

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y CO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-063881-00008-0000

Fecha: 2013-08-23 16:39:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
ra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
ct. 523 RESPUESTA Folios: 45

Re.: Expediente No. 11-063.881

Solicitud de Patente de Invención titulada: "PRIMIDINAS SUSTITUIDAS ÚTILES
EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEADES TALES COMO CÁNCER"

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

Nuestra Ref.: P2011/000109

RESPUESTA AL OFICIO No. 6910, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 016 DE
FECHA 23 DE ABRIL DE 2013
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486 en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado el 11 de noviembre de 2011.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 4, 6, 8, 10 y 12 a 14;
- en la nueva Reivindicación 1 (antigua Reivindicación 5) se limitó el significado de los grupos A, R² y R³;
- la nueva Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 7) incluye las definiciones de los sustituyentes de R¹ sobre el anillo A, que encuentran soporte dentro del alcance de la nueva Reivindicación 1;
- se agregaron las nuevas Reivindicaciones 3 y 4 que encuentran soporte dentro del alcance de la nueva Reivindicación 1;

- se eliminaron 2 compuestos de la nueva Reivindicación 5 (antigua Reivindicación 9) conforme al alcance de la nueva Reivindicación 1;
- se agregaron las nuevas Reivindicaciones 6 a 18, que encuentran soporte en los Ejemplos 69, 61, 65, 81, 83, 101, 116, 118, 125, 139 y 147 del Capítulo Descriptivo, respectivamente;
- se agregó la nueva Reivindicación 19, que encuentra soporte dentro del alcance de la antigua Reivindicación 12.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Éstas, por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora afirma que la Reivindicación 10 reclama materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto la Reivindicación 10 fue eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.
3. a- La Examinadora señala que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso por las siguientes razones:
 - las Reivindicaciones 1 y 7 emplean expresiones como “un radical eventualmente sustituido” o “un radical adecuado” que no definen apropiadamente los sustituyentes de los compuestos reclamados, ni permiten limitar el alcance de la invención;
 - las Reivindicaciones 1, 7 y 10 a 12 emplean el término “eventualmente”, lo que no permite distinguir la invención del estado de la técnica;
 - la Reivindicación 11 emplea el término “sustancias coadyuvantes y/o de soporte”;
 - la Reivindicación 12 emplea el término “al menos otra sustancia activa o citotóxica diferente de la fórmula (I)” sin definir el compuesto al que corresponde tal sustancia activa, lo que da lugar a un número indeterminado de composiciones farmacéuticas;
 - no toda la materia reclamada se encuentra debidamente soportada en el Capítulo Descriptivo.

La Examinadora sugiere realizar las limitaciones y correcciones necesarias de manera que se proteja apropiadamente la materia soportada en la descripción de la presente invención.

b- Llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las modificaciones introducidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal y como se explican en el punto 1 del presente memorial.

Específicamente, en la nueva Reivindicación 1 se limitaron las definiciones de los sustituyentes del compuesto de Fórmula 1a a lo reclamado en las antiguas Reivindicaciones 6 y 8, donde A es fenilo y R^3 es Cl o CF_3 .

Para el caso de R^2 , este sustituyente ahora está definido como hidrógeno, metilo, etilo o cloro. Contrario a las observaciones de la Examinadora, en los ejemplos de la presente invención se puede observar que R^2 es etilo (Ejemplo 42) y cloro (Ejemplos 13 y 14). Asimismo, los grupos metoxilo y $(CH_2)_2F$ que pudiesen incluirse en los compuestos reclamados se encuentran sobre el nitrógeno del anillo formado por W y Y, por lo que estarían definidos a través de estos grupos, mas no por R^2 .

Por su parte, R^1 mantiene la definición de la antigua Reivindicación 1, pues ésta representa una generalización clara y adecuada del concepto inventivo reclamado y ejemplificado en la presente invención. En este punto me permito recordar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. Así las cosas, los ejemplos del Capítulo Descriptivo no pueden ser una limitante de las definiciones de R^1 reclamadas en la presente invención.

