerosis y trombosis), psoriasis; discapacidad visual debido a degeneración macular; retinopatía diabética y retinopatía del prematuro; enfermedad renal (incluyendo, pero sin limitarse a, glomerulonefritis, nefropatía diabética y rechazo de trasplante renal), artritis reumatoide; osteoartritis y cataratas.

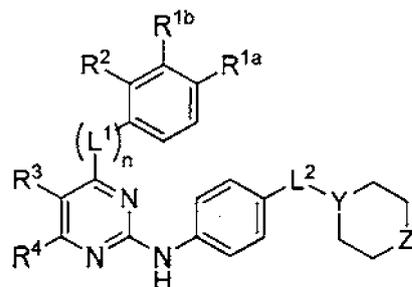
a. TRATAMIENTO DE UN TRASTORNO DE PROLIFERACIÓN CELULAR INCONTROLADA

En un aspecto, la invención se refiere a los compuestos de la invención para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno de proliferación celular incontrolada en un mamífero, comprendiendo el método la etapa de administrar al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



donde L^1 se selecciona de entre O y NR^5 , donde n es 0 o 1; donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde L^2 se selecciona de entre CH_2 y NCH_3 , con la condición de que L^2 es CH_2 cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre NR^6 y CH_2 ; donde R^6 se selecciona de entre hidrógeno y CH_2 ; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO_2CH_3 , alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, y $NH(C=O)R^7$; donde R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R^2 es SO_2R^8 ; donde R^8 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y $NR^{10}R^{11}$; donde R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde R^{11} , cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R^{10} y R^{11} están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde R^3 es halógeno y donde R^4 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar^1 , alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar^1 o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R^{12} se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En varias divulgaciones, la invención se refiere a un método para el tratamiento de un trastorno de proliferación celular incontrolada en un mamífero, comprendiendo el método la etapa de administrar al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



donde L^1 se selecciona de entre O y NR^5 , donde n es 0 o 1; donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde L^2 se selecciona de entre CH_2 y NCH_3 , con la condición de que L^2 es CH_2 cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre O, NR^6 y CH_2 ; donde R^6 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3 ; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO_2CH_3 , alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y $NH(C=O)R^7$; donde R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R^2 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, SO_2R^8 y $(C=O)R^8$; donde R^8 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y $NR^{10}R^{11}$; donde R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6; y donde R^{11} , cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R^{10} y R^{11} están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde R^3 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polialquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, polihaloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6 y donde R^4 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar^1 , alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar^1 o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano,

alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamina C1-C3; donde R^{12} se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 En un aspecto adicional, el compuesto administrado es un compuesto de la invención o un producto de un método divulgado para fabricar un compuesto. En otro aspecto adicional, la cantidad eficaz es una cantidad terapéuticamente eficaz. En aún otro aspecto adicional, la cantidad eficaz es una cantidad profilácticamente eficaz.

10 En un aspecto adicional, el compuesto administrado presenta inhibición de la ruta PI3K/Akt. En otro aspecto adicional, la inhibición de la ruta PI3K/Akt es con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-7}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-8}$ M, o una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.

15 En otro aspecto adicional, el compuesto administrado presenta inhibición de la ruta MAPK. En otro aspecto adicional, la inhibición de la ruta MAPK presenta es con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-7}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-8}$ M, o una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.

20 En un aspecto adicional, el compuesto administrado presenta inhibición de la fosforilación de Akt. En otro aspecto adicional, la inhibición de la fosforilación de Akt es con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ M. una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-7}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-8}$ M, o una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.

30 En un aspecto adicional, el compuesto administrado presenta inhibición de una proteína quinasa. En un aspecto adicional, la proteína quinasa que está inhibida se selecciona de entre la proteína que se selecciona de entre la quinasa c-abl del oncogén 1, la quinasa c-abl del oncogén 1 (forma T315I) receptor de la tirosina quinasa ALK, aurora quinasa A, receptor de la tirosina quinasa AXL, quinasa 1 dependiente de ciclina, quinasa 2 dependiente de ciclina, proteína serina/treonina quinasa Chk1, quinasa del receptor 1 del factor estimulador de colonias de macrófagos, quinasa del receptor I de efrina de tipo A, proteína tirosina quinasa Fer, proteína tirosina quinasa Fes/Fps, receptor I del factor de crecimiento de fibroblastos, proteína tirosina quinasa Fgr, receptor I del factor de crecimiento análogo a insulina, receptor de la proteína quinasa estimuladora de macrófagos, receptor de la proteína tirosina quinasa del protooncogén Ret, proteína tirosina quinasa del protooncogén ROS, proteína tirosina quinasa del protooncogén Src, proteína tirosina quinasa del protooncogén Yes, proteína tirosina quinasa 2 beta de PTK2B, proteína serina/treonina quinasa MST4, proteína serina/treonina quinasa PAK 4, proteína tirosina quinasa JAK1, proteína tirosina quinasa JAK2, proteína tirosina quinasa JAK3, proteína tirosina quinasa Lck, proteína tirosina quinasa Lyn, proteína tirosina quinasa Mer, proteína tirosina quinasa SYK, receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular, y receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular. En otro aspecto adicional, la proteína quinasa que está inhibida es el receptor de la tiroxina quinasa AXL.

45 En un aspecto adicional, la inhibición de la proteína quinasa es con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-7}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-8}$ M, o una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.

50 En un aspecto adicional, el compuesto administrado presenta inhibición de la viabilidad celular. En otro aspecto adicional, la inhibición de la viabilidad celular se determina usando una línea de células seleccionada entre células K562, MCF-7, PL-45, PANC-1, PSN-1, HepG2, y A549. En un aspecto adicional, la inhibición de la viabilidad celular es con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-7}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-8}$ M, o una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.

55 En un aspecto adicional, el mamífero es un ser humano. En otro aspecto adicional, el método comprende además la etapa de identificar un mamífero que necesita tratamiento de un trastorno de proliferación celular incontrolada. En otro aspecto adicional, el mamífero ha sido diagnosticado como que necesita tratamiento de un trastorno de proliferación celular incontrolada antes de la etapa de administración.

60 En un aspecto adicional, el trastorno de proliferación celular incontrolada está asociado con una disfunción de la proteína quinasa. En otro aspecto adicional, el trastorno de proliferación celular incontrolada es un cáncer. En otro aspecto adicional, el cáncer es una leucemia. En otro aspecto adicional, el cáncer es un linfoma. En otro aspecto adicional, el cáncer es un tumor sólido. En un aspecto adicional, el cáncer se selecciona de entre los cánceres de cerebro, tracto genitourinario, sistema endocrino, tracto gastrointestinal, colon, recto, mama, riñón, sistema linfático, estómago, pulmón, páncreas y piel. En otro aspecto adicional, el cáncer se selecciona de entre los cánceres de

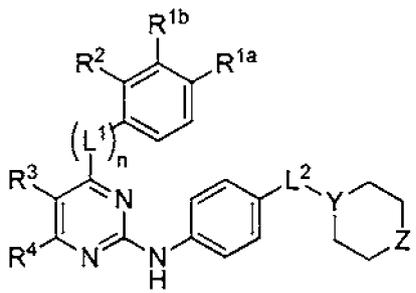
páncreas, pulmón, mama, cerebro, piel y sangre. En otro aspecto adicional, el cáncer es cáncer pancreático.

En un aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de cerebro. En otro aspecto adicional, el cáncer se selecciona de entre neuroma acústico, glioma, meningioma, adenoma pituitario, schwannoma, linfoma del SNC, tumor neuroectodérmico primitivo, craneofaringioma, cordoma, meduloblastoma, neuroblastoma cerebral, neurocitoma central, pineocitoma, pineoblastoma, tumor teratoideo rabdoide atípico, condrosarcoma, condroma, carcinoma del plexo coroideo, papiloma del plexo coroideo, craneofaringioma, tumor neuroepitelial disembríoplasico, gangliocitoma, germinoma, hemangioblastoma, hemangiopericitoma y célula tumoral cerebral metastásica.

En un aspecto adicional, el cáncer es un glioma. En otro aspecto adicional, el glioma es glioblastoma multiforme. En otro aspecto adicional, el glioma se selecciona de entre un ependimoma, astrocitoma, oligodendroglioma y oligoastrocitoma. En otro aspecto adicional, el glioma se selecciona de entre un astrocitoma pilocítico juvenil, astrocitoma subependimario de células gigantes, ganglioglioma, subependimoma, xantoastrocitoma pleomórfico, astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme, glioma del tronco encefálico, oligodendroglioma, ependimoma, oligoastrocitoma, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma desmoplásico infantil, astrocitoma subependimario de células gigantes, astrocitoma difuso, glioma mixto, glioma óptico, gliomatosis cerebral, paraganglioma y células de ganglioglioma.

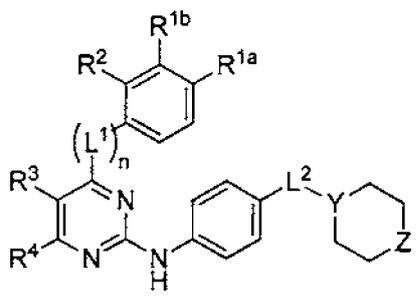
b. DISMINUCIÓN DE LA ACTIVIDAD QUINASA

En un aspecto, la invención se refiere a los compuestos de la invención para su uso en un método para disminuir la actividad quinasa en un mamífero, comprendiendo el método la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



donde L^1 se selecciona de entre O y NR^5 , donde n es 0 o 1; donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde L^2 se selecciona de entre CH_2 y NCH_3 , con la condición de que L^2 es CH_2 cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre NR^6 y CH_2 ; donde R^6 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3 ; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO_2CH_3 , alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, y $NH(C=O)R^7$; donde R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R^2 es SO_2R^8 ; donde R^8 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y $NR^{10}R^{11}$; donde R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, y cicloalquilo C3-C6 y donde R^{11} , cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R^{10} y R^{11} están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde R^3 es halógeno y donde R^4 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar^1 , alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar^1 o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R^{12} se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En diversos aspectos, la invención se refiere a los compuestos de la invención para su uso en un método para disminuir la actividad quinasa en un mamífero, comprendiendo el método la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



donde L^1 se selecciona de entre O y NR^5 , donde n es 0 o 1; donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde L^2 se selecciona de entre CH_2 y NCH_3 , con la condición de que L^2 es CH_2 cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre ONR^6 y CH_2 ; donde R^6 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3 ; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO_2CH_3 , alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y $NH(C=O)R^7$; donde R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R^2 es SO_2R^8 ; donde R^8 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6, y $NR^{10}R^{11}$; donde R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde R^{11} , cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R^{10} y R^{11} están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde R^3 es halógeno y donde R^4 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar^1 , alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar^1 o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R^{12} se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un aspecto adicional, el compuesto administrado es un compuesto de la invención o un producto de un método divulgado para fabricar un compuesto. En otro aspecto adicional, la cantidad eficaz es una cantidad terapéuticamente eficaz. En aún otro aspecto adicional, la cantidad eficaz es una cantidad profilácticamente eficaz.

En un aspecto adicional, la disminución de la actividad quinasa es una inhibición de la ruta PI3K/Akt. En otro aspecto adicional, la inhibición de la ruta PI3K/Akt presenta es con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^4$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^5$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^6$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^7$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^8$ M, o una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^9$ M.

En otro aspecto adicional, la disminución de la actividad quinasa es una inhibición de la ruta MAPK. En otro aspecto adicional, la inhibición de la ruta MAPK presenta es con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^4$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^5$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^6$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^7$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^8$ M, o una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^9$ M.

En un aspecto adicional, la disminución de la actividad quinasa es una inhibición de la fosforilación de Akt. En otro aspecto adicional, la inhibición de la fosforilación de Akt es con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^4$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^5$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^6$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^7$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^8$ M, o una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^9$ M.

En un aspecto adicional, la disminución de la actividad quinasa es una inhibición de una proteína quinasa seleccionada entre las quinasa I del oncogén c-abl, quinasa I del oncogén c-abl (forma T315I) receptor de la tirosina quinasa ALK, aurora quinasa A, receptor de la tirosina quinasa AXL, quinasa 1 dependiente de ciclina, quinasa 2 dependiente de ciclina, proteína serina/treonina quinasa Chk1, quinasa del receptor I del factor estimulador de colonias de macrófagos, quinasa del receptor I de efirina de tipo A, proteína tirosina quinasa Fer, proteína tirosina quinasa Fes/Fps, receptor I del factor de crecimiento de fibroblastos, proteína tirosina quinasa Fgr, receptor I del factor de crecimiento análogo a insulina, receptor de la proteína quinasa estimuladora de macrófagos, receptor de la proteína tirosina quinasa del protooncogén Ret, proteína tirosina quinasa del protooncogén ROS, proteína tirosina quinasa del protooncogén Src, proteína tirosina quinasa del protooncogén Yes, proteína tirosina quinasa 2 beta de PTK2B, proteína serina/treonina quinasa MST4, proteína serina/treonina quinasa PAK 4, proteína tirosina quinasa JAK1, proteína tirosina quinasa JAK2, proteína tirosina quinasa JAK3, proteína tirosina quinasa Lck, proteína tirosina

quinasa Lyn, proteína tirosina quinasa Mer, proteína tirosina quinasa SYK, receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular, y receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular. En otro aspecto adicional, la proteína quinasa que está inhibida es el receptor de la tiroxina quinasa AXL.

5 En otro aspecto adicional, la inhibición de la proteína quinasa es con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-7}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-8}$ M, o una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.

10 En un aspecto adicional, la disminución de la actividad quinasa inhibe la viabilidad celular. En otro aspecto adicional, la inhibición de la viabilidad celular se determina usando una línea de células seleccionada entre células K562, MCF-7, PL-45, PANC-1, PSN-1, HepG2, y A549. En un aspecto adicional adicional, la inhibición de la viabilidad celular es con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^4$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-7}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-8}$ M, o una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.

15 En un aspecto adicional, el mamífero es un ser humano. En otro aspecto adicional, el método comprende además la etapa de identificar un mamífero que necesita disminución de la actividad quinasa. En otro aspecto adicional, el mamífero ha sido diagnosticado como que necesita disminución de la actividad quinasa antes de la etapa de administración.

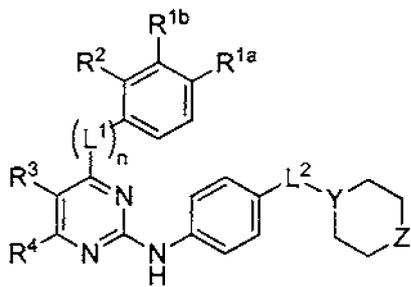
20 En un aspecto adicional, la necesidad de disminución de la actividad quinasa está asociada con tratamiento de un trastorno de proliferación celular incontrolada. En otro aspecto adicional, el trastorno de proliferación celular incontrolada es un cáncer. En otro aspecto adicional, el cáncer es una leucemia. En otro aspecto adicional, el cáncer es un linfoma. En otro aspecto adicional, el cáncer es un tumor sólido. En un aspecto adicional, el cáncer se selecciona de entre los cánceres de cerebro, tracto genitourinario, sistema endocrino, tracto gastrointestinal, colon, recto, mama, riñón, sistema linfático, estómago, pulmón, páncreas y piel. En otro aspecto adicional, el cáncer se selecciona de entre los cánceres de páncreas, pulmón, mama, cerebro, piel y sangre. En otro aspecto adicional, el cáncer es cáncer pancreático.

25 En un aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de cerebro. En otro aspecto adicional, el cáncer se selecciona de entre neuroma acústico, glioma, meningioma, adenoma pituitario, schwannoma, linfoma del SNC, tumor neuroectodérmico primitivo, craneofaringioma, cordoma, meduloblastoma, neuroblastoma cerebral, neurocitoma central, pineocitoma, pineoblastoma, tumor teratoideo rabdoide atípico, condrosarcoma, condroma, carcinoma del plexo coroideo, papiloma del plexo coroideo, craneofaringioma, tumor neuroepitelial disembioplásico, gangliocitoma, germinoma, hemangioblastoma, hemangiopercitoma y célula tumoral cerebral metastásica.

30 En un aspecto adicional, el cáncer es un glioma. En otro aspecto adicional, el glioma es glioblastoma multiforme. En otro aspecto adicional, el glioma se selecciona de entre un ependimoma, astrocitoma, oligodendroglioma y oligoastrocitoma. En otro aspecto adicional, el glioma se selecciona de entre un astrocitoma pilocítico juvenil, astrocitoma subependimario de células gigantes, ganglioglioma, subependimoma, xantoastrocitoma pleomórfico, astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme, glioma del tronco encefálico, oligodendroglioma, ependimoma, oligoastrocitoma, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma desmoplásico infantil, astrocitoma subependimario de células gigantes, astrocitoma difuso, glioma mixto, glioma óptico, gliomatosis cerebral, paraganglioma y células de ganglioglioma.

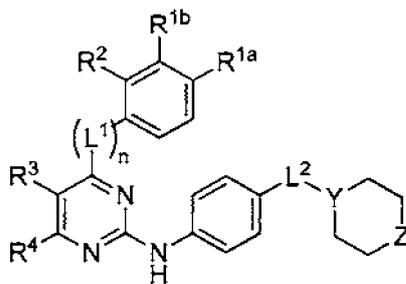
c. DISMINUCIÓN DE LA ACTIVIDAD QUINASA EN CÉLULAS

35 La solicitud divulga además un método para disminuir la actividad quinasa en al menos una célula, comprendiendo el método la etapa de poner en contacto la al menos una célula con una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



55 donde L¹ se selecciona de entre O y NR⁵, donde n es 0 o 1; donde R⁵ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde L² se selecciona de entre CH₂ y NCH₃, con la condición de que L² es CH₂ cuando Y es N; donde Y se

- selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre O, NR⁶ y CH₂; donde R⁶ se selecciona de entre hidrógeno y CH₃; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO₂CH₃, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y NH(C=O)R⁷; donde R⁷ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R² se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, SO₂R⁸ y (C=O)R⁸; donde R⁸ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y NR¹⁰R¹¹; donde R¹⁰ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde R¹¹, cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R¹⁰ y R¹¹ están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde R³ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polialquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, polihaloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6 y donde R⁴ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar¹, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar¹ o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R¹² se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- La solicitud divulga además un método para disminuir la actividad quinasa en al menos una célula, comprendiendo el método la etapa de poner en contacto al menos una célula con una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



- donde L¹ se selecciona de entre O y NR⁵, donde n es 0 o 1; donde R⁵ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde L² se selecciona de entre CH₂ y NCH₃, con la condición de que L² es CH₂ cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre O, NR⁶ y CH₂; donde R⁶ se selecciona de entre hidrógeno y CH₃; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO₂CH₃, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y NH(C=O)R⁷; donde R⁷ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R² se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, SO₂R⁸, y (C=O)R⁸; donde R⁸ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y NR¹⁰R¹¹; donde R¹⁰ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6; y donde R¹¹, cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R¹⁰ y R¹¹ están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde R³ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polialquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, polihaloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6 y donde R⁴ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar¹, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar¹ o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R¹² se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una divulgación adicional, el compuesto es un compuesto divulgado o un producto de un método divulgado para fabricar un compuesto. En otra divulgación adicional, la cantidad eficaz es una cantidad terapéuticamente eficaz. En otra divulgación adicional, la cantidad eficaz es una cantidad profilácticamente eficaz.

En una divulgación adicional, la disminución de la actividad quinasa es una inhibición de la ruta PI3K/Akt. En otra divulgación adicional, la inhibición de la ruta PI3K/Akt es con una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1 x 10⁻⁴ M, una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁵ M, una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁶ M, una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁷ M, una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁸ M, o una CI₅₀ de

menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.

- 5 En otra divulgación adicional, la disminución de la actividad quinasa es una inhibición de la ruta MAPK. En otra divulgación adicional, la inhibición de la ruta MAPK es con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ M. una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-7}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-8}$ M, o una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.
- 10 En una divulgación adicional, la disminución de la actividad quinasa es una inhibición de la fosforilación de Akt. En otra divulgación adicional, la inhibición de la fosforilación de Akt es con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ M. una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-7}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-7}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-8}$ M, o una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.
- 15 En una divulgación adicional, la disminución de la actividad quinasa es una inhibición de una proteína quinasa seleccionada entre las quinasa I del oncogén c-abl, quinasa I del oncogén c-abl (forma T315I) receptor de la tirosina quinasa ALK, aurora quinasa A, receptor de la tirosina quinasa AXL, quinasa 1 dependiente de ciclina, quinasa 2 dependiente de ciclina, proteína serina/treonina quinasa Chkl, quinasa del receptor I del factor estimulador de colonias de macrófagos, quinasa del receptor I de efrina de tipo A, proteína tirosina quinasa Fer, proteína tirosina quinasa Fes/Fps, receptor I del factor de crecimiento de fibroblastos, proteína tirosina quinasa Fgr, receptor I del factor de crecimiento análogo a insulina, receptor de la proteína quinasa estimuladora de macrófagos, receptor de la proteína tirosina quinasa del protooncogén Ret, proteína tirosina quinasa del protooncogén ROS, proteína tirosina quinasa del protooncogén Src, proteína tirosina quinasa del protooncogén Yes, proteína tirosina quinasa 2 beta de PTK2B, proteína serina/treonina quinasa MST4, proteína serina/treonina quinasa PAK 4, proteína tirosina quinasa JAK1, proteína tirosina quinasa JAK2, proteína tirosina quinasa JAK3, proteína tirosina quinasa Lck, proteína tirosina quinasa Lyn, proteína tirosina quinasa Mer, proteína tirosina quinasa SYK, receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular, y receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular. En otra divulgación adicional, la proteína quinasa que está inhibida es el receptor de la tiroxina quinasa AXL.
- 20
- 25
- 30 En una divulgación adicional, la inhibición de la proteína quinasa es con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-7}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-8}$ M, o una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.
- 35 En una divulgación adicional, la disminución de la actividad quinasa inhibe la viabilidad celular. En otro aspecto adicional, la inhibición de la viabilidad celular se determina usando una línea de células seleccionada entre células K562, MCF-7, PL-45, PANC-1, PSN-1, HepG2, y A549. En otra divulgación adicional, la inhibición de la viabilidad celular es con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ M. una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-7}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-8}$ M, o una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.
- 40
- 45 En una divulgación adicional, la célula es de mamífero. En otra divulgación adicional, la célula es de ser humano. En otra divulgación adicional, el contacto es mediante administración a un mamífero. En un aspecto adicional, el contacto es mediante administración a un ser humano.
- 50 En otra divulgación, el método comprende además la etapa de identificar un mamífero con la necesidad de disminuir la actividad quinasa en una célula. En otra divulgación adicional, el mamífero ha sido diagnosticado como que necesita una disminución de la actividad quinasa antes de la etapa de administración.
- 55 En una divulgación adicional, la necesidad de disminución de la actividad quinasa en una célula está asociada con un trastorno de proliferación celular incontrolada. En otra divulgación adicional, el trastorno es proliferación celular incontrolada es un cáncer. En otra divulgación adicional, el cáncer es una leucemia. En otra divulgación adicional, el cáncer es un linfoma. En otra divulgación adicional, el cáncer es un tumor sólido. En una divulgación adicional, el cáncer se selecciona de entre los cánceres de cerebro, tracto genitourinario, sistema endocrino, tracto gastrointestinal, colon, recto, mama, riñón, sistema linfático, estómago, pulmón, páncreas y piel. En otra divulgación adicional, el cáncer se selecciona de entre los cánceres de páncreas, pulmón, mama, cerebro, piel y sangre. En otra divulgación adicional, el cáncer es cáncer pancreático.
- 60 En una divulgación adicional, el cáncer es un cáncer de cerebro. En otra divulgación adicional, el cáncer se selecciona de entre neuroma acústico, glioma, meningioma, adenoma pituitario, schwannoma, linfoma del SNC, tumor neuroectodérmico primitivo, craneofaringioma, cordoma, meduloblastoma, neuroblastoma cerebral, neurocitoma central, pineocitoma, pineoblastoma, tumor teratoideo rabdoide atípico, condrosarcoma, condroma, carcinoma del plexo coroideo, papiloma del plexo coroideo, craneofaringioma, tumor neuroepitelial disembrionárico, gangliocitoma, germinoma, hemangioblastoma, hemangiopericitoma y célula tumoral cerebral metastásica
- 65 En una divulgación adicional, el cáncer es un glioma. En otra divulgación adicional, el glioma es glioblastoma

multiforme. En otra divulgación adicional, el glioma se selecciona de entre un ependimoma, astrocitoma, oligodendroglioma y oligoastrocitoma. En otra divulgación adicional, el glioma se selecciona de entre un astrocitoma pilocítico juvenil, astrocitoma subependimario de células gigantes, ganglioglioma, subependimoma, xantoastrocitoma pleomórfico, astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme, glioma del tronco encefálico, oligodendroglioma, ependimoma, oligoastrocitoma, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma desmoplásico infantil, astrocitoma subependimario de células gigantes, astrocitoma difuso, glioma mixto, glioma óptico, gliomatosis cerebral, paraganglioma y células de ganglioglioma.

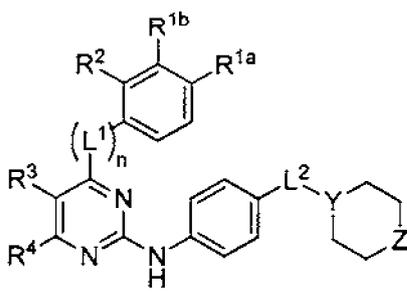
2. FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO

En una divulgación, la solicitud divulga un método para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la ruta de PI3K/Akt en un mamífero que comprende la combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado o un producto de un método divulgado con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En una divulgación adicional, la solicitud se refiere a un método para la fabricación de un medicamento para la inhibición de Axl en un mamífero que comprende combinar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado o un producto de un método divulgado con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

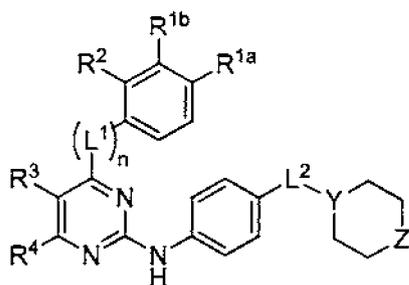
3. USO DE LOS COMPUESTOS

En una divulgación, la solicitud se refiere a un uso de un compuesto para disminuir la actividad quinasa en un mamífero, teniendo el compuesto una estructura representada por una fórmula:



donde L^1 se selecciona de entre O y NR^5 , donde n es 0 o 1; donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde L^2 se selecciona de entre CH_2 y NCH_3 , con la condición de que L^2 es CH_2 cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre O, NR^6 y CH_2 ; donde R^6 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3 ; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO_2CH_3 , alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y $NH(C=O)R^7$; donde R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R^2 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, SO_2R^8 , y $(C=O)R^8$; donde R^8 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y $NR^{10}R^{11}$; donde R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde R^{11} , cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R^{10} y R^{11} están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde R^3 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polialquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, polihaloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6 y donde R^4 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar^1 , alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar^1 o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R^{12} se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En diversas divulgaciones, la solicitud se refiere a un uso de un compuesto para disminuir la actividad quinasa en un mamífero, teniendo el compuesto una estructura representada por una fórmula:



- donde L¹ se selecciona de entre O y NR⁵, donde n es 0 o 1; donde R⁵ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde L² se selecciona de entre CH₂ y NCH₃, con la condición de que L² es CH₂ cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre O, NR⁶ y CH₂; donde R⁶ se selecciona de entre hidrógeno y CH₃; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO₂CH₃, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y NH(C=O)R⁷; donde R⁷ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R² se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, SO₂R⁸, y (C=O)R⁸; donde R⁸ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y NR¹⁰R¹¹; donde R¹⁰ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde R¹¹, cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R¹⁰ y R¹¹ están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde R³ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polialquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, polihaloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6 y donde R⁴ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar¹, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar¹ o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3, y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R¹² se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- En una divulgación adicional, el compuesto es un compuesto divulgado o un producto de un método divulgado para fabricar un compuesto.

En una divulgación adicional, la disminución de la actividad quinasa es una inhibición de la ruta PI3K/Akt. En otra divulgación adicional, la inhibición de la ruta PI3K/Akt presenta es con una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁴ M, una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁵ M, una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁶ M, una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁷ M, una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁸ M, o una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁹ M.

En otra divulgación adicional, la disminución de la actividad quinasa es una inhibición de la ruta MAPK. En otra divulgación adicional, la inhibición de la ruta MAPK es con una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁴ M, una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁵ M, una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁶ M, una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁷ M, una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁸ M, o una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁹ M.

En una divulgación adicional, la disminución de la actividad quinasa es una inhibición de la fosforilación de Akt. En otra divulgación adicional, la inhibición de la fosforilación de Akt es con una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁴ M, una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁵ M, una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁶ M, una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁷ M, una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁸ M, o una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁹ M.

En una divulgación adicional, la disminución de la actividad quinasa es una inhibición de una proteína quinasa seleccionada entre las quinasa I del oncogén c-abl, quinasa I del oncogén c-abl (forma T315I) receptor de la tirosina quinasa ALK, aurora quinasa A, receptor de la tirosina quinasa AXL, quinasa 1 dependiente de ciclina, quinasa 2 dependiente de ciclina, proteína serina/treonina quinasa Chk1, quinasa del receptor I del factor estimulador de colonias de macrófagos, quinasa del receptor I de efrina de tipo A, proteína tirosina quinasa Fer, proteína tirosina quinasa Fes/Fps, receptor I del factor de crecimiento de fibroblastos, proteína tirosina quinasa Fgr, receptor I del factor de crecimiento análogo a insulina, receptor de la proteína quinasa estimuladora de macrófagos, receptor de la proteína tirosina quinasa del protooncogén Ret, proteína tirosina quinasa del protooncogén ROS₁ proteína tirosina quinasa del protooncogén Src, proteína tirosina quinasa del protooncogén Yes, proteína tirosina quinasa 2 beta de PTK2B, proteína serina/treonina quinasa MST4, proteína serina/treonina quinasa PAK 4, proteína tirosina quinasa JAK1, proteína tirosina quinasa JAK2, proteína tirosina quinasa JAK3, proteína tirosina quinasa Lck, proteína tirosina

quinasa Lyn, proteína tirosina quinasa Mer, proteína tirosina quinasa SYK, receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular, y receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular. En otra divulgación adicional, la proteína quinasa que está inhibida es el receptor de la tirosina quinasa AXL.

- 5 En una divulgación adicional, la inhibición de la proteína quinasa es con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-7}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-8}$ M, o una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.
- 10 En una divulgación adicional, la disminución de la actividad quinasa inhibe la viabilidad celular. En otra divulgación adicional, la inhibición de la viabilidad celular se determina usando una línea de células seleccionada entre células AN3-CA, LnCAP, RL95-2, KG-1, MV4-11, BT-20, RKO, MCF7, BT549, U87-MG, PC3, y células Kasumi. En otra divulgación adicional, la inhibición de la viabilidad celular es con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-7}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-8}$ M, o una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.

- 20 En una divulgación adicional, la disminución de la actividad quinasa trata un trastorno de proliferación celular incontrolada en un mamífero. En otra divulgación adicional, el mamífero es un ser humano. En otra realización más, el trastorno de proliferación celular incontrolada está asociado con una disfunción de la proteína quinasa. En otra divulgación adicional, el trastorno de proliferación celular es un cáncer.

- 25 En una divulgación adicional, el cáncer es una leucemia. En otra divulgación adicional, el cáncer es un linfoma. En otra divulgación adicional, el cáncer es un tumor sólido. En otra divulgación adicional, el cáncer se selecciona de entre cánceres de cerebro, tracto genitourinario, sistema endocrino, tracto gastrointestinal, colon, recto, mama, riñón, sistema linfático, estómago, pulmón, páncreas y piel. En otro aspecto adicional, el cáncer se selecciona de entre los cánceres de páncreas, pulmón, mama, cerebro, piel y sangre. El otro aspecto adicional, el cáncer es cáncer pancreático

- 30 En una divulgación adicional, el cáncer es un cáncer de cerebro. En otra divulgación adicional, el cáncer se selecciona de entre neuroma acústico, glioma, meningioma, adenoma pituitario, schwannoma, linfoma del SNC, tumor neuroectodérmico primitivo, craneofaringioma, cordoma, meduloblastoma, neuroblastoma cerebral, neurocitoma central, pineocitoma, pineoblastoma, tumor teratoideo rabdoide atípico, condrosarcoma, condroma, carcinoma del plexo coroideo, papiloma del plexo coroideo, craneofaringioma, tumor neuroepitelial disembrionárico, gangliocitoma, germinoma, hemangioblastoma, hemangiopericitoma y célula tumoral cerebral metastásica

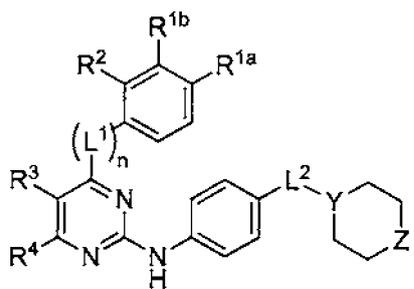
- 40 En una divulgación adicional, el cáncer es un glioma. En otra divulgación adicional, el glioma es glioblastoma multiforme. En otra divulgación adicional, el glioma se selecciona de entre un ependimoma, astrocitoma, oligodendroglioma y oligoastrocitoma. En otra divulgación adicional, el glioma se selecciona de entre un astrocitoma pilocítico juvenil, astrocitoma subependimario de células gigantes, ganglioglioma, subependimoma, xantastrocitoma pleomórfico, astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme, glioma del tronco encefálico, oligodendroglioma, ependimoma, oligoastrocitoma, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma desmoplásico infantil, astrocitoma subependimario de células gigantes, astrocitoma difuso, glioma mixto, glioma óptico, gliomatosis cerebral, paraganglioma y células de ganglioglioma

45

4. KITS

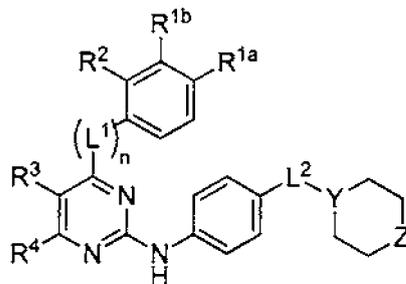
En un aspecto, la invención proporciona un kit que comprende al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

50



- 55 donde L^1 se selecciona de entre O y NR^5 , donde n es 0 o 1; donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde L^2 se selecciona de entre CH_2 y NCH_3 , con la condición de que L^2 es CH_2 cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre NR^6 y CH_2 ; donde R^6 se selecciona de entre hidrógeno

- y CH₃; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO₂CH₃, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, y NH(C=O)R⁷; donde R⁷ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R² es SO₂R⁸; donde R⁸ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y NR¹⁰R¹¹; donde R¹⁰ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde R¹¹, cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R¹⁰ y R¹¹ están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde R³ es halógeno y donde R⁴ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar¹, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar¹ o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R¹² se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos; y uno o más de: (a) al menos un agente conocido para aumentar la actividad quinasa; (b) al menos un agente conocido para disminuir la actividad quinasa; (c) al menos un agente conocido para tratar un trastorno de proliferación celular incontrolada o (d) instrucciones para tratar un trastorno asociado con proliferación celular incontrolada.
- 20 En una divulgación adicional, la solicitud se refiere a un kit que comprende al menos un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



- 25 donde L¹ se selecciona de entre O y NR⁵, donde n es 0 o 1; donde R⁵ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde L² se selecciona de entre CH₂ y NCH₃, con la condición de que L² es CH₂ cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre O, NR⁶ y CH₂; donde R⁶ se selecciona de entre hidrógeno y CH₃; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO₂CH₃, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, y NH(C=O)R⁷ donde R⁷ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R² se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, SO₂R⁸, y (C=O)R⁸; donde R⁸ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y NR¹⁰R¹¹; donde R¹⁰ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, y cicloalquilo C3-C6 y donde R¹¹, cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R¹⁰ y R¹¹ están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde R³ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, polihaloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6 y donde R⁴ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar¹, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar¹ o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R¹² se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un aspecto adicional, el compuesto es un compuesto de la invención o un producto de un método divulgado para fabricar un compuesto.

- 50 En un aspecto adicional, el compuesto presenta inhibición de la ruta PI3K/Akt. En otro aspecto adicional, la inhibición de la ruta PI3K/ es con una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁴ M, una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁵ M, una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁶ M, una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁷ M, una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁸ M, o una CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 x 10⁻⁹ M.

55

En otro aspecto adicional, el compuesto presenta inhibición de la ruta MAPK. En otro aspecto adicional, la inhibición de la ruta MAPK es con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-7}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-8}$ M, o una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.

En un aspecto adicional, el compuesto presenta inhibición de la fosforilación de Akt. En otro aspecto adicional, la inhibición de la fosforilación de Akt es con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-7}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-8}$ M, o una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.

En un aspecto adicional, el compuesto presenta inhibición de una proteína quinasa. En otro aspecto adicional, la proteína quinasa que está inhibida se selecciona la quinasa 1 del oncogén c-abl, quinasa I del oncogén c-abl (forma T3151) receptor de la tirosina quinasa ALK, aurora quinasa A, receptor de la tirosina quinasa AXL, quinasa 1 dependiente de ciclina, quinasa 2 dependiente de ciclina, proteína serina/treonina quinasa Chkl, quinasa del receptor I del factor estimulador de colonias de macrófagos, quinasa del receptor I de efrina de tipo A, proteína tirosina quinasa Fer, proteína tirosina quinasa Fes/Fps, receptor I del factor de crecimiento de fibroblastos, proteína tirosina quinasa Fgr, receptor I del factor de crecimiento análogo a insulina, receptor de la proteína quinasa estimuladora de macrófagos, receptor de la proteína tirosina quinasa del protooncogén Ret, proteína tirosina quinasa del protooncogén ROS, proteína tirosina quinasa del protooncogén Src, proteína tirosina quinasa del protooncogén Yes, proteína tirosina quinasa 2 beta de PTK2B, proteína serina/treonina quinasa MST4, proteína serina/treonina quinasa PAK 4, proteína tirosina quinasa JAK1, proteína tirosina quinasa JAK2, proteína tirosina quinasa JAK3, proteína tirosina quinasa Lck, proteína tirosina quinasa Lyn, proteína tirosina quinasa Mer, proteína tirosina quinasa SYK, receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular, y receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular. En otro aspecto adicional, la proteína quinasa que está inhibida es el receptor de la tirosina quinasa AXL.

En otro aspecto adicional, la inhibición de la proteína quinasa es con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-8}$ M, o una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.

En un aspecto adicional, el compuesto presenta inhibición de la viabilidad celular. En otro aspecto adicional, la inhibición de la viabilidad celular se determina usando una línea de células seleccionada entre células K562, MCF-7, PL-45, PANC-1, PSN-1, HepG2, y A549. En un aspecto adicional adicional, la inhibición de la viabilidad celular es con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-7}$ M, una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-8}$ M, o una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.

Los kits también pueden comprender compuestos y/o productos coempaquetados, coformulados y cosuministrados con otros componentes. Por ejemplo, un fabricante de fármacos, un vendedor de fármacos, un médico, una tienda de preparados o una farmacia pueden proporcionar un kit que comprende el compuesto y/o el producto divulgado y otro componente para administrar a un paciente. En un aspecto adicional, el al menos un compuesto o el al menos un producto y el al menos un agente están coformulados. En otro aspecto adicional, el al menos un compuesto o el al menos un producto y el al menos un agente están empaquetados juntos.

En un aspecto adicional, el al menos un agente se selecciona de entre gemcitabina, cisplatino, paclitaxel o docetaxel, temazolida y doxorubicina. En otro aspecto adicional, el al menos un agente se selecciona de entre un inhibidor de BRAF y un inhibidor de EGFR.

En un aspecto adicional, el al menos un agente es un agente de terapia hormonal, En otro aspecto adicional, el agente de terapia hormonal se selecciona de entre uno o más del grupo que consiste en leuprolida, tamoxifeno, raloxifeno, megestrol, fulvestrant, triptorelina, medroxiprogesterona, letrozol, anastrozol, exemestano, bicalutamida, goserelina, histrelina, fluoximesterona, estramustina, flutamida, toremifeno, degarelix, nilutamida, abarelix y testolactona o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un aspecto adicional, el al menos un agente es un agente quimioterapéutico. En otro aspecto adicional, el agente quimioterapéutico se selecciona de entre uno o más del grupo que consiste en un agente alquilante, un agente antimetabolito, un agente antibiótico antineoplásico, un agente inhibidor mitótico, un agente inhibidor de mTor u otro agente quimioterapéutico.

En un aspecto adicional, el agente antibiótico antineoplásicos se selecciona de entre uno o más del grupo que consiste en doxorubicina, mitoxantrona, bleomicina, daunorrubicina, dactinomicina, epirubicina, idarrubicina, plicamicina, mitomicina, pentostatina y valrubicina o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un aspecto adicional, el agente antimetabolito se selecciona de entre uno más del grupo que consiste en gemcitabina, 5-fluorouracilo, capecitabina, hidroxurea, mercaptopurina, pemetrexed, fludarabina, nelarabina, cladribina, iclofarabina, citarabina, decitabina, pralatrexato, floxuridina, metotrexato y tioguanina o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 En un aspecto adicional, el agente alquilante se selecciona de entre uno o más del grupo que consiste en carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, carmustina, busulfán, lomustina, dacarbazina, oxaliplatina, ifosfamida, mecloretamina, temozolomida, tiotepa, bendamustina y estrepto-zocina o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 En un aspecto adicional, el agente inhibidor mitótico se selecciona de entre uno o más del grupo que consiste en irinotecán, topotecán, rubitecán, cabazitaxel, docetaxel, paclitaxel, etopósido, vincristina, ixabepilona, vinorrelbina, vinblastina y tenipósido o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos. En otro aspecto adicional, el agente inhibidor de mTor se selecciona de entre uno o más del grupo que consiste en everolimus, sirolimus y temsirolimus o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 En un aspecto adicional, las instrucciones para tratar un trastorno comprenden además proporcionar el compuesto junto con cirugía. En otro aspecto adicional, las instrucciones proporcionan que la cirugía se realiza antes de la administración de al menos un compuesto. En otro aspecto adicional, las instrucciones proporcionan que la cirugía se realiza después de administrar al menos un compuesto. En otro aspecto adicional, las instrucciones proporcionan que la administración de al menos un compuesto es para realizar citorreducción prequirúrgica de un tumor. En otro aspecto adicional, las instrucciones proporcionan que la cirugía se realiza aproximadamente al mismo tiempo que se administra al menos un compuesto.

20 En un aspecto adicional, las instrucciones para tratar un trastorno comprenden además proporcionar el compuesto junto con radioterapia. En otro aspecto adicional, las instrucciones proporcionan que la radioterapia se realiza antes de administrar al menos un compuesto. En otro aspecto adicional, las instrucciones proporcionan que la radioterapia se realiza después de la etapa de administrar al menos un compuesto. En otro aspecto adicional, las instrucciones proporcionan que la radioterapia se realiza aproximadamente al mismo tiempo que la etapa de administrar al menos un compuesto.

25 En un aspecto adicional, las instrucciones comprenden además proporcionar el compuesto junto con al menos un agente que es un agente quimioterapéutico. En otro aspecto adicional, las instrucciones comprenden además proporcionar el compuesto junto con al menos un agente seleccionado entre un inhibidor de BRAF y un inhibidor de EGFR. En otro aspecto adicional, las instrucciones comprenden además proporcionar el compuesto junto con al menos un agente seleccionado entre un agente de terapia hormonal, un agente alquilante, un agente antimetabólico, un agente antibiótico antineoplásico, un agente inhibidor mitótico, un agente inhibidor de mTor u otro agente quimioterapéutico. En otro aspecto adicional, las instrucciones comprenden además el compuesto junto con al menos otro agente seleccionado entre gemcitabina, leuprolida, tamoxifeno, raloxifeno, megestrol, fulvestrant, triptorelina, medroxi-progesterona, letrozol, anastrozol, exemestano, bicalutamida, goserelina, histrelina, fluoximesterona, estramustina, flutamida, toremifeno, degarelix, nilutamida, abarelix y testolactona, doxorubicina, mitoxantrona, bleomicina, daunorubicina, dactinomicina, epirubicina, idarrubicina, plicamicina, mitomicina, pentostatina, 5-fluorouracilo, capecitabina, hidroxurea, mercaptopurina, pemetrexed, fludarabina, nelarabina, cladribina, clofarabina, citarabina, decitabina, pralatrexato, floxuridina, metotrexato y tioguanina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, carmustina, busulfán, lomustina, dacarbazina, oxaliplatino, ifosfamida, mecloretamina, temozolomida, tiotepa, bendamustina y estrepto-zocina, irinotecán, topotecán, rubitecán, cabazitaxel, docetaxel, paclitaxel, etopósido, vincristina, ixabepilona, vinorrelbina, vinblastina, tenipósido, everolimus, sirolimus, y temsirolimus o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 En un aspecto adicional, las instrucciones para tratar un trastorno comprenden además instrucciones para administrar el compuesto a un mamífero. En otro aspecto adicional, el mamífero es un ser humano. En un aspecto adicional, las instrucciones para tratar un trastorno comprenden además instrucciones para administrar el compuesto para el tratamiento de una enfermedad de proliferación celular incontrolada. En otro aspecto adicional, las instrucciones para tratar un trastorno comprenden además instrucciones para la administración del compuesto para tratamiento de una disfunción de la quinasa. En otro aspecto adicional, el trastorno de proliferación celular incontrolada es un cáncer. En otro aspecto adicional, el cáncer es una leucemia. En otro aspecto adicional, el cáncer es un linfoma. En otro aspecto adicional, el cáncer es un tumor sólido. En otro aspecto adicional, el cáncer se selecciona de entre cánceres de cerebro, tracto genitourinario, sistema endocrino, tracto gastrointestinal, colon, recto, mama, riñón, sistema linfático, estómago, pulmón, páncreas y piel. En otro aspecto adicional, el cáncer se selecciona de entre los cánceres de páncreas, pulmón, mama, cerebro piel y sangre. En otro aspecto, el cáncer es cáncer pancreático.

35 En un aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de cerebro. En otro aspecto adicional, el cáncer se selecciona de entre neuroma acústico, glioma, meningioma, adenoma pituitario, schwannoma, linfoma del SNC, tumor neuroectodérmico primitivo, craneofaringioma, cordoma, meduloblastoma, neuroblastoma cerebral, neurocitoma

central, pineocitoma, pineoblastoma, tumor teratoideo rabdoide atípico, condrosarcoma, condroma, carcinoma del plexo coroideo, papiloma del plexo coroideo, craneofaringioma, tumor neuroepitelial disembrionárico, gangliocitoma, germinoma, hemangioblastoma, hemangiopericitoma y célula tumoral cerebral metastásica.

5 En un aspecto adicional, el cáncer es un glioma. En otro aspecto adicional, el glioma es glioblastoma multiforme. En otro aspecto adicional, el glioma se selecciona de entre un ependimoma, astrocitoma, oligodendroglioma y oligoastrocitoma. En otro aspecto adicional, el glioma se selecciona de entre un astrocitoma pilocítico juvenil, astrocitoma subependimario de células gigantes, ganglioglioma, subependimoma, xantoastrocitoma pleomórfico, astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme, glioma del tronco encefálico, oligodendroglioma, ependimoma, 10 oligoastrocitoma, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma desmoplásico infantil, astrocitoma subependimario de células gigantes, astrocitoma difuso, glioma mixto, glioma óptico, gliomatosis cerebral, paraganglioma y células de ganglioglioma.

15 Se contempla que los kits divulgados pueden usarse junto con los métodos de fabricación divulgados, los métodos de uso divulgados y/o las composiciones divulgadas.

5. USOS NO MÉDICOS

20 También se proporcionan los usos de los compuestos y productos divulgados como herramientas farmacológicas para el desarrollo y estandarización de sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de los inhibidores de la actividad de Axl en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos que inhiben Axl.

25 En un aspecto adicional, la solicitud divulga el uso de un compuesto divulgado o un producto divulgado como herramienta farmacológica para el desarrollo y estandarización de sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de los inhibidores de la ruta de PI3K/Akt en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos que inhiben la ruta de PI3/Akt.

30 H. EXPERIMENTAL

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la técnica una divulgación y una descripción completas de cómo los compuestos, composiciones, artículos, dispositivos y / o métodos reivindicados en el presente documento se hacen y evalúan, y están destinados a servir únicamente a modo de ejemplo de la invención y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura es en ° C o es a temperatura ambiente y la presión es en o cerca de la atmosférica.

40 En los ejemplos siguientes se ilustran diversos métodos para preparar los compuestos de esta invención. Los materiales de partida y los requisitos intermedios en algunos casos están disponibles en el comercio o pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía o tal como se ilustran en el presente documento.

45 Los compuestos ejemplares de la invención que siguen se sintetizaron. Los ejemplos se proporcionan en el presente documento para ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ningún modo. Los ejemplos se representan habitualmente en forma de base libre, de acuerdo con la convención de nomenclatura de la IUPAC. Sin embargo, algunos de los ejemplos se obtuvieron o se aislaron en forma de sal.

50 Como se indicó, algunos de los ejemplos se obtuvieron en forma de mezclas racémicas de uno o más enantiómeros o diastereómeros. Un experto en la técnica puede separar los compuestos para aislar los enantiómeros individuales. La separación se puede realizar acoplado una mezcla racémica de los compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de separación de los diastereómeros individuales mediante métodos estándar, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. También puede separarse una mezcla racémica o diastereomérica de los compuestos directamente por métodos cromatográficos 55 usando fases estacionarias quirales.

1. MÉTODOS GENERALES

60 Todos los reactivos y disolventes habituales se adquirieron de Sigma Aldrich y se usaron tal como se recibieron. Eran de grado reactivo, pureza >99 %. Los productos químicos especializados y los componentes básicos obtenidos de varios proveedores fueron de la más alta pureza ofrecida (siempre >95 %).

65 Se realizó la espectroscopía de la RMN en un Mercury 400 MHz que operaba a 400 MHz, equipado con una sonda de banda ancha de 5 mm y usando secuencias de pulso estándar. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm) con respecto a las señales de disolvente residual. Las constantes de acoplamiento (valores J) se expresan en Hz.

Se realizó espectrometría de masas en un espectrómetro de masas triple cuadrupolo Waters Quattro-II. Todas las muestras se analizaron por ESI-MS positiva y se indica la relación masa a carga (m/z) del ion molecular protonado.

5 Las reacciones asistidas con microondas se realizaron en un Biotage Initiator 2.5 a varias potencias.

Las reacciones de hidrogenación se realizaron en un aparato de hidrogenación Parr estándar.

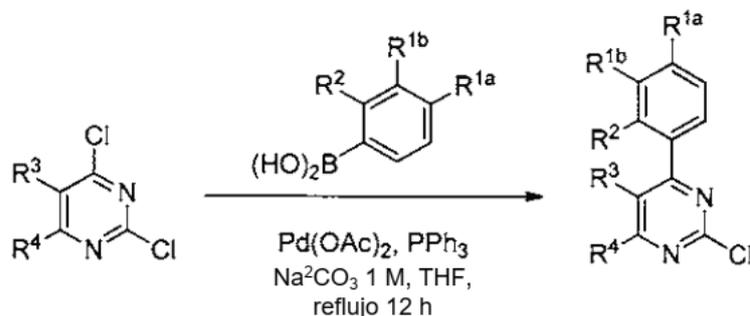
10 Las reacciones se monitorizaron mediante TLC en placas con respaldo flexible Baker recubiertas con 200 μm de gel de sílice que contenía un indicador fluorescente. La TLC preparativa se realizó sobre Analtech Uniplate de 20 cm x 20 cm recubiertas con una capa de gel de sílice de 1000 o 2000 μm que contenía un indicador fluorescente (UV 254). Las mezclas de elución se indican en v:v. La visualización puntual se consigue usando luz UV.

15 La cromatografía ultrarrápida se realizó en un Isco CombiFlash RF 200 de Teledyne usando columna C-18 de fase normal de sílice o de fase inversa Redisep Rf Gold o Standar. Los compuestos en bruto se adsorbieron sobre el gel de sílice, 70-230 mesh 40 Å (para la fase normal) o celite 503 (para la fase inversa) y se cargaron en cartuchos sólidos. Las mezclas de elución se indican en v:v.

20 2. PROCEDIMIENTO GENERAL DE ACOPLAMIENTO CRUZADO DE SUZUKI (PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS A)

Se disolvieron el análogo de cloruro de arilo sustituido deseado (1,0 equiv), análogo de ácido arilborónico sustituido (1,05 equiv) y trifenilfosfina (0,04 equiv) en una mezcla de THF (concentración final del reactivo limitante 0,1 mM) y carbonato sódico acuoso 1 M (2,0 equiv) tras lo cual se añadió acetato de paladio (II) (0,02 equiv) y la solución se calentó a reflujo durante 12 h. Después de enfriar, se eliminó el disolvente al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se vertió en agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. A continuación se proporciona un esquema ejemplar generalizado de la reacción, con las posiciones de los sustituyentes tal como se han definido en otras partes en la memoria descriptiva.

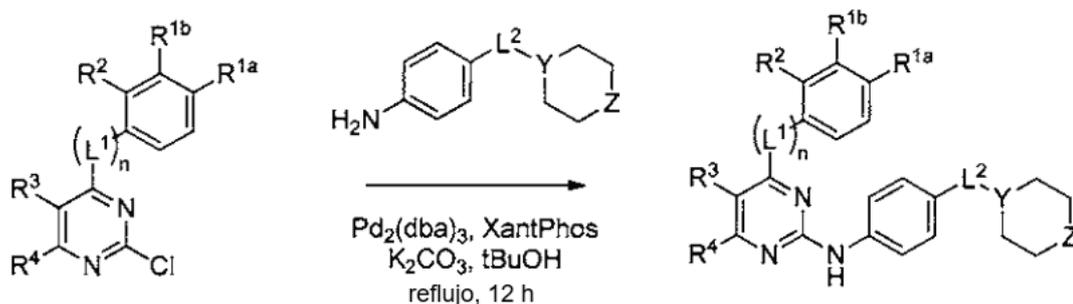
30



3. PROCEDIMIENTO GENERAL DE AMINACIÓN BUCHWALD-HARTWIG (PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS B)

35 Se disolvieron análogo de cloruro de arilo sustituido (1,0 equiv), análogo de anilina sustituido (1,05 equiv) y carbonato potásico (1,5 equiv) en t-butanol (concentración del reactivo limitante 0,05 – 0,1 mM). La mezcla resultante se desgasificó completamente, tras lo cual se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,05 equiv) y XantPhos (0,05 equiv) y la solución se calentó a reflujo durante 12 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió en agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. A continuación se proporciona un esquema ejemplar generalizado de la reacción, con las posiciones de los sustituyentes tal como se han definido en otras partes en la memoria descriptiva.

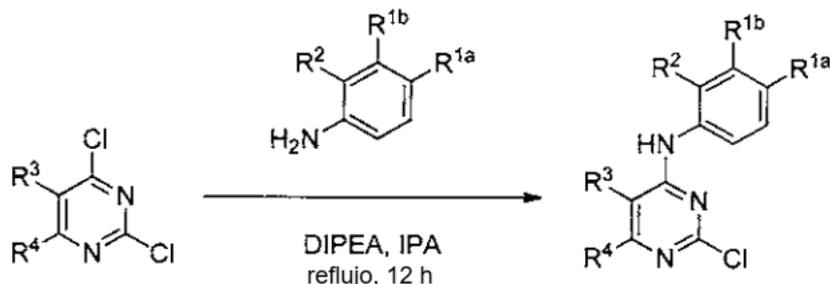
40



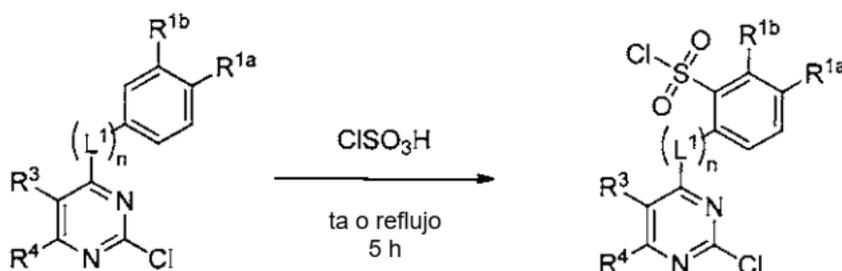
45

4. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA AMINACIÓN DE 4-CLOROPIRIMIDINAS (PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS C)

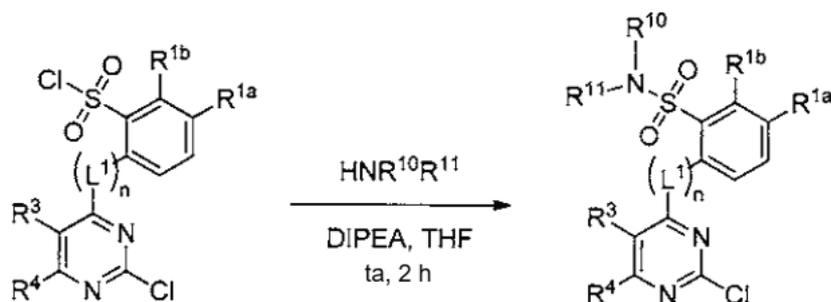
Se disolvieron el análogo de 4-cloropirimidina sustituido deseado (1,00 equiv) y DIPEA (1,20 equiv) en alcohol isopropílico (concentración del reactivo limitante 0,05 – 0,1 mM). Se añadió el análogo de anilina sustituido deseado (1,05 equiv) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 12 h. Después de enfriar, se eliminó el disolvente al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se vertió en agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera; se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. A continuación se proporciona un esquema ejemplar generalizado de la reacción, con las posiciones de los sustituyentes tal como se han definido en otras partes en la memoria descriptiva.

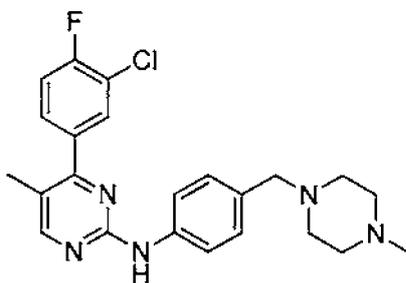
**5. PROCEDIMIENTO GENERAL DE CLOROSULFONACIÓN (PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS D)**

Se disolvió el análogo de arilo sustituido deseado (1,0 equiv) en ácido clorosulfónico (al menos 10,0 equiv. o el menor volumen necesario para asegurar la disolución completa) y la mezcla resultante se agitó durante 4 h (temperatura ambiente o 90 °C), tras lo cual se vertió cuidadosamente en hielo. La solución resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. A continuación se proporcionan esquemas ejemplares generalizados de la reacción, con las posiciones de los sustituyentes tal como se han definido en otras partes en la memoria descriptiva.

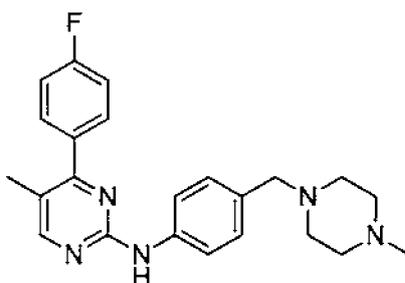
**6. SÍNTESIS GENERAL DE SULFONAMIDA (PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS E)**

Se disolvieron el análogo de cloruro de sulfonilo sustituido deseado (1,00 equiv) y DIPEA (2,50 equiv) en THF (concentración del reactivo limitante 0,05 – 0,1 mM). Se añadió la amina deseada (1,05 equiv) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. después de eliminar el disolvente, el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. A continuación se proporcionan esquemas ejemplares generalizados de la reacción, con las posiciones de los sustituyentes tal como se han definido en otras partes en la memoria descriptiva.

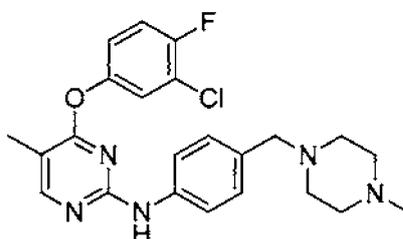
**7. PREPARACIÓN DE 4-(3-CLORO-4-FLUOROFENIL)-5-METIL-N-(4-((4-METILPIPERAZIN-1-**

IL)METIL)FENIL)PIRIMIDIN-2-AMINA

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 2-cloro-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metilpirimidina y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 84 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de purificación mediante cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,30 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,56 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 7,51 (m, 1H), 7,25 (d, 2H, *J*: no calculado debido a picos superpuestos), 7,05 (s, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,46 (s a, 8H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); MS (ESI): 426,3 [M+H]⁺, 213,7 [M+2H]²⁺.
- 10

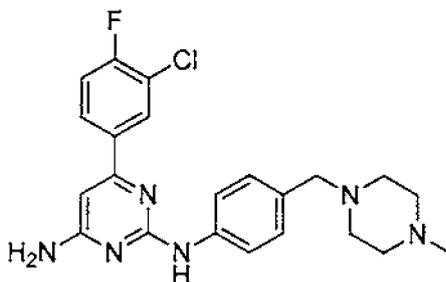
8. PREPARACIÓN DE 4-(4-FLUOROFENIL)-5-METIL-N-(4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)PIRIMIDIN-2-AMINA

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento B a partir de 2-cloro-4-(4-fluorofenil)-5-metilpirimidina y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 79 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de purificación mediante cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,28 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,55 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,22 (t, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,14 (t, 2H, *J* = 8,7 Hz), 3,44 (s, 2H), 2,42 (s a, 8H), 2,25 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); MS (ESI): 392,0 [M+H]⁺, 196 [M+2H]²⁺.
- 20

9. PREPARACIÓN DE 4-(3-CLORO-4-FLUOROFENOXI)-5-METIL-N-(4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)PIRIMIDIN-2-AMINA

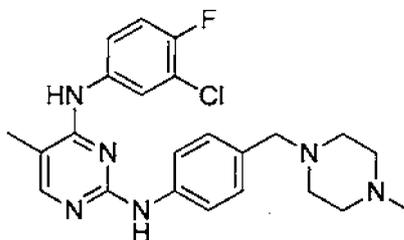
- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 2-cloro-4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-5-metilpirimidina y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 59 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ H 8,10 (s, 1H), 7,43 (t, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,23 (d, 2H), 7,09 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,04 (dd, 1H, *J* = 9,6, 2,4 Hz), 6,94 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,46 (sa, 8H) 2,27 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); MS (ESI): 442,3 [M+H]⁺, 221,7 [M+2H]²⁺.
- 30

10. PREPARACIÓN DE 6-(3-CLORO-4-FLUOROFENIL)-N²-(4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA



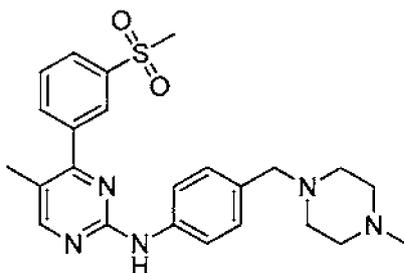
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 2-cloro-6-(3-cloro-4-fluorofenil)pirimidin-4-amina y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 84 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). MS (ESI): 214,2 [M+2H]²⁺.

10 **11. PREPARACIÓN DE N⁴-(3-CLORO-4-FLUOROFENIL)-5-METIL-N²-4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA**



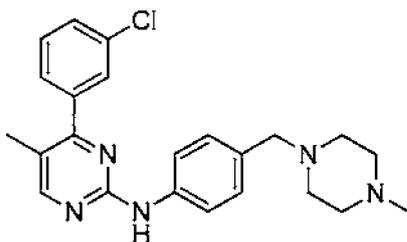
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metilpirimidin-4-amina y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 78 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). MS (ESI): 440,4 [M+H]⁺.

20 **12. PREPARACIÓN DE 5-METIL-N-(4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)-4-(3-(METILSULFONIL)FENIL)PIRIMIDIN-2-AMINA**



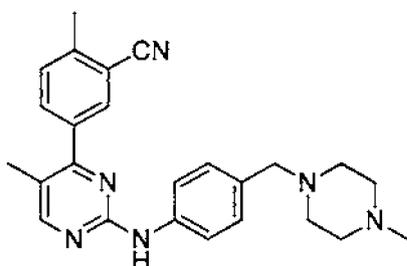
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 2-cloro-5-metil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)pirimidina y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 63 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,70 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,56 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,26 (d, 2H, J: no calculado debido a picos superpuestos), 3,45 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,43 (sa, 8H), 2,26 (s, 6H). MS (ESI): 452,3 [M+H]⁺, 226,8 [M+2H]²⁺.

30 **13. PREPARACIÓN DE 4-(3-CLOROFENIL)-5-METIL-N-(4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)PIRIMIDIN-2-AMINA**



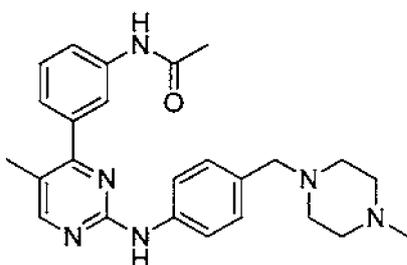
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 2-cloro-4-(3-clorofenil)-5-metilpirimidina y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 77 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,48 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,25 (d, 2H, J: no calculado debido a picos superpuestos), 3,45 (s, 2H), 2,45 (sa, 8H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); MS (ESI): 408,4 [M+H]⁺, 204,7 [M+2H]²⁺.

10 **14. PREPARACIÓN DE 2-METIL-5-(5-METIL-2-((4-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)AMINO)PIRIMIDIN-4-IL)BENZONITRIL**



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 5-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-2-metilbenzonitrilo y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 93 % de rendimiento (sólido de color amarillo). Después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 8,0, 1,9 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,25 (d, 2H, J: no calculado debido a picos superpuestos), 3,45 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,45 (sa, 8H), 2,26 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); MS (ESI): 413,5 [M+H]⁺, 207,4 [M+2H]²⁺.

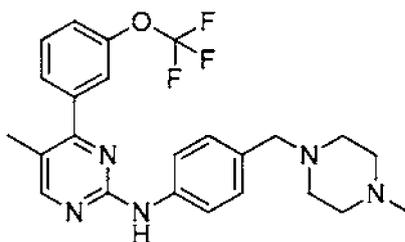
20 **15. PREPARACIÓN DE N-(3-(5-METIL-2-((4-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)AMINO)PIRIMIDIN-4-IL)FENIL)ACETAMIDA**



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de N-(3-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)fenil)acetamida y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 82 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,29 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,57 (d, 3H, J = 8,2 Hz), 7,42 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,22 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,42 (sa, 8H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); (ESI): 431,3 [M+H]⁺, 216,3 [M+2H]²⁺.

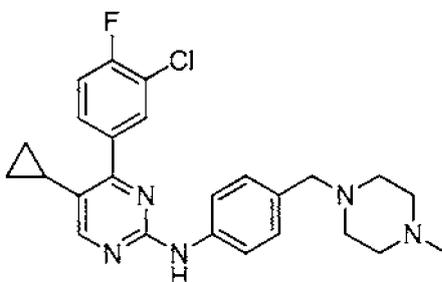
30 **16. PREPARACIÓN DE 5-METIL-N-(4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)-4-(3-(TRIFLUOROMETOXI)FENIL)PIRIMIDIN-2-AMINA**

35



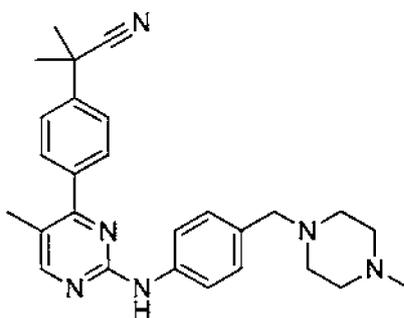
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 2-cloro-5-metil-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirimidina y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 79 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (s, 1H), 7,57 (d, 3H, *J* = 8,5 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,50 (t, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,29 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,25 (d, 2H, *J*: no calculado debido a picos superpuestos), 3,45 (s, 2H), 2,47 (sa, 8H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); MS (ESI): 458,3 [M+H]⁺, 229,7 [M+2H]²⁺.

10 **17. PREPARACIÓN DE 4-(3-CLORO-4-FLUOROFENIL)-5-CICLOPROPIL-N-(4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)PIRIMIDIN-2-AMINA**



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 2-cloro-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-ciclopropilpirimidina y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 51 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,22 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H, *J* = 7,0, 2,0 Hz), 7,72 (m, 1H), 7,55 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 7,22 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,09 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 3,45 (s, 2H), 2,43 (sa, 8H), 2,26 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,63 (m, 2H); MS (ESI): 452,3 [M+H]⁺, 226,9 [M+2H]²⁺.

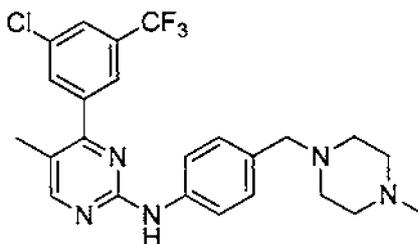
20 **18. PREPARACIÓN DE 2-METIL-2-(4-(5-METIL-2-((4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)AMINO)PIRIMIDIN-4-IL)FENIL)PROPANONITRILO**



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 2-(4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 39 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,30 (s, 1H), 7,66 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 7,58 (d, 2H, *J* = 4,7 Hz), 7,56 (d, 2H, *J* = 4,7 Hz), 7,25 (d, 2H, *J*: no calculado debido a picos superpuestos), 3,44 (s, 2H), 2,42 (sa, 8H), 2,26 (s, 6H), 1,76 (s, 6H); MS (ESI): 441,4 [M+H]⁺, 221,4 [M+2H]²⁺.

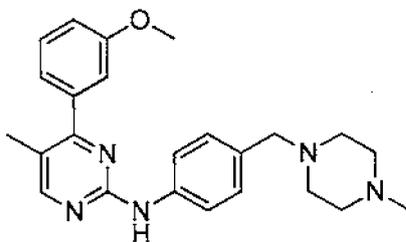
30 **19. PREPARACIÓN DE 4-(3-CLORO-5-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)-5-METIL-N-(4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)PIRIMIDIN-2-AMINA**

35



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 2-cloro-4-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-metilpirimidina y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 76 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,35 (s, 1H), 7,79 (d, 2H, J= 7,8 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, 2H, J= 8,2 Hz), 7,26 (d, 2H, J= 8,6 Hz), 3,47 (s, 2H), 2,50 (sa, 8H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); MS (ESI): 476,3 [M+H]⁺, 238,7 [M+2H]²⁺.

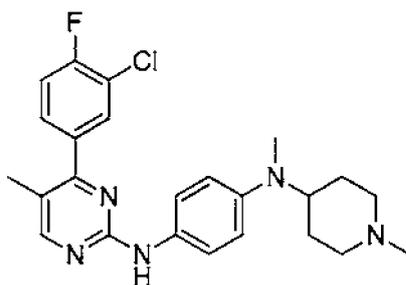
10 **20. PREPARACIÓN DE 4-(3-METOXIFENIL)-5-METIL-N-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENILPIRIMIDIN-2-AMINA**



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 2-cloro-4-(3-metoxifenil)-5-metilpirimidina y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 20 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,29 (s, 1H), 7,59 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,37 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,24 (d, 2H, J: no calculado debido a picos superpuestos), 7,16 (m, 2H), 6,98 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 3,85 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,57 (sa, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); MS (ESI): 404,4 [M+H]⁺, 202,9 [M+2H]²⁺.

20

21. PREPARACIÓN DE N¹-(4-(3-CLORO-4-FLUOROFENIL)-5-METILPIRIMIDIN-2-IL)-N⁴-METHYL-N⁴-(1-METILPIPERIDIN-4-IL)BENCEN-1,4-DIAMINA

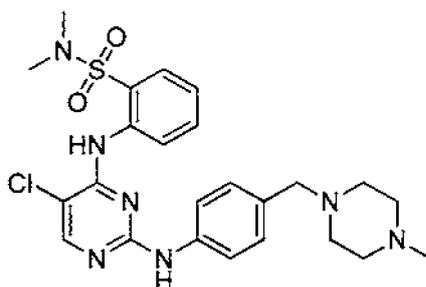


25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 2-cloro-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metilpirimidina y N¹-metil-N¹-(1-metilpiperidin-4-il)benzen-1,4-diamina con un 25 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,24 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H, J = 7,2, 1,7 Hz), 7,49 (m, 1H), 7,41 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,20 (d, 1H, 8,5 Hz), 6,79 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 3,49 (m, 1H), 3,00 (d, 2H, J = 10,6 Hz), 2,74 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,72 (d, 2H, J = 11,6 Hz); MS (ESI): 440,3 [M+H]⁺, 220,8 [M+2H]²⁺

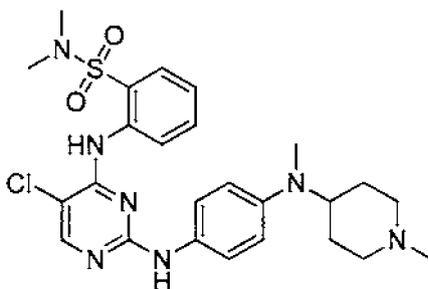
30

35 **22. PREPARACIÓN DE 2-((5-CLORO-2-((4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)AMINO)PIRIMIDIN-4-IL)AMINO)-N,N-DIMETILBENCENOSULFONAMIDA**



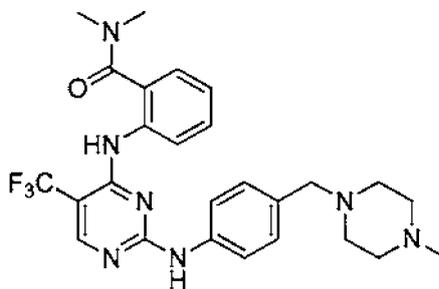
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-N,N-dimetilbenzenosulfonamida y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 62 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,53 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H, J = 8,2, 1,3 Hz), 7,54 (m, 1H), 7,45 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,22 (m, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,48 (sa, 8H), 2,29 (s, 3H); MS (ESI): 516,3 [M+H]⁺, 258,8 [M+2H]²⁺.

23. PREPARACIÓN DE 2-((5-CLORO-2-((4-(METIL(1-METILPIPERIDIN-4-IL)AMINO)FENIL)AMINO)PIRIMIDIN-4-IL)AMINO)-N,N-DIMETILBENCENOSULFONAMIDA



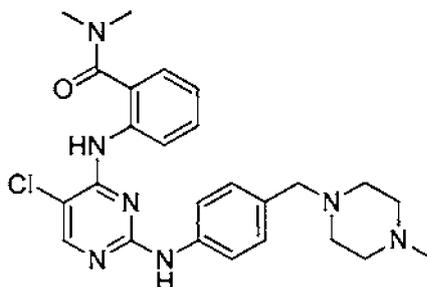
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 2-((5-dicloropirimidin-4-il)amino)-N,N-dimetilbenzenosulfonamida y N¹-metil-N¹-(1-metilpiperidin-4-il)benzen-1,4-diamina con un 34 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,45 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,06 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,47 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,16 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,77 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 3,51 (tt, 1H, J = 11,3, 3,8 Hz), 3,00 (d, 2H, J = 10,6 Hz), 2,76 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,11 (t, 2H, J = 10,2 Hz), 1,90 (c, 2H, J = 11,3 Hz), 1,73 (d, 2H, J = 12,0 Hz); MS (ESI): 530,3 [M+H]⁺.

24. PREPARACIÓN DE N,N-DIMETIL-2-((2-((4-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)AMINO)-5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIMIDIN-4-IL)AMINO)BENZAMIDA

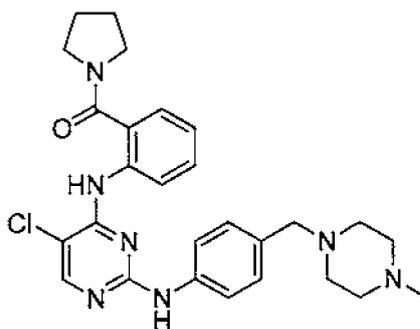


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 2-((2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-N,N-dimetilbenzamida y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 12 % de rendimiento (aceite de color amarillo claro que se solidifica al reposar) después de cromatografía ultrarrápida eluyente (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,46 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,21 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 6,81 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,49 (sa, 8H), 2,30 (s, 3H); MS (ESI): 514,2 [M+H]⁺.

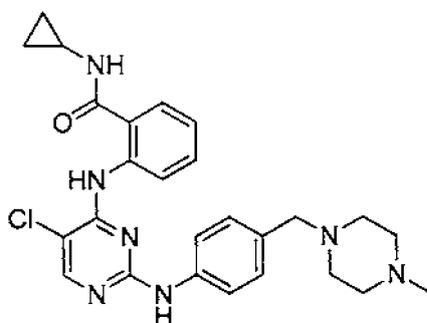
25. PREPARACIÓN DE 2-((5-CLORO-2-((4-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)AMINO)PIRIMIDIN-4-

IL)AMINO)-N,N-DIMETILBENZAMIDA

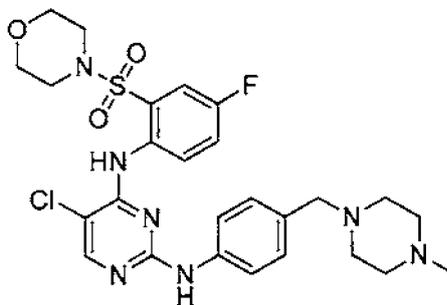
- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-N,N-dimetilbenzamida y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 32 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,07 (s, 1H), 8,35 (d, 1H J = 8,2 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,46 (s, 2H, J = 8,2 Hz), 7,38 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,21 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,10 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,01 (s, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,43 (sa, 8H), 2,27 (s, 3H); MS (ESI): 480,1 [M+H]⁺.

26. PREPARACIÓN DE 2-((5-CLORO-2-((4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)AMINO)PIRIMIDIN-4-IL)AMINO)FENIL(PIRROLIDIN-1-IL)METANONA

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de (2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 73 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,68 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,46 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,39- 7,34 (m, 2H), 7,21 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 3,65 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,48 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,44 (s, 2H), 2,44 (sa, 8H), 2,26 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,83 (m, 2H); MS (ESI): 506,1 [M+H]⁺.

27. PREPARACIÓN DE 2-((5-CLORO-2-((4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)AMINO)PIRIMIDIN-4-IL)AMINO)-N-CICLOPROPILBENZAMIDA

- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de N-ciclopropilo-2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)benzamida y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 38 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,64 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,50 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,44 (m, 2H), 7,25 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,38 (sa, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,93 (c, 1H, J = 3,4 Hz), 2,55 (sa, 8H), 2,35 (s, 3H), 0,92 (m, 2H), 0,65 (m, 2H); MS (ESI): 492,1 [M+H]⁺.

28. PREPARACIÓN DE 5-CLORO-N⁴-(4-FLUORO-2-(MORFOLINSULFONIL)FENIL)-N²-(4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

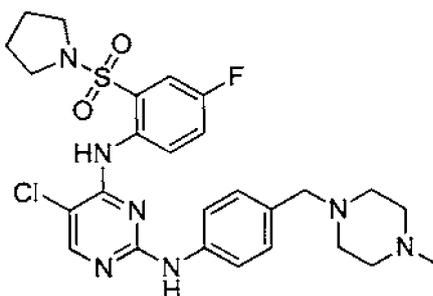
5

El compuesto del título fue: preparado de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 2,5-dicloro-N-(4-fluoro-2-(morfolinosulfonil)fenil)pirimidin-4-amina y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 62 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,12 (s, 1H), 8,49 (dd, 1H, J = 4,8, 9,2 Hz), 8,10 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H, J = 3,1, 7,9 Hz), 7,40 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,27-7,20 (m, 3H), 3,64 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,47 (sa, 8H), 2,28 (s, 3H); MS (ESI): 576,2 [M+H]⁺.

10

29. PREPARACIÓN DE 5-CLORO-N⁴-(4-FLUORO-2-(PIRROLIDIN-1-ILSULFONIL)FENIL)-N²-(4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

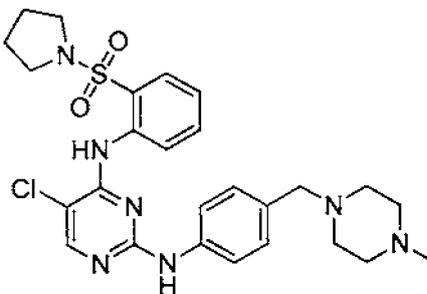
15



20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 2,5-dicloro-N-(4-fluoro-2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)pirimidin-4-amina y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 78 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,30 (s, 1H), 8,49 (dd, 1H, J = 9,2, 4,8 Hz), 7,60 (dd, 1H, J = 8,0, 2,9 Hz), 7,41 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,23 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,19 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,23 (m, 4H), 2,50 (sa, 8H), 2,31 (s, 3H), 1,78 (m, 4H); MS (ESI): 560,3 [M+H]⁺.

25

30. PREPARACIÓN DE 5-CLORO-N²-(4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)-N⁴-(2-(PIRROLIDIN-1-ILSULFONIL)FENIL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

30

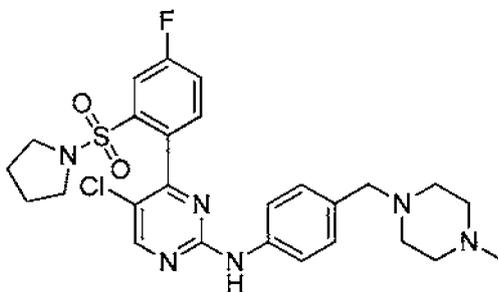
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 2,5-dicloro-N-(2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)pirimidin-4-amina y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 50 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida eluyente (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,58 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,18 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,26 (m, 1H), 3,53

35

(s, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,53 (sa, 8H), 2,34 (s, 3H), 1,84 (m, 4H); MS (ESI): 542,20 [M+H]⁺.

31. PREPARACIÓN DE 5-CLORO-4-(4-FLUORO-2-(PIRROLIDIN-1-ILSULFONIL)FENIL)-N-(4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)PIRIMIDIN-2-AMINA

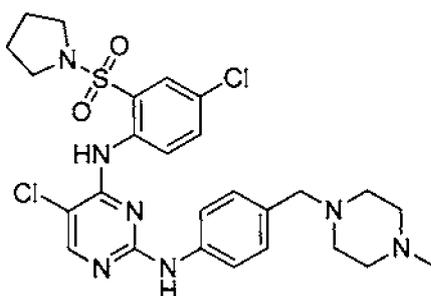
5



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 2,5-dicloro-4-(4-fluoro-2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)pirimidina y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 96 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 5 9,48 (s, 1H), 8,55 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,42 (1H), 7,41 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 3,48 (s, 2H), 3,24 (m, 4H), 2,49 (sa, 8H), 2,29 (s, 3H), 1,79 (m, 4H); MS (ESI): 545,2 [M+H]⁺T

32. PREPARACIÓN DE 5-CLORO-N⁴-(4-CLORO-2-(PIRROLIDIN-1-ILSULFONIL)FENIL)-N²-{4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL}PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

15

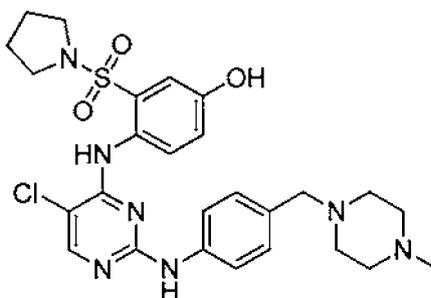


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 2,5-dicloro-N-(4-cloro-2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)pirimidina-4-amina y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-anilina con un 26 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,46 (dd, 1H, J = 6,5, 2,1 Hz), 8,42 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,52 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,31 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 7,26 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 3,45 (s, 2H), 3,39 (m, 4H), 2,46 (sa, 8H), 2,27 (s, 3H), 1,85 (m, 4H); MS (ESI): 576,2 [M+H]⁺.

25

33. PREPARACIÓN DE 4-(5-CLORO-2-(4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)AMINO)PIRIMIDIN-4-IL)AMINO)-3-(PIRROLIDIN-1-ILSULFONIL)FENOL

30



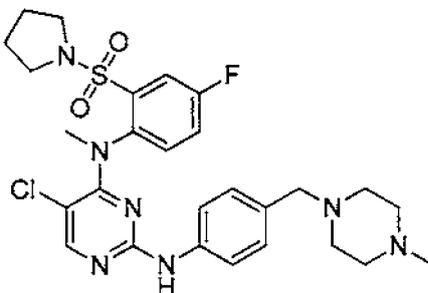
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 4-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenol y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 27 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,08 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,44 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,26 (1H), 7,23 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,53 (s, 2H), 3,33 (m, 4H), 2,63 (sa, 8H), 2,43

35

(s, 3H), 1,83 (m, 4H); MS (ESI): 558,1 [M+H]⁺.

34. PREPARACIÓN DE 5-CLORO-N⁴-(4-FLUORO-2-(PIRROLIDIN-1-ILSULFONIL)FENIL)-N⁴-METIL-N²-(4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

5

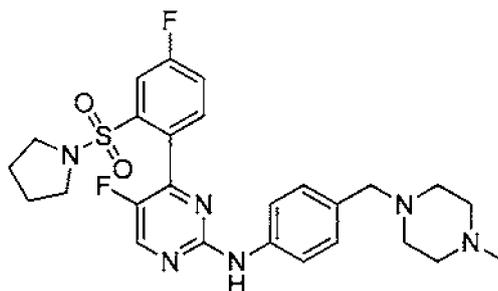


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 2,5-dicloro-N-(4-fluoro-2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)-N-metilpirimidin-4-amina y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 39 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,92 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,45 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,25 (m, 1H), 7,21 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,13 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,10 (s, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,31 (m, 4H), 2,38 (sa, 8H), 2,22 (s, .79 (m, 4H); MS (ESI): 574,2 [M+H]⁺.

10

35. PREPARACIÓN DE 5-FLUORO-4-(4-FLUORO-2-(PIRROLIDIN-1-ILSULFONIL)FENIL)-N-(4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)PIRIMIDIN-2-AMINA

15

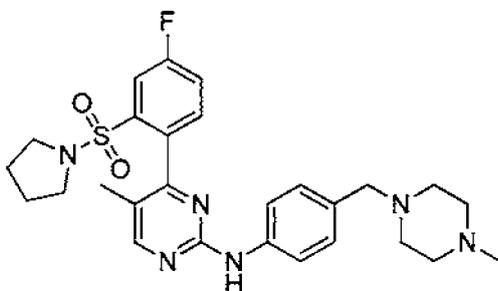


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)pirimidina y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 60 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,65 (dd, 1H, J = 6,8, 2,0 Hz), 8,30 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 8,24 (m, 1H), 7,50 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,30-7,19 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,34 (m, 4H), 2,46 (sa, 8H), 2,26 (s, 1H), 1,79 (m, 4H); MS (ESI): 529,2 [M+H]⁺.

20

25

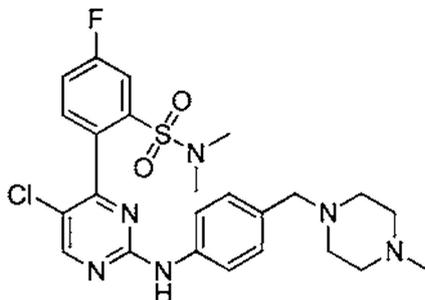
36. PREPARACIÓN DE 4-(4-FLUORO-2-(PIRROLIDIN-1-ILSULFONIL)FENIL)-5-METIL-N-(4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)PIRIMIDIN-2-AMINA



30

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 2-cloro-4-(4-fluoro-2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 60 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H, J = 6,6, 2,2 Hz), 7,87 (m, 1H), 7,55 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,32 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,25 (d, 2H, J: no calculado debido a picos superpuestos), 7,10 (sa, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,39 (m, 4H), 2,46 (sa, 8H), 2,27 (s, 3H), 1,86 (m, 4H); MS (ESI): 525,2 [M+H]⁺.

35

37. PREPARACIÓN DE 2-(5-CLORO-2-((4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)AMINO)PIRIMIDIN-4-IL)-5-FLUORO-N,N-DIMETILBENCENOSULFONAMIDA

5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de síntesis B descrito anteriormente, a partir de 2-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-5-fluoro-N,N-dimetilobenzenesulfonamida y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con un 44 % de rendimiento (sólido de color amarillo) después de cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 aumentando gradualmente a 95:5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,39 (m, 2H), 8,08 (m, 1H), 7,48 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,30-7,20 (m, 4H), 3,41 (s, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,40 (sa, 8H), 2,22 (s, 3H); MS (ESI): 519,2 [M+H]⁺.

10

38. CULTIVOS CELULARES

15 Todas las líneas de células se cultivaron en medio como recomendaba la American Type Culture Collection ("ATCC"; suplementado con suero de feto de bovino al 10% ("FBS") y penicilina/estreptomicina al 1% (100 UI/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina) a 27 °C y CO₂ al 5%. Las líneas de células usadas en estos estudios incluyeron aquellas indicadas en la Tabla II siguiente.

TABLA II

Línea de células	Fuente de tejido	Número ATCC	Medio de cultivo
A549	Carcinoma de pulmón humano	CCL-185	Medio F-12K
HepG2	Carcinoma hepatocelular humano	HB-8065	Medio esencial mínimo de Eagle
MDA-MB-231	Adenocarcinoma de mama	HTB-26	Medio L-15 de Leibovitz
PL45	Adenocarcinoma ductal pancreático humano	CRL-2558	Medio Eagle modificado por Dulbecco ("DMEM")
PANC-1	Carcinoma epitelial ductal de páncreas humano	CRL-1469	DMEM
PSN-1	Adenocarcinoma ductal pancreático humano	No aplicable.	DMEM

20

39. ENSAYO DE ACTIVIDAD DE LA QUINASA AXL

Se diluyeron los compuestos de ensayo a las concentraciones deseadas en tampón de reacción de quinasa (HEPES 50 mM pH 7,5 MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, DTT 2 mM, y Tween-20 al 0,01% en v/v) y se incubaron de forma breve con una quinasa Axl (Invitrogen Corporation, Carlsbad, California). La quinasa Axl usada era quinasa Axl humana recombinante (dominio catalítico, aminoácidos 473-894) con una etiqueta histidina. La reacción se inició mediante la adición de ATP y sustrato poli-GT marcado con fluoresceína (poli GluTyr, polímero 4:1; Invitrogen). Las concentraciones de los diversos componentes en el ensayo (10 µl de volumen de reacción) fueron: DMSO al 1%, 93 ng/ml de quinasa Axl, 20 µM de ATP, y 200 nM de sustrato de fluoresceína poli-GT. Tras la adición de ATP y sustrato poli-GT marcado con fluoresceína, la incubación fue durante 60 min a temperatura ambiente, la reacción enzimática se detuvo mediante la adición de 10 µl de anticuerpo PY20 dirigido contra fosfotirosina marcado con terbio en tampón que contenía EDTA. La concentración final de EDTA y anticuerpo tras la adición a la reacción es de 10 mM y 2 nM, respectivamente. El anticuerpo conjugado con terbio genera una señal FRET resuelta en el tiempo con la molécula de fluoresceína (unida al sustrato poli-GT) cuando el sustrato está fosforilado. Tras una hora de incubación a temperatura ambiente, se midió la fluorescencia con una excitación de 320 nm y una doble emisión de 495 y 500 nm en un lector de microplacas EnVision (Perkin Elmer). La señal se expresa en términos de relación TR-FRET (intensidad de la fluorescencia de 520 nm a 495 nm). En la Tabla I se proporcionan los datos de actividad usando este ensayo

35

40. ENSAYO DE ACTIVIDAD DE LA QUINASA MER

40

El ensayo de la quinasa Mer se llevó a cabo de una manera idéntica a la descrita para el ensayo LanthaScreen™ de Axl, excepto que los componentes de la reacción que tenían las siguientes concentraciones en el ensayo fueron: DMSO al 1%, 53 ng/ml de quinasa Mer (Invitrogen), 15 μ M de ATP, y 200 nM de sustrato poli-GT marcado con fluoresceína.

5

41. ENSAYO DE PROLIFERACIÓN CELULAR

Para los ensayos de proliferación celular. 45 μ l que contenían 1000 células por pocillo se sembraron en placas de 384 pocillos blancas sólidas en un medio de crecimiento adecuado que contenía FBS al 10% y se incubaron durante la noche a 37 °C y CO₂ al 5%. Al día siguiente, los compuestos de ensayo se diluyeron en medio de crecimiento sin suero hasta 10x las concentraciones deseadas y se añadieron 5 μ l a cada pocillo. El compuesto y las células combinados se incubaron durante 96 horas. Tras la incubación, se añadieron 40 μ l de solución ATP-Lite (Perkin Elmer, Inc., Waltham, Massachusetts) a cada pocillo, se incubaron durante 10 minutos más a temperatura ambiente y se midió la luminiscencia en un lector de microplacas ERnVision. Se calculó el porcentaje de viabilidad celular para los compuestos de ensayo comparando los pocillos tratados con los controles adecuados (por ejemplo, vehículo tratado) incluidos en cada placa.

10

15

42. ENSAYO DE SEÑALIZACIÓN DE GAS6-AXL

Se sembraron líneas de células en 1 ml del medio de crecimiento adecuado con FBS al 10% en placas de 6 pocillos (8 x 10⁵ células/pocillo) y se incubaron durante la noche a 37 °C y CO₂ al 5%. Al día siguiente, el medio de crecimiento que contenía suero se sustituyó por medio sin suero y se incubó durante 4 h, y a continuación se añadieron los compuestos de ensayo a las células a las concentraciones deseadas y se incubaron durante 2 h más. Para estimular la señalización de Axl, se añadió Gas6 a cada pocillo a una concentración de μ g/ml y se incubó durante 10 min. Las células se lisaron inmediatamente y los lisados se usaron en un kit ELISA multiplexado (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, Maryland) para cuantificar la AKT fosforilada (en la posición Ser473' "pAkt") o la Axl fosforilada ("pAxl").

20

25

43. CÁLCULO DE LA CI₅₀

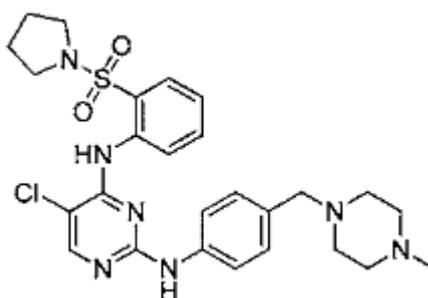
Se determinaron los valores de la CI₅₀ usando el software GraphPad Prism 5. Se introdujeron los datos como un gráfico X-Y en el software como un porcentaje de inhibición para cada concentración del fármaco. Los valores de la concentración del fármaco se transformaron logarítmicamente y se llevó a cabo la regresión no lineal usando la opción de "respuesta a la dosis sigmoidea" (pendiente variable) comprendida en el software GraphPad para modelar los datos y calcular los valores de la CI₅₀. Los valores de la CI₅₀ notificados son la concentración de fármaco a la cual se alcanzó la inhibición del 50%.

30

35

44. INHIBICIÓN DE LA ACTIVIDAD QUINASA: DETERMINACIÓN DE LA CI₅₀ PARA LA 5-CLORO-N2-(4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)-N4-(2-(PIRROLIDIN-1-ILSULFONIL)FENIL)PIRIMIDINA-2,4-DIAMINA

40



Un ejemplo típico de inhibición dependiente de la dosis de la actividad de Axl y los datos utilizados para la determinación de la CI₅₀ en el ensayo de actividad de Axl se muestra en la Figura 4A para el compuesto del título que se muestra anteriormente. El porcentaje de inhibición de la actividad en comparación con el vehículo del control se proporciona como una función de la concentración logarítmica del compuesto (marcado como "Compuesto de Ensayo" en la figura). En los datos que se muestran, los compuestos se ensayaron por triplicado en el ensayo de unión basado en TR-FRET como se ha descrito anteriormente. Los valores de la CI₅₀ generados a partir de este ensayo fueron aproximadamente de 20 nM. Se observaron valores de CI₅₀ comparables para este compuesto en el ensayo de viabilidad celular (véase la Tabla III siguiente). En la Figura 4B se proporciona una comparación de la inhibición de las quinazinas Axl y Mer, ambas, miembros de la subfamilia TAM de las proteínas quinazinas. Se determinó la actividad como se ha descrito anteriormente para cada quinasa.

45

50

45. INHIBICIÓN DE LA ACTIVIDAD QUINASA

55

En la Figura 5 se muestran los datos típicos para la inhibición dependiente de la concentración de la actividad de Axl. Se determinó la actividad utilizando el ensayo de actividad de Axl descrito anteriormente. El porcentaje de inhibición de la actividad en comparación con el vehículo del control se proporciona como una función de la concentración logarítmica del compuesto (marcado como "Compuesto de Ensayo" en la figura). En los datos que se muestran, los compuestos se ensayaron por triplicado en el ensayo de unión basado en TR-FRET como se ha descrito anteriormente. Los compuestos de ensayo que se marcaron como TCI, TC2, etc., corresponden a los compuestos identificados como tales en la Tabla III siguiente.

Se calculó la energía de unión de los compuestos de ensayo identificados en la Tabla III (TC1, TC2, etc.) son del siguiente modo (en kcal/mol): TCI, -36,21; TC2, -31,29; TC3, -29,89; TC4, -37,21; TC5, -33,23; y TC6, -31,86.

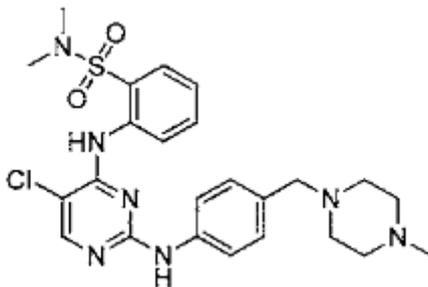
46. EXPRESIÓN DE AXL EN LÍNEAS DE CÉLULAS DE CÁNCER DE PÁNCREAS

Se determinó la expresión del ARNm de Axl de las líneas de células de páncreas seleccionadas como se muestra en la Figura 6. Se cultivaron las células generalmente como se describe en el presente documento en las condiciones recomendadas por la ATCC. Se aisló el ARN de las líneas de células de cáncer de páncreas, convertido en ADNc mediante transcripción inversa, y se cuantificó la expresión de Axl mediante la PCR en tiempo real TaqMan. La expresión de Axl en cada muestra se normalizó para la expresión de HPRT1 y se muestra anteriormente (barra gris más clara, Figura 6) en relación con la expresión en la línea de células Hs700T.

Para el análisis de sAxl, se recogió el medio de cultivo celular de cada línea de células, se centrifugó para aclarar cualquier célula desunida o desecho, y se analizó usando un ELISA de sAxl (R&D Systems). Se cuantificaron los niveles de sAxl absolutos usando una curva patrón y se normalizaron los resultados hasta el porcentaje de confluencia de cada línea de células (barra gris más oscura, Figura 6).

Se generaron los lisados de proteínas a partir de cada línea de células y se analizaron mediante transferencia western (Figura 7). Se sondeó la membrana con un anticuerpo dirigido contra Axl (Novus) seguido por un anticuerpo dirigido contra GAPDH (Cell Signaling) para usar como control de la carga.

47. INHIBICIÓN DE AKT (S473) Y FOSFORILACIÓN DE AXL MEDIANTE 2-((5-CLORO-2-((4-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)AMINO)PIRIMIDIN-4-IL)AMINO)-N,N-DIMETILBENCENOSULFONAMIDA



Para explorar adicionalmente la actividad de un compuesto representativo, 2-((5-cloro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-N,N-dimetilbenzenosulfonamida, de inhibir Axl en un sistema de líneas celulares, se determinó el efecto del compuesto de ensayo sobre la fosforilación de Akt (en la posición Ser473). Se evaluó el efecto sobre la fosforilación de Akt en dos líneas de células (véase la Figura 8A): PSN-I y PL45. El método general fue como se ha descrito anteriormente. En resumen, se trataron las células como se ha indicado y los lisados de estos tratamientos se analizaron para la determinación de Akt (Ser473) como se ha descrito anteriormente. Los tratamientos son como se ha indicado en la Figura 8A, fueron los siguientes: control negativo (sin compuesto de ensayo o tratamiento con Gas6), tratamiento con Gas6 solo (sin compuesto de ensayo), y tratamiento con diferentes concentraciones del compuesto de ensayo en presencia de Gas6. En la Figura 8A se muestran los datos. Se puede observar que el compuesto de ensayo inhibió eficazmente los niveles de Akt fosforilada de una manera dependiente de la concentración con una CI_{50} de aproximadamente 300 nM.

El efecto de 2-((5-cloro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-N,N-dimetilbenzenosulfonamida y 2-((5-cloro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-N,N-dimetilbenzamida (marcados como "TC1" y "TC2", respectivamente en la Figura 8b) sobre la inhibición de la autofosforilación de Axl se muestra en la Figura 8B.

En conjunto, los datos de estos ensayos de criterios de valoración farmacodinámicos muestran que el compuesto de ensayo inhibió drásticamente la señalización de Akt (pAKT S473) en la dirección 3' de estimulación de GAS6 en líneas de células de cáncer de páncreas, así como la autofosforilación del propio Axl.

48. PERFILADO DE LAS QUINASAS DE 2-((5-CLORO-2-((4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)AMINO)PIRIMIDIN-4-IL)AMINO)-N,N-DIMETILBENCENOSULFONAMIDA

Se evaluó la especificidad de la inhibición quinasa con un compuesto representativo, 2-((5-cloro-2-((4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida, determinando la actividad de este compuesto de ensayo frente a un panel de proteína quinasas. Se llevó a cabo el perfilado de las quinasas frente a un panel central de quinasas relevantes para la señalización de PDK1 y otras quinasas oncogénicas conocidas. El panel comprendía 75 proteína quinasas distintas, y se muestran los datos para un subconjunto de 39 quinasas (véase la Figura 9). El perfilado de la actividad se llevó a cabo en 200 nM del compuesto de ensayo con ATP a una K_m aparente para cada quinasa, y se determinó el porcentaje de inhibición en esta concentración para cada uno. Los resultados de este cribado confirmaron una buena actividad frente a Axl y los miembros relacionados de la familia TAM de las quinasas. Además, se observó una actividad significativa frente a las familias de quinasas Aurora y JAK.

49. INHIBICIÓN DE LA MIGRACIÓN CELULAR POR LA 2-((5-CLORO-2-((4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)AMINO)PIRIMIDIN-4-IL)AMINO)-N,N-DIMETILBENCENOSULFONAMIDA

En la Figura 10 se muestra la inhibición de la migración celular por 2-((5-cloro-2-((4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida (marcada como 'Compuesto de Ensayo' en la figura). Se sembraron las células sobre placas Platypus de colágeno I (Platypus Technologies, LLC, Madison, Wisconsin). En este sistema, un gel evita la unión de las células en un círculo. El gel se disuelve mediante la exposición al medio, permitiendo a las células migrar en el área abierta. Las células migraron durante 18 horas antes de la fijación y la tinción. Se prepararon los ensayos con y sin Gas6 (3 mg/ml) y los tratamientos de los compuestos de ensayo como se indica en la figura. Se determinó la extensión de la migración celular midiendo la superficie abierta en el círculo interno del pocillo. Los datos muestran que, consistentes con la función conocida de Axl, el compuesto de ensayo inhibió la migración inducida por Gas6 y la invasión de células de cáncer de páncreas en este sistema *in vitro*.

50. INHIBICIÓN DE LA LIBERACIÓN DE sAXL POR 2-((5-CLORO-2-((4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)AMINO)PIRIMIDIN-4-IL)AMINO)-N,N-DIMETILBENCENOSULFONAMIDA

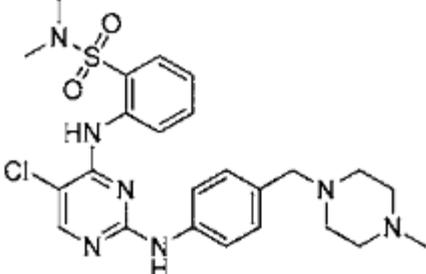
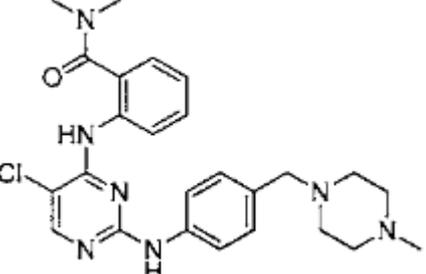
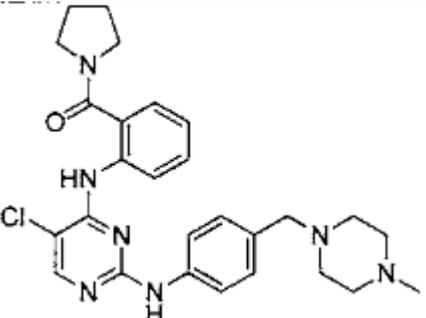
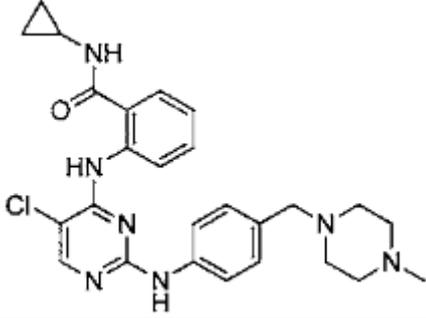
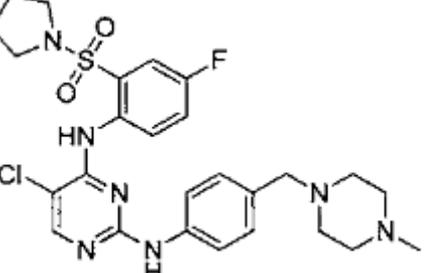
En la Figura 11 se muestra la inhibición de la migración celular por 2-((5-cloro-2-((4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida (marcada como 'Compuesto de Ensayo' en la figura). Las líneas de células se sembraron en placas y se incubaron durante la noche como se ha descrito anteriormente. Se ensayó la inhibición sobre la liberación de sAxl en las líneas de células PL45 y PSN-1 de cáncer de páncreas como se ha indicado en la figura. el día siguiente se cambió el medio a xento de suero y las células se trataron como se ha indicado. Tras 24 horas, se analizaron los medios de los tratamientos para la determinación de sAxl (R&D Systems, Minneapolis, Minnesota).

el procesamiento proteolítico del dominio extracelular del receptor de Axl es un evento conocido en la dirección 3' de la activación de Axl y da como resultado la liberación de Axl soluble (sAxl) en el medio de cultivo celular (*in vitro*) o en el torrente sanguíneo (*in vivo*). Los datos muestran que los niveles de sAxl pueden funcionar como un biomarcador para la inhibición diana. De hecho, El medio acondicionado a partir de líneas de células de cáncer de páncreas tratado con el compuesto de ensayo mostró reducciones significativas dependientes de la dosis en los niveles de sAxl para los controles tratados con vehículo.

51. INHIBICIÓN DEL CRECIMIENTO DE CÉLULAS DE CÁNCER DE PÁNCREAS (CULTIVO 2D Y 3D)

Se midió la viabilidad celular en tres líneas de células de cáncer de páncreas (PSN-1, PANC-1 y PL45). Se hicieron crecer células en condiciones como se ha descrito anteriormente en sistemas de cultivo convencionales (2-D) y en sistemas de cultivo 3-D (sistema de cultivo SCIVAX 3-D; InfiniteBio, Inc., San Jose, California). Se determinó la viabilidad celular tras el tratamiento con los compuestos usando el sistema de ensayo descrito anteriormente. Se trataron las células con los compuestos indicados durante 96 horas. se calcularon los valores de la CI_{50} como se ha descrito anteriormente y se proporcionan en mM. En la Figura 12 se proporcionan los datos. En la Figura 13 se muestra una curva de la CI_{50} para la 2-((5-cloro-2-((4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida para diversas líneas de células de cáncer de páncreas (el compuesto está indicado como TCI en la figura). Los compuestos de ensayo fueron como se muestra en la Tabla III siguiente. Los datos muestran en ambos ensayos proliferación de células 2D y 3D, los compuestos de ensayo inhibieron significativamente el crecimiento de células de cáncer de páncreas a concentraciones tan bajas como 30 nM.

TABLA III.

Designación del compuesto de ensayo	Estructura
TC1	
TC2	
TC3	
TC4	
TC5	

(continuación)

Designación del compuesto de ensayo	Estructura
TC6	
TC7	

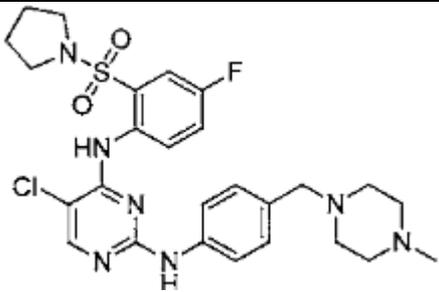
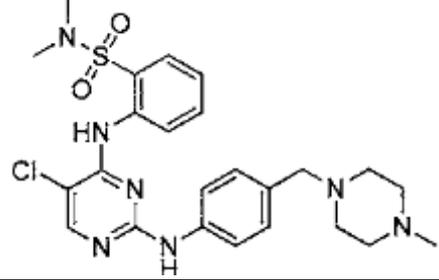
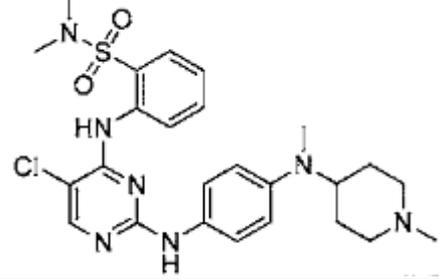
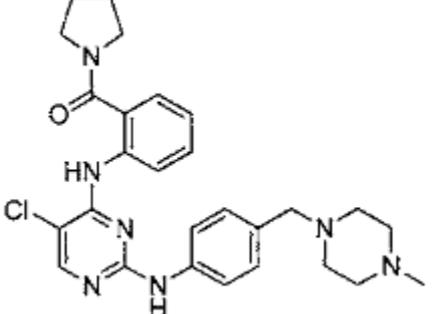
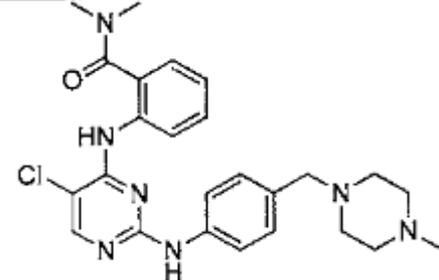
52. ACTIVIDAD DEL COMPUESTO EN EL ENSAYO DE VIABILIDAD CELULAR

- 5 Se determinó la capacidad de los compuestos para inhibir la viabilidad de las células cultivadas usando el ensayo de viabilidad celular descrito anteriormente. Los datos de actividad de los compuestos representativos que se muestran a continuación en la Tabla IV se ensayaron en las líneas de células indicadas (PL-45, PANC-1, PSN-1, HepG2 y A546). Se determinaron los valores de la CI_{50} como se ha descrito anteriormente. Si el valor de CI_{50} se indica como "n.d.", significa que el compuesto se evaluó en la línea de células indicada. El número del compuesto corresponde a
- 10 la numeración usada en la Tabla I.

TABLA IV

N.º	Estructura	Ensayo de viabilidad celular (CI_{50} , μM)				
		PL45	PANC-1	PSN-1	HepG2	A549
1		0,047	0,034	0,002	0,121	0,002
2		0,003	0,303	0,064	0,303	0,003

(continuación)

N.º	Estructura	Ensayo de viabilidad celular (CI ₅₀ , µM)				
		PL45	PANC-1	PSN-1	HepG2	A549
3		0,017	0,093	0,009	0,043	0,004
4		0,048	0,038	0,006	0,006	0,008
5		0,37	0,08	0,41	n.d.	n.d.
6		0,014	0,096	0,021	0,194	0,007
7		0,095	0,142	0,070	0,057	0,019

(continuación)

N.º	Estructura	Ensayo de viabilidad celular (CI ₅₀ , µM)				
		PL45	PANC-1	PSN-1	HepG2	A549
9		0,426	0,481	0,192	0,527	0,077
11		8,21	5,78	2,55	n.d.	n.d.
12		13,7	10,9	6,71	n.d.	n.d.
13		4,82	7,60	2,66	n.d.	n.d.
14		14,4	7,75	4,27	n.d.	n.d.

53. ACTIVIDAD DE 2-((5-CLORO2-((4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)AMINO)PIRIMIDIN-4-IL)AMINO)-N,N-DIMETILBENCENOSULFONAMIDA EN UN MODELO ANIMAL DE XENOINJERTO

- 5 Se evaluó la actividad *in vivo* del compuesto anterior en un modelo de xenoinjerto de tumor en ratón. se cultivaron células PSN-I como se ha descrito anteriormente y se recogieron. Las células 2 a 5 x 10⁶ en 100 µl de medio de cultivo) se implantaron por vía subcutánea en el flanco trasero derecho de ratones nu/nu atímicos (5 a 6 semanas de edad, 18-22 g). Tras el implante, los tumores se dejaron crecer hasta 100 mm antes de que se aleatorizaran los animales en grupos de tratamiento (vehículo y compuesto de ensayo). El Día I del estudio corresponde al día en que

los animales reciben su primera dosis del compuesto de ensayo (2-((5-cloro-2-((4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida). El vehículo para este estudio era 5% de EtOH, 45% de PEG 400 y 50% de agua, y se dosificó a los animales tanto con vehículo como con compuesto de ensayo disuelto en este vehículo mediante sonda oral. El nivel de la dosis era de 50 mg/kg y la frecuencia de dosificación fue diaria (M-F) con el compuesto de ensayo con recuperación el fin de semana.

Se midieron los volúmenes tumorales y los pesos corporales dos veces a la semana, y se proporcionan los datos en las Figuras 14 y 15. Los datos muestran que al nivel de dosis usado, el compuesto de ensayo no tuvo impacto aparente sobre el peso corporal, sugiriendo que este nivel de dosis no tuvo efecto adverso aparentemente significativo (Figura 14). El compuesto de ensayo fue eficaz en la limitación del crecimiento tumoral, consiguiendo aproximadamente un 50% de reducción en el volumen tumoral a este nivel de dosis durante este periodo de dosificación (Figura 15).

54. FARMACOCINÉTICA DE 2-((5-CLORO-2-((4-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)FENIL)AMINO)PIRIMIDIN-4-IL)AMINO)-N,N-DIMETILBENCENOSULFONAMIDA

Se dosificó a los ratones por vía oral con 50 mg/kg del compuesto del título. Se recogió sangre en los puntos temporales indicados (véase la Figura 16). Se analizaron las muestras de plasma mediante espectrometría de masas y se calcularon los parámetros de PK normalizados a partir de estos datos como se muestra en la Tabla V siguiente.

TABLA V.

T _{máx} (h)	0,25
C _{máx} (ng/ml)	604
AUC _{0-t} (h* ng/ml)	507
T _{1/2} (h)	1.1

55. ENSAYO PROFÉTICO DE INHIBICIÓN DE LA UNIÓN DE AXL

Aunque, se evaluó de forma rutinaria la actividad de los compuestos mediante el ensayo de actividad descrito anteriormente, la selección de un compuesto principal implica frecuentemente la evaluación del compuesto en ensayos secundarios, El siguiente ejemplo de un efecto *in vitro* de los compuestos divulgados es profético. Se proporcionan en el presente documento unos ejemplos de métodos de ensayo *in vitro* típicos para determinar la actividad de los compuestos divulgados en la inhibición de la unión en el sitio activo de la actividad de Axl. Los compuestos divulgados se pueden evaluar usando como ensayo secundario un Ensayo de unión a quinasa LanthaScreen FRET resuelto en el tiempo (Invitrogen Corporation, Carlsbad, California). Este ensayo evalúa la capacidad del compuesto de ensayo de competir con una molécula trazadora marcada fluorescentemente para unirse en el bolsillo de ATP de una quinasa. Se generó la señal del ensayo cuando un anticuerpo dirigido contra la etiqueta His conjugado con Europio (Invitrogen) unido a la quinasa etiquetada con His produce una señal TR-FRET con la molécula trazadora unida y el bolsillo de ATP de la quinasa. En esta reacción, 5 µl del compuesto de ensayo se incubaron con 5 µl de una mezcla de quinasa/anticuerpo, seguido por la adición de 5 µl de trazador 236 de quinasa (Invitrogen). Las concentraciones finales del ensayo fueron (15 µl de volumen total): DMSO al 1%, 5 nM de Axl, 2 nM de anticuerpo dirigido contra His-Eu, y 6 nM de trazador 236 de quinasa. La quinasa Axl usada en este ensayo es quinasa Axl humana recombinante (dominio catalítico, aminoácidos 473-894) con una etiqueta de histidina (Invitrogen). Después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, se midió la señal TR-FRET en un lector de microplacas EnVision.

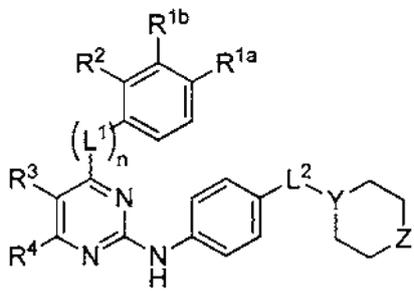
56. ACTIVIDAD *IN VIVO* PROFÉTICA EN UN MODELO DE XENOINJERTO TUMORAL

los siguientes ejemplos del efecto *in vivo* de los compuestos divulgados son proféticos. En general, los agentes que inhiben la ruta PI3K/Akt, incluyendo los inhibidores de la quinasa Axl, muestran eficacia en modelos preclínicos de cáncer. Se espera que los efectos *in vivo* de los compuestos descritos en los ejemplos precedentes se muestren en diversos modelos animales de cáncer conocidos por las personas expertas, tales como en modelos de xenoinjertos tumorales. En el modelo de xenoinjerto tumoral. Estos modelos se llevan a cabo normalmente en roedores, más a menudo en ratón, pero pueden llevarse a cabo en otras especies animales y son convenientes para estudiar los objetivos. Se espera que los compuestos, productos, y composiciones divulgados en el presente documento muestren los efectos *in vivo* en diversos modelos animales de cáncer conocidos por la persona experta, tales como modelos de xenoinjerto tumoral en ratón.

Se pueden evaluar los efectos *in vivo* de los compuestos con un estudio de xenoinjerto tumoral de ratón, se describe en el presente documento un posible protocolo de estudio. En resumen, las células (2 a 5 x 10⁶ en 100 µl de medio de cultivo) se implantaron por vía subcutánea en el flanco trasero derecho de ratones nu/nu atímicos (5 a 6 semanas de edad, 18-22 g). Para los compuestos de la presente invención, una línea de células típica usada para el estudio del xenoinjerto tumoral sería la de las células PSN-I. Otras líneas de células adecuadas para estos estudios son las células PANC-I y PL45. Las células se cultivaron antes de recogerlas para este protocolo como se ha descrito en el presente documento.

Tras el implante, los tumores se dejaron crecer hasta 100 mm³ antes de que se aleatorizaran los animales en grupos de tratamiento (por ejemplo vehículo, control positivo y diversos niveles de dosis del compuesto de ensayo). el número de animales por grupo es normalmente de 8-12. El Día 1 del estudio corresponde al día en que los animales reciben la primera dosis. se puede determinar la eficacia de un compuesto de ensayo en estudios de diversa longitud dependiendo de los objetivos del estudio. Los periodos de estudio típicos son de 14, 21 y 28 días. La frecuencia de dosificación (por ejemplo, si se dosificó a los animales con el compuesto de ensayo diariamente, en días alternos, cada tres días u otras frecuencias) se determinó para cada estudio dependiendo de la toxicidad y la potencia del compuesto de ensayo. Un estudio de diseño típico implicaría la dosificación diaria (M-F) con el compuesto de ensayo con recuperación el fin de semana. A lo largo del estudio, se midieron los volúmenes tumorales y los pesos corporales dos veces a la semana. Al final del estudio los animales se sometieron a eutanasia y se recogieron los tumores y se congelaron para el análisis adicional.

Por ejemplo, los compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:



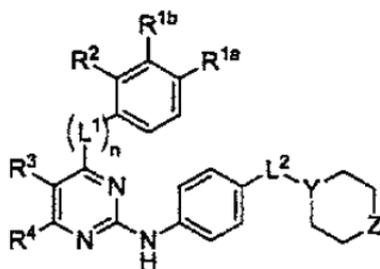
donde L¹ se selecciona de entre O y NR⁵, donde n es 0 o 1; donde R⁵ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde L² se selecciona de entre CH₂ y NCH₃, con la condición de que L² es CH₂ cuando Y es N; donde Y se selecciona de entre CH o N; donde Z se selecciona de entre O, NR⁶ y CH₂; donde R⁶ se selecciona de entre hidrógeno y CH₃; donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO₂CH₃, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, y NH(C=O)R⁷; donde R⁷ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R² se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, SO₂R⁸, y (C=O)R⁸; donde R⁸ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6, y NR¹⁰R¹¹; donde R¹⁰ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde R¹¹, cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R¹⁰ y R¹¹ están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; donde R³ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polialquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, haloalquilo C3-C6, polihaloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6 y donde R⁴ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar¹, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6; donde Ar¹ o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3; donde R¹² se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos, se espera que muestren dichos efectos *in vivo*.

Por otra parte, se espera que los compuestos preparados usando los métodos sintéticos divulgados muestren dichos efectos *in vivo*.

Será evidente para los expertos en la técnica que pueden realizarse diversas modificaciones y variaciones en la presente invención sin apartarse del alcance de la invención. Para los expertos en la técnica serán evidentes otras realizaciones de la invención a partir de la consideración de la memoria descriptiva y la práctica de la invención divulgada en el presente documento. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren únicamente a modo de ejemplos, estando indicado el alcance de la invención por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura (I) siguiente:



(I)

donde L^1 se selecciona de entre O y NR^5 , donde n es 0 o 1;

donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6;

donde L^2 se selecciona de entre CH_2 y NCH_3 , con la condición de que L^2 es CH_2 cuando Y es N;

donde Y se selecciona de entre CH o N;

donde Z se selecciona de entre NR^6 y CH_2 ;

donde R^6 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3 ;

donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO_2CH_3 , alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, y $NH(C=O)R^7$;

donde R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; donde R^2 es SO_2R^8 ;

donde R^8 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6, y $NR^{10}R^{11}$;

donde R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6 y donde R^{11} , cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R^{10} y R^{11} están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

donde R^3 es a halógeno y

donde R^4 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar^1 , alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6;

donde Ar^1 o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamina C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamina C1-C3;

donde R^{12} se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6

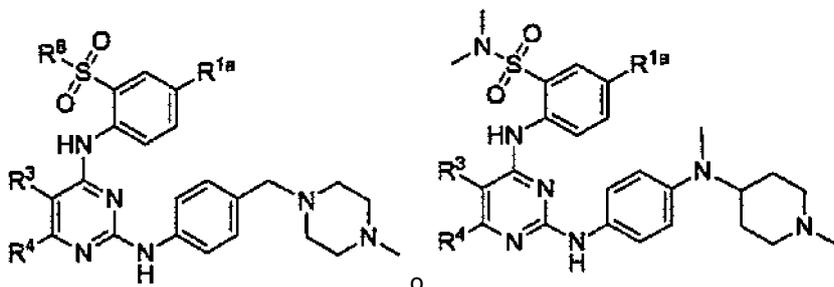
o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o la sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^3 es cloro o flúor.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^{1b} se selecciona de entre hidrógeno y halógeno.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o la sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^4 es hidrógeno.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto tiene una de las estructuras siguientes:



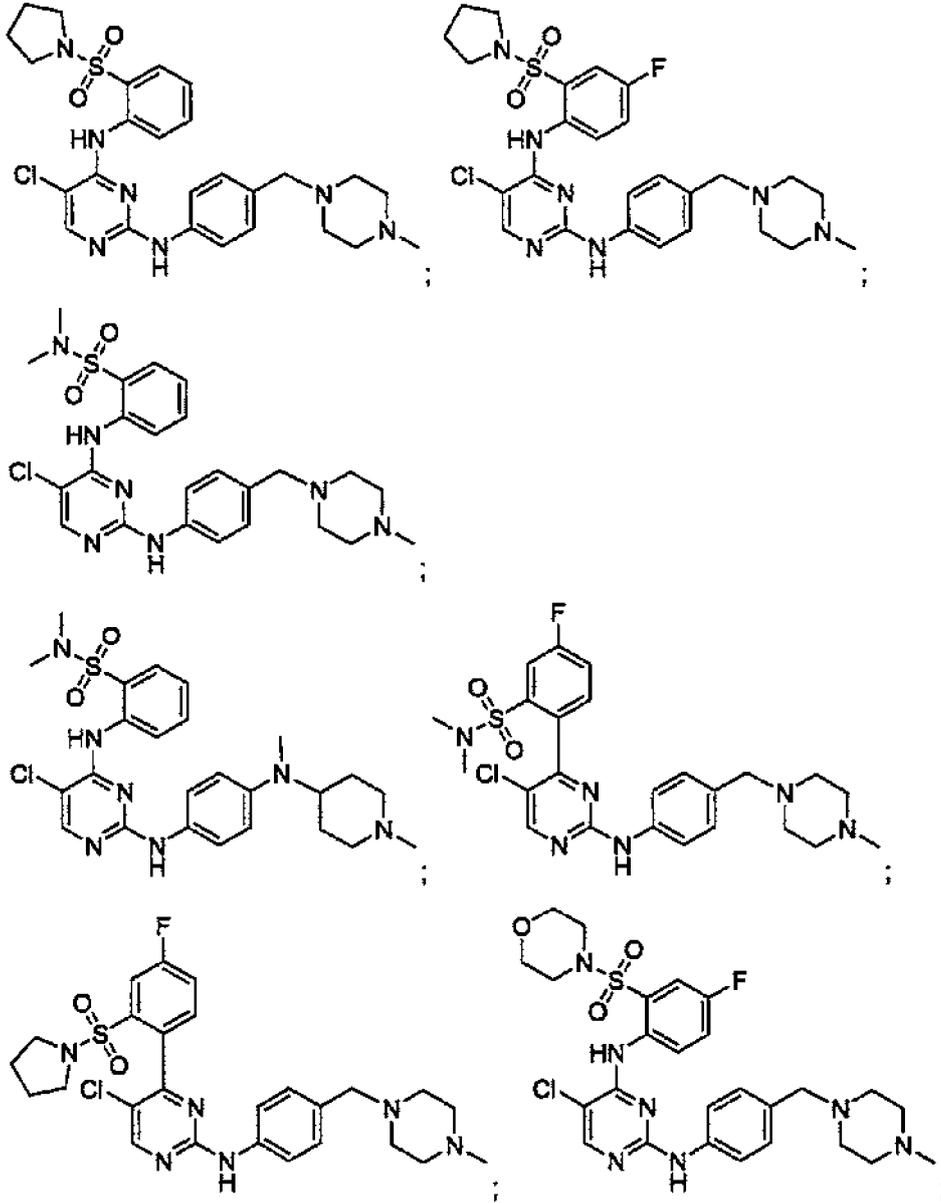
45

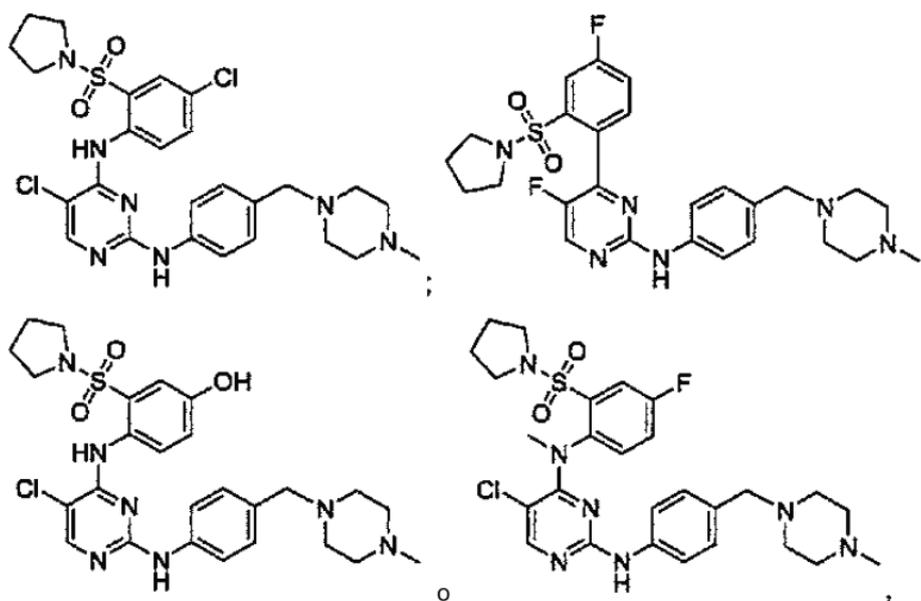
o la sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 1 o la sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^{1a} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno y OH.

5

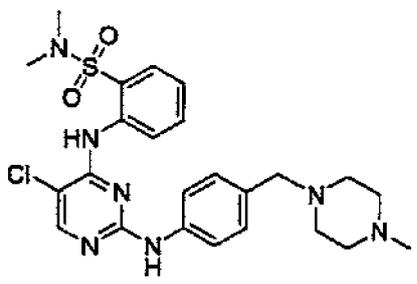
7. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto tiene una de las estructuras siguientes:





o la sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

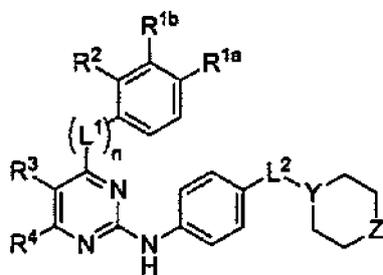
5 8. El compuesto de la reivindicación 7, donde el compuesto tiene la estructura siguiente:



o la sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la sal, hidrato, solvato o polimorfo del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 10. Un compuesto que tiene la estructura (I) siguiente:



(I)

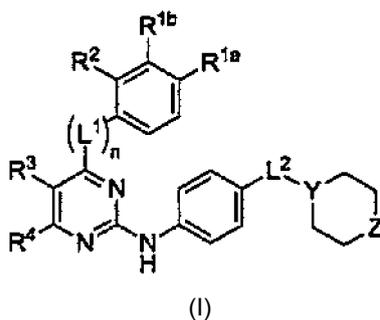
20 para su uso en un método de tratamiento de un trastorno de proliferación celular incontrolada en un mamífero, comprendiendo dicho método la etapa de administrar una cantidad eficaz de al menos uno de dicho compuesto a dicho mamífero;

donde L¹ se selecciona de entre O y NR⁵, donde n es 0 o 1;

donde R⁵ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C-1-C-6;

25 donde L² se selecciona de entre CH₂ y NCH₃, con la condición de que L² es CH₂ cuando Y es N;

- donde Y se selecciona de entre CH o N;
 donde Z se selecciona de entre NR⁶ y CH₂;
 donde R⁶ se selecciona de entre hidrógeno y CH₃;
 donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO₂CH₃,
 5 alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6,
 cianoalquilo C1-C6 y NH(C=O)R⁷;
 donde R⁷ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6;
 donde R² es SO₂R⁸;
 donde R⁸ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y
 10 NR¹⁰R¹¹;
 donde R¹⁰ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, y cicloalquilo C3-C6 y donde R¹¹, cuando está
 presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R¹⁰ y R¹¹ están unidos covalentemente y, junto con
 el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;
 donde R³ es a halógeno y
 15 donde R⁴ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar¹, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo
 C3-C6;
 donde Ar¹ o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo
 C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3,
 20 alquilamina C1-C3 y dialquilamina C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes
 independientemente seleccionados entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6,
 polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO₂R¹², alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamina C1-C3;
 donde R¹² se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6;
 o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25 11. El compuesto para su uso según la reivindicación 10 o la sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente
 aceptable del mismo, que comprende además la etapa de identificar un mamífero que necesita tratamiento de un
 trastorno de proliferación celular incontrolada o donde el mamífero ha sido diagnosticado con una necesidad de
 tratamiento de un trastorno de proliferación celular incontrolada antes de la etapa de la administración o donde el
 30 trastorno de proliferación celular incontrolada está asociado con una disfunción de la proteína quinasa.
12. El compuesto para su uso como en la reivindicación 11, o la sal farmacéuticamente aceptable, el hidrato, solvato,
 o polimorfo del mismo, en el que la proteína quinasa se selecciona de entre quinasa c-abl del oncogén 1, quinasa c-
 35 abl del oncogén 1 (forma T315I), receptor de tirosina quinasa ALK, quinasa aurora A, receptor de tirosina quinasa
 AXL, quinasa dependiente de ciclina 1, quinasa dependiente de ciclina 2, proteína serina/treonina quinasa Chk1,
 quinasa de receptor de factor estimulador de colonias de macrófagos 1, quinasa de receptor 1 de efrina de tipo A,
 proteína tirosina quinasa Fer, proteína tirosina quinasa Fes/Fps, receptor 1 de factor de crecimiento de fibroblastos,
 proteína tirosina quinasa Fgr, receptor del factor de crecimiento análogo a insulina 1, receptor de la proteína quinasa
 40 estimuladora de macrófagos, receptor de la proteína tirosina quinasa del protooncogén Ret, proteína tirosina quinasa
 del protooncogén ROS, proteína tirosina quinasa del protooncogén Src, proteína tirosina quinasa del protooncogén
 Yes, proteína tirosina quinasa 2 beta PTK2B, proteína serina/treonina quinasa MST4, proteína serina/treonina
 quinasa PAK 4, proteína tirosina quinasa JAK1, proteína tirosina quinasa JAK2, proteína tirosina quinasa JAK3,
 proteína tirosina quinasa Lck, proteína tirosina quinasa Lyn, proteína tirosina quinasa Mer, proteína tirosina quinasa
 45 SYK, receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular, y receptor 3 del factor de crecimiento endotelial
 vascular, preferentemente en el que la proteína quinasa es el receptor de la tirosina quinasa AXL.
13. El compuesto para su uso según la reivindicación 10 o la sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente
 50 aceptable del mismo, donde el trastorno de proliferación celular incontrolada es un cáncer, preferentemente donde el
 cáncer se selecciona de entre cánceres de cerebro, tracto genitourinario, sistema endocrino, tracto gastrointestinal,
 colon, recto, mama, riñón, sistema linfático, estómago, pulmón, páncreas y piel.
14. El compuesto para su uso según la reivindicación 13 o la sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente
 55 aceptable del mismo, donde el cáncer se selecciona de entre cánceres de páncreas, pulmón, mama, cerebro, piel y
 sangre, preferentemente donde el cáncer es cáncer pancreático.
15. El compuesto para su uso según la reivindicación 13 o la sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente
 60 aceptable del mismo, donde el cáncer se selecciona de entre neuroma acústico, glioma, meningioma, adenoma
 pituitario, schwannoma, linfoma del SNC, tumor neuroectodérmico primitivo, craneofaringioma, cordoma,
 meduloblastoma, neuroblastoma cerebral, neurocitoma central, pineocitoma, pineoblastoma, tumor teratoideo
 rabdoide atípico, condrosarcoma, condroma, carcinoma del plexo coroideo, papiloma del plexo coroideo,
 craneofaringioma, tumor neuroepitelial disembrionárico, gangliocitoma, germinoma, hemangioblastoma,
 hemangiopericitoma y célula tumoral cerebral metastásica.
16. Un kit que comprende al menos un compuesto que tiene la estructura (I) siguiente:



donde L^1 se selecciona de entre O y NR^5 , donde n es 0 o 1;

5

donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6;

donde L^2 se selecciona de entre CH_2 y NCH_3 , con la condición de que L^2 es CH_2 cuando Y es N;

donde Y se selecciona de entre CH o N;

donde Z se selecciona de entre NR^6 y CH_2 ;

10

donde R^6 se selecciona de entre hidrógeno y CH_3 ;

donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, SO_2CH_3 , alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, polihaloalcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6 y $NH(C=O)R^7$;

donde R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6;

15

donde R^2 es SO_2R^8 ;

donde R^8 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 y $NR^{10}R^{11}$;

donde R^{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C1-C6, y cicloalquilo C3-C6 y donde R^{11} , cuando está presente, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C1-C6; o R^{10} y R^{11} están unidos covalentemente y, junto con el nitrógeno intermedio, comprenden un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

20

donde R^3 es un halógeno y

donde R^4 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, Ar^1 , alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6;

25

donde Ar^1 o es fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, alquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3, y dialquilamino C1-C3 o es heteroarilo monocíclico sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C1-C6, haloalquioxo C1-C6, haloalquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, cianoalquilo C1-C6, SO_2R^{12} , alquilo C1-C3, alquilamina C1-C3 y dialquilamino C1-C3;

donde R^{12} se selecciona de entre alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6;

30

o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos;

y uno o más de:

35

(a) al menos un agente conocido por aumentar la actividad quinasa;

(b) al menos un agente conocido por disminuir la actividad quinasa;

(c) al menos un agente conocido por tratar un trastorno de proliferación celular incontrolada o

(d) instrucciones para tratar un trastorno asociado con proliferación celular incontrolada.

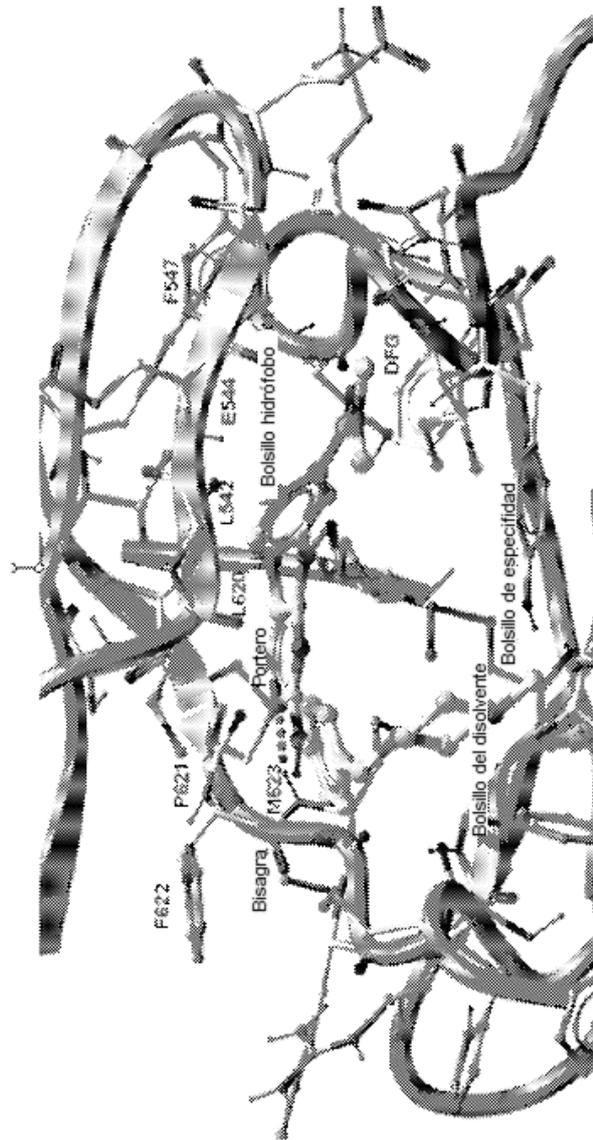


Figura 1

```

AXL .....1SEELKEKLRVNVVNH.....KVALGKTCGSEFGAVMEKQLN 556
MER .....NLELVVVDN.....LILGKILGSEFGSVMECNLK 607
C-Met .....ALNPELVQAVQVVICPSSL...LVHFEVICGSHFGCVYHCTLL 1098
ICP-IR .....EVARSKITVSKRELDGSEFGVNYQVAK 1019

      *      *      *      *      *      *      *      *      *      *
      *      *      *      *      *      *      *      *      *      *
AXL ..QDD-SILKAVKTKIAICTHSELEDFLSAVCMKZFQHTWVNRLLIGVCYQSSSESEF 613
MER ..QEDGTSLKAVKTKMLDNSHREIEEFLSEACMHDFFSHFVIRLLGVCIEMSS-QQI 664
C-Met ..DNCKKIKCAVKSLEK-ITDIGHVSQFLTEGLMKDPSHPNVYLLGICLASEG... 1151
ICP-IR GVVDEPETHVAIXTVREASMR-ERIEFLNEASVMEEFNCHVYRLLGVYSQQD... 1074
      *      *      *      *      *      *      *      *      *      *
      *      *      *      *      *      *      *      *      *      *
AXL PAPVYILPFGHIGDLSFLYSR--LGDQVYLP--TQMLYKFMADIASOMEYLSSTRPFI 669
MER PKMVLFPMSYDGLHTYLYER--LEISPHLP--LQTLKFMVDLALOMEYLSNRNPL 730
C-Met -SPLVYLPYNGHGLSHPFIRN.....ETHNPT--VKDLIGFGLQVAKGMKYLASKKPV 1201
ICP-IR --TLVIMELMTHGDLKSLSLSEPEMENNIVLAPFSLSKMIGAGEIADGMAYLNANKPV 1132
      *      *      *      *      *      *      *      *      *      *
      *      *      *      *      *      *      *      *      *      *
AXL HRDLAASNCHMSEMSYCVADPGLSKKIYNGDYRQQ--RIAKMPVXWIAIESLADRVT 727
MER HRDLAASNCHMRDQTYCVADPGLSKKIYSGDYRQQ--RIAKMPVXWIAIESLADRVT 778
C-Met HRDLAASNCHMGRKPTVKVADPGLAKMIDKKEYSVNKTGAKLPVKMMALESLSQTKKPT 1261
ICP-IR HRDLAASNCHVAZDPTVKIGDFQHTRDIYETDYRKG--GKGLLPVWMSPESLKDGVT 1190
      *      *      *      *      *      *      *      *      *      *
      *      *      *      *      *      *      *      *      *      *
AXL SKSDVMSFGVTWMSIATROQTPYPOVENSELYDYLQONRLKQPADCLDGLYALMSKWE 787
MER SKSDVMSFGVTWMSIETROQTPYPOVNHENKYOLLQHRLLQPEDCDDELYEIMYSQWR 838
C-Met TKSQVMSFGVLMELMTRGAPYPOVNTFDITVLLQORLLQPEYCPDPLYVIMLCKWH 1321
ICP-IR TYSQVMSFGVYLMELATLAEQPYQLSNEQVLRPYMSEZLLDRTDNCFDMLFELMCKWO 1250
      *      *      *      *      *      *      *      *      *      *
      *      *      *      *      *      *      *      *      *      *

```

Figura 2



Figura 3

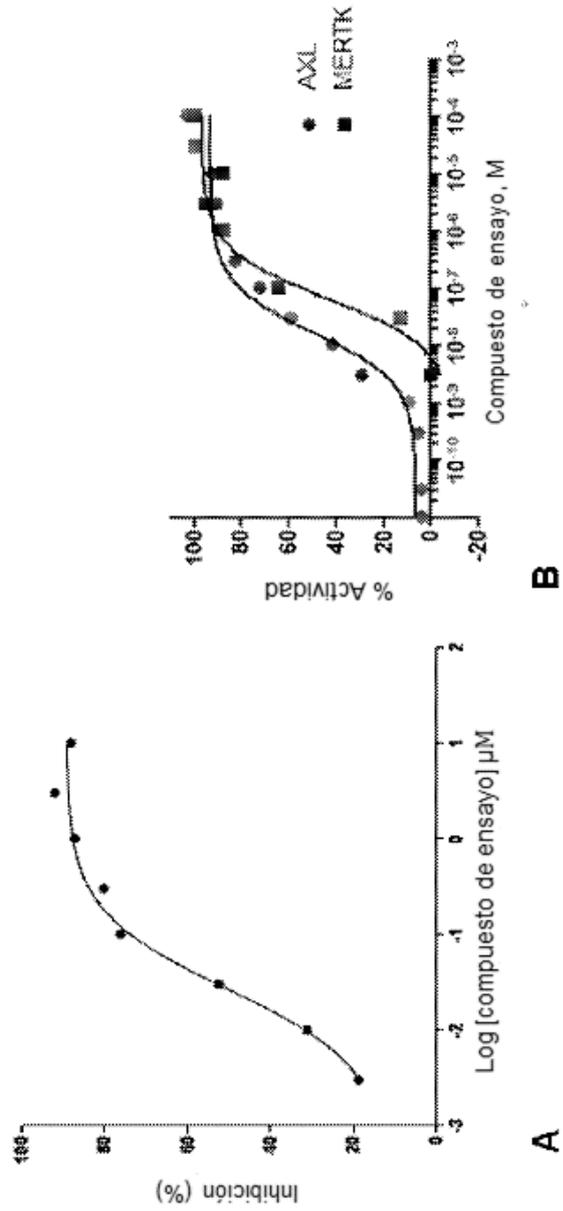


Figura 4

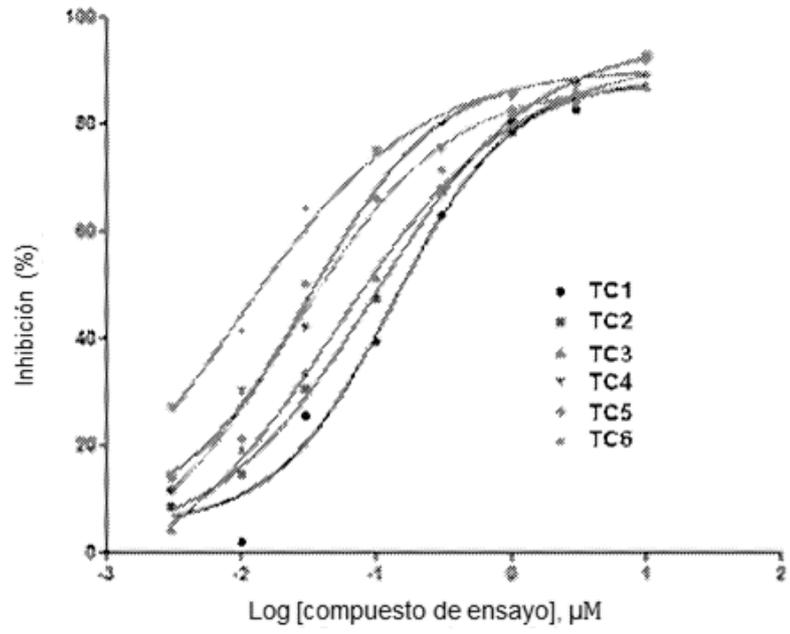


Figura 5



Figura 6

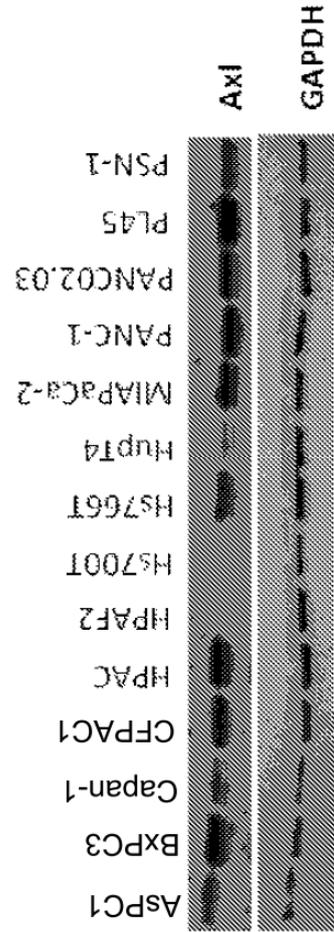


Figura 7

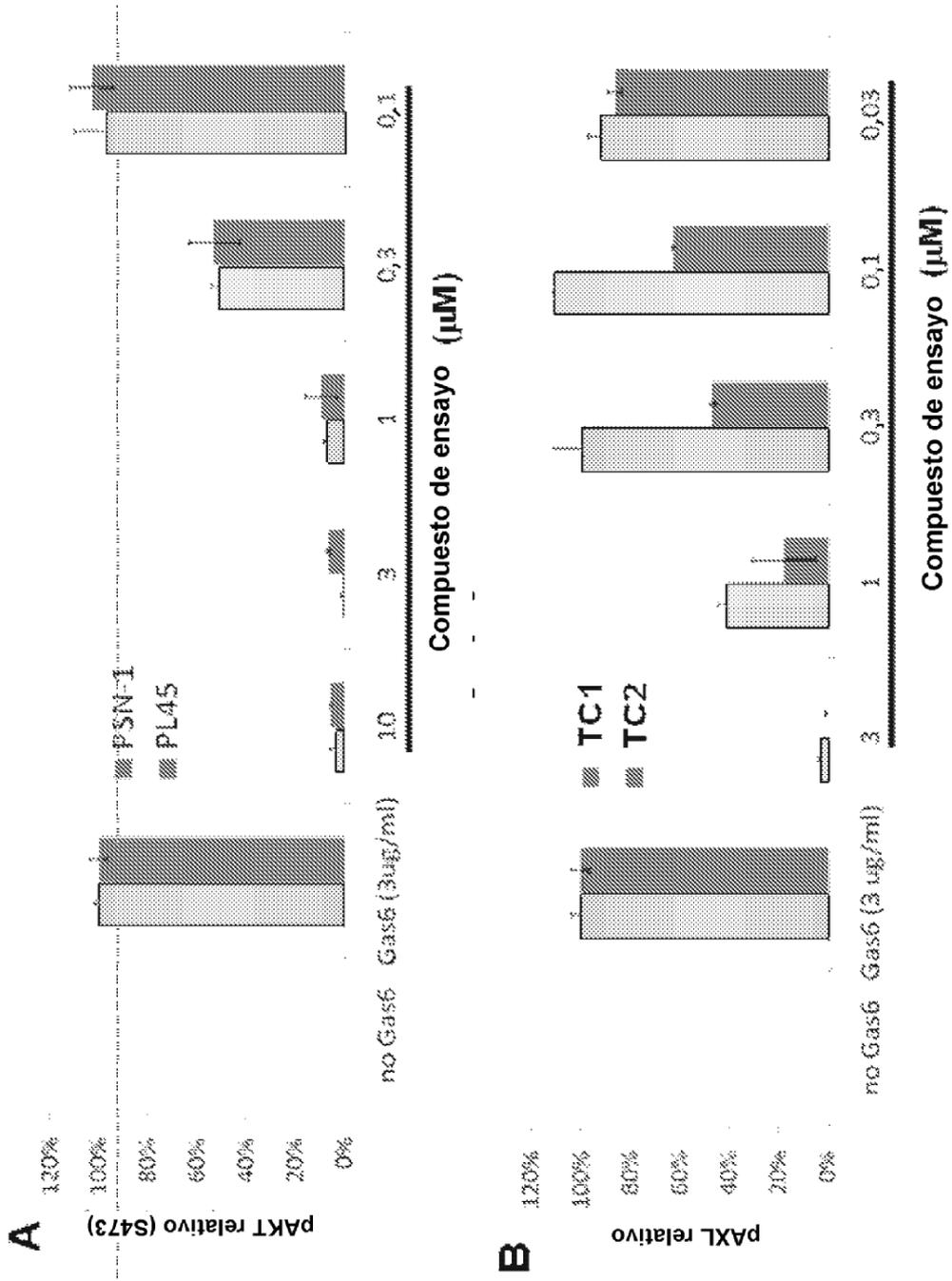


Figura 8

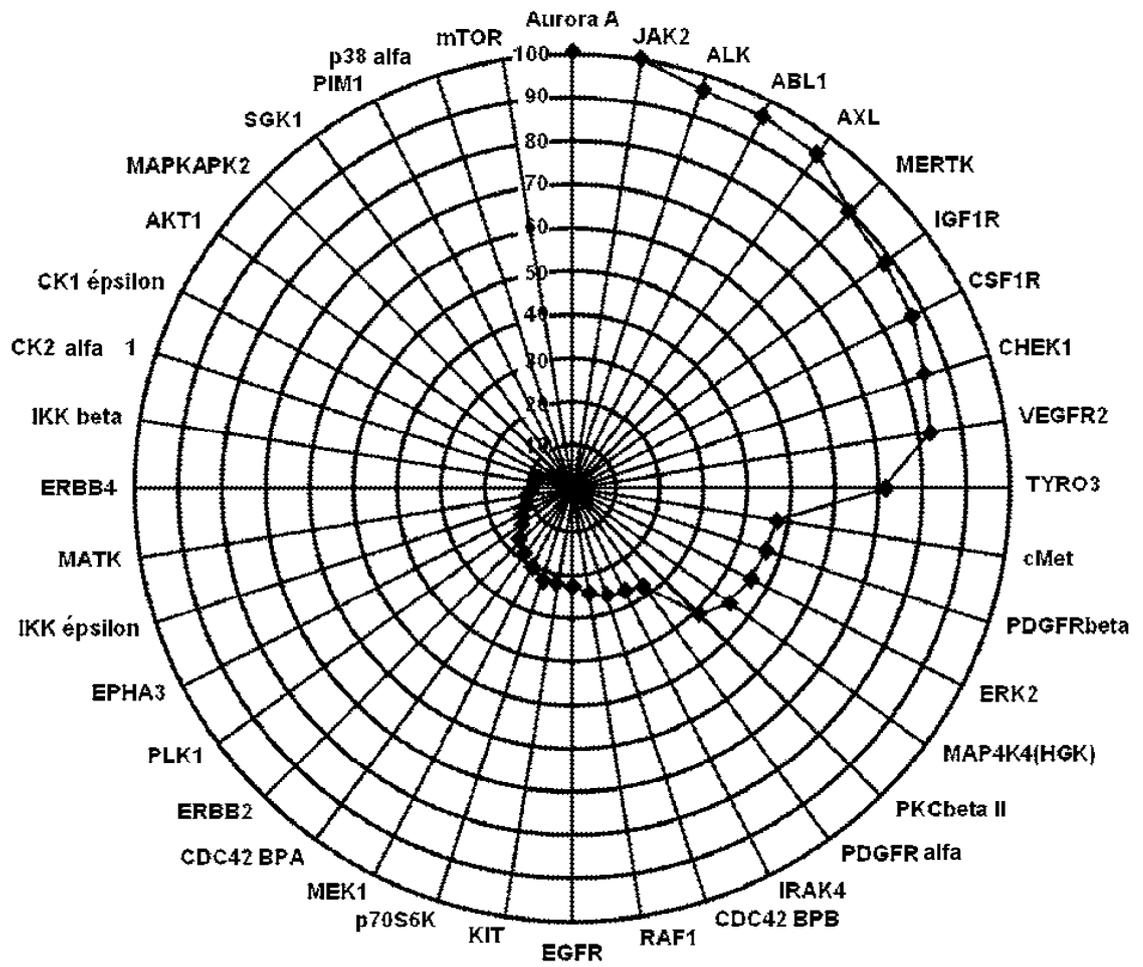


Figura 9

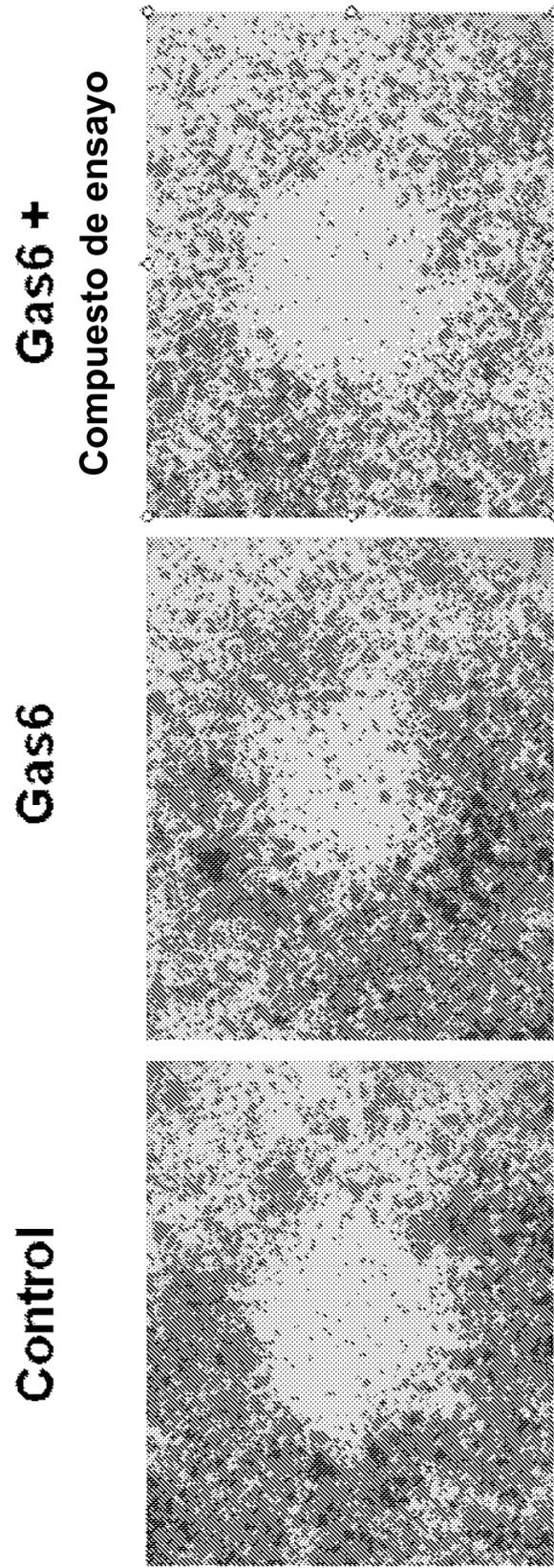


Figura 10

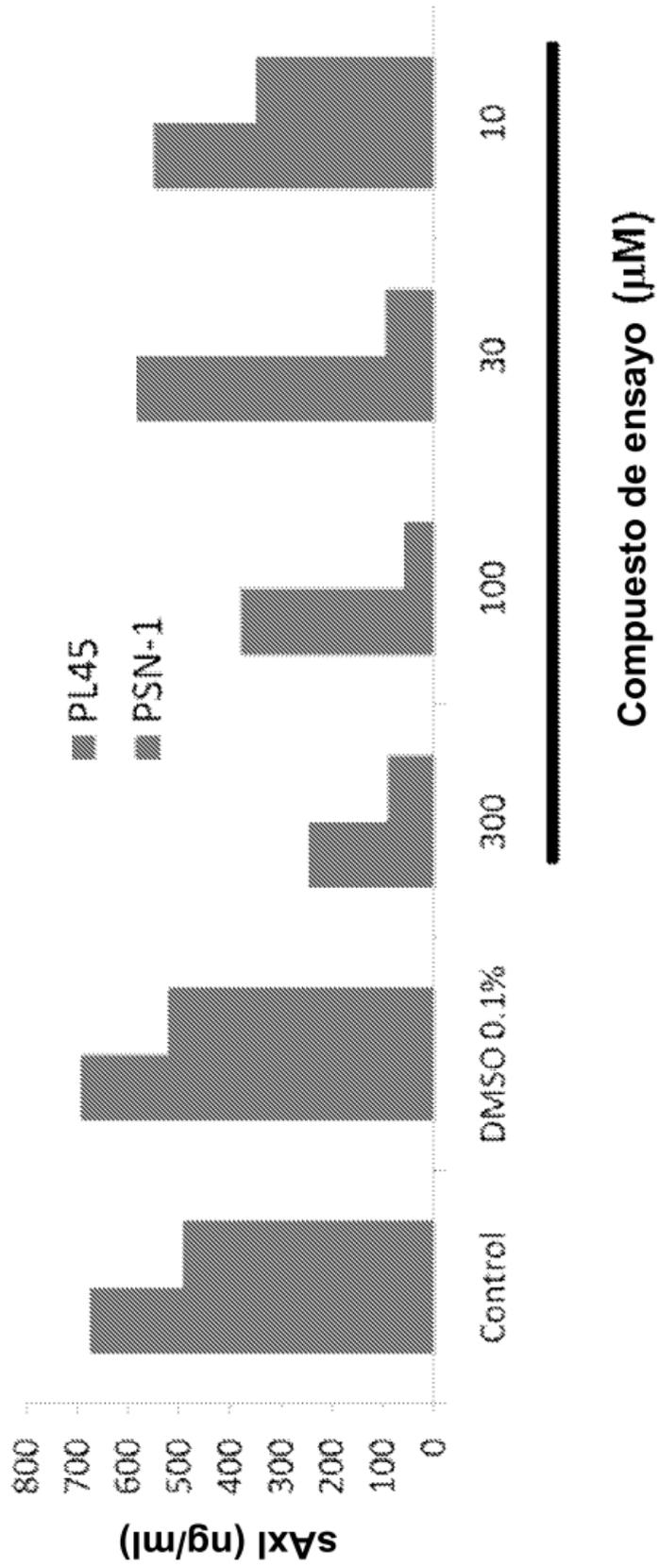


Figura 11

Viabilidad celular (Cultivo 2D)-valores Cl_{50} (μM)

	TC1	TC2	TC3	TC4	TC5	TC6	TC7
PSN-1	0,005	0,061	0,009	0,003	0,009	0,003	0,256
PANC-1	0,025	0,116	0,079	0,317	0,093	0,019	0,430
PL45	0,009	0,020	0,005	0,005	0,017	0,005	0,230

Viabilidad celular (Cultivo 3D)-valores Cl_{50} (μM)

	TC1	TC2	TC3	TC5	TC6	TC7
PSN-1	0,073	0,270	0,218	0,179	0,074	0,150
PANC-1	0,027	0,055	0,043	0,036	0,015	0,044
PL45	0,017	0,026	0,004	0,006	0,004	0,036

Figura 12

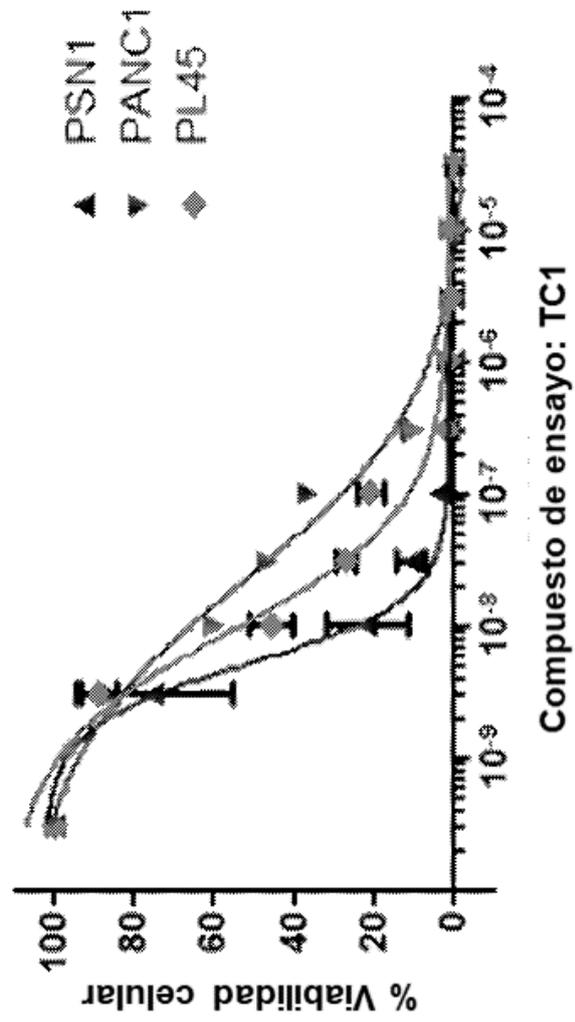


Figura 13

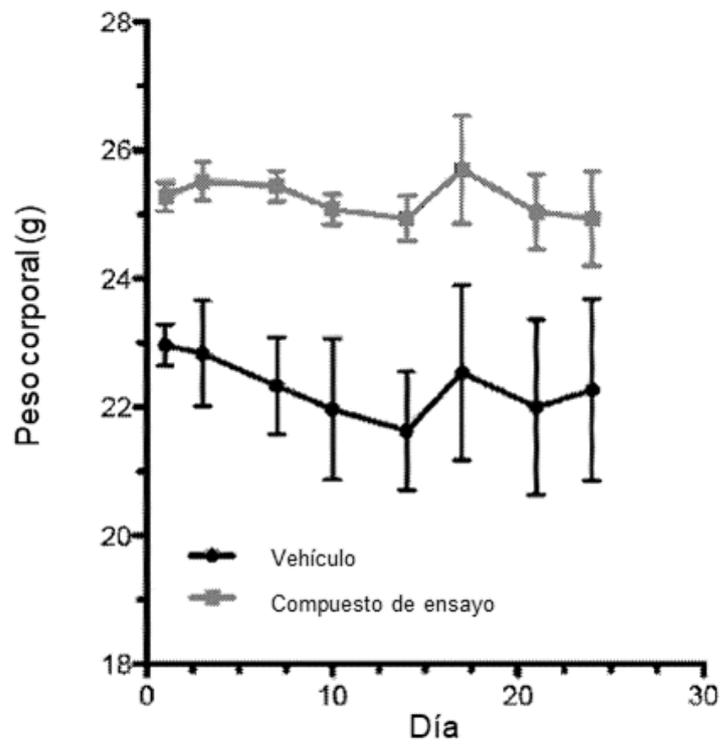


Figura 14

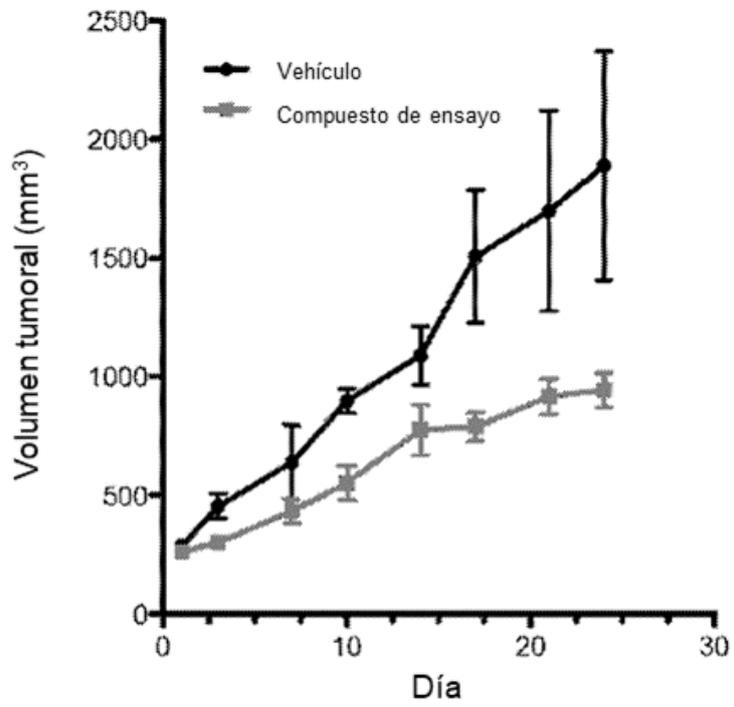


Figura 15

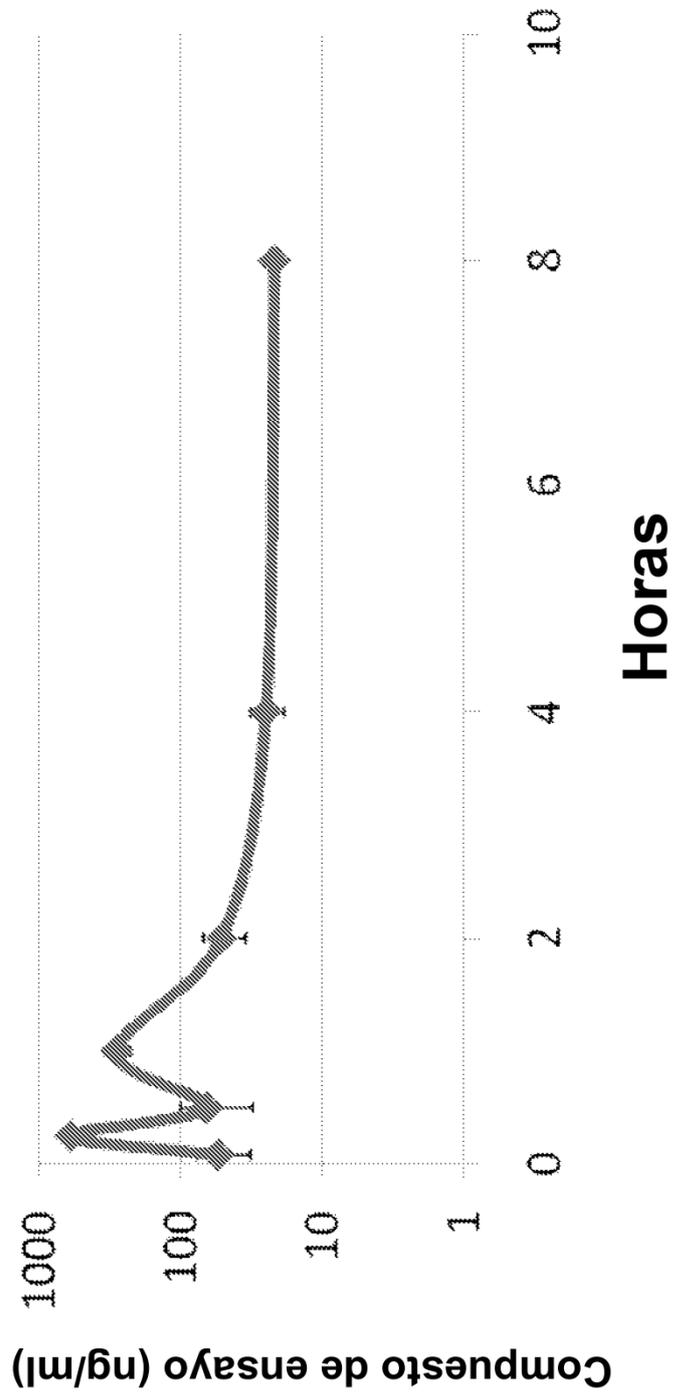


Figura 16