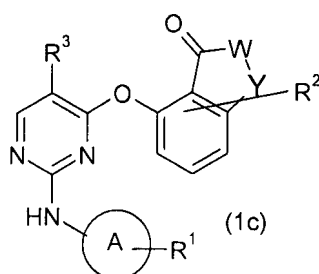
Por último, me permito resaltar que los términos resaltados por la Examinadora fueron corregidos según sus amables sugerencias.

Teniendo en cuenta lo anterior, considero superadas las anteriores objeciones en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue limitado conforme a las observaciones y sugerencias realizadas por la Examinadora, cumpliendo con los requisitos de claridad establecidos en la Decisión 486, permitiendo a la persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- La Examinadora señala que la presente solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención dado que se refiere a por lo menos a seis grupos inventivos:

- I. Compuestos de fórmula 1a donde A es fenilo;
- II. Compuestos de fórmula 1b donde A es fenilo;
- III. Compuestos de fórmula 1c donde A es fenilo;
- IV. Compuestos de fórmula 1a donde A es heteroarilo o heterociclilo;
- V. Compuestos de fórmula 1b donde A es heteroarilo o heterociclilo;
- VI. Compuestos de fórmula 1c donde A es heteroarilo o heterociclilo.

b- Llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto y las limitaciones que se realizaron sobre éste, que reclaman específicamente compuestos derivados de las Fórmulas 1c, correspondiente al grupo III identificado por la Examinadora, donde A es fenilo:



Vale la pena anotar que el Capítulo Descriptivo también incluye información respecto a la actividad biológica de tales compuestos (ver entre otros, Ejemplos 1 y 2 y la Tabla 1, páginas 37 a 83), demostrando así que el alcance de los compuestos incluidos en el Capítulo Reivindicatorio Modificado comparte el mismo efecto técnico, además de que sus estructuras se encuentran interconectadas.

A la luz de lo anterior, considero superada la objeción de unidad de invención elevada por la Examinadora, teniendo en cuenta que el Instructivo de la SIC establece que la unidad de invención de fórmulas Markush consiste en que las estructuras derivadas de ésta compartan una estructura similar y un efecto técnico similar.¹

4. a- La Examinadora señala que la descripción de la presente invención no es clara porque la Tabla 1 no presenta la información completa en la columna "N°".

b- Considero superada la anterior objeción, en cuanto se aplicaron las correcciones pertinentes de la Tabla 1, que se encuentra anexa al presente memorial (ANEXO 1).

5. a- La Examinadora afirma que las patentes WO2004/074262 (D1), WO2005/009443 (D2) y WO2004/074261 (D3) afectan la novedad de las Reivindicaciones 1, 2, 5 a 7 y 10 a 12 de la

¹ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 3.3.4.3. Página 87. (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf).

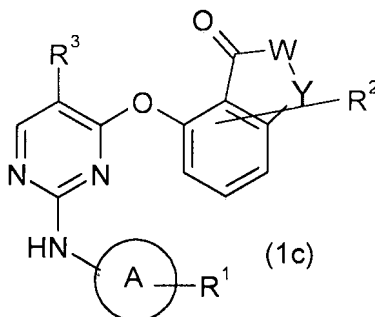
presente invención. La Examinadora también argumenta que D2 y las patentes US2008/255172 (D4) y WO01/64655 (D5) afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 3, 4 y 8 a 12 de la presente invención.

i) En relación con la novedad, la Examinadora afirma que D1 a D3 dan a conocer pirimidinas sustituidas de estructura idéntica a los compuestos reclamados en la Reivindicación 1 de la presente invención.

ii) En cuanto al nivel inventivo, la Examinadora argumenta que D2 divulga derivados de 2-amino-5-pirimidincarboxamidas inhibidores de tirosina quinasa, que se diferencia de las Reivindicaciones 3 y 4 de la presente invención en que esta última contiene un heterobiciclo de 10 u 11 miembros adyacente al ligando -O-. La Examinadora añade que esta diferencia no parece atribuir un efecto inesperado sobre los compuestos reclamados por lo que el problema a resolver con estas reivindicaciones es suministrar compuestos inhibidores de tirosina quinasa alternativos a D2, solución que resulta obvia porque en D2 se sugiere que el grupo heterobiciclo puede ser de 9 a 11 miembros e incluye un grupo oxo.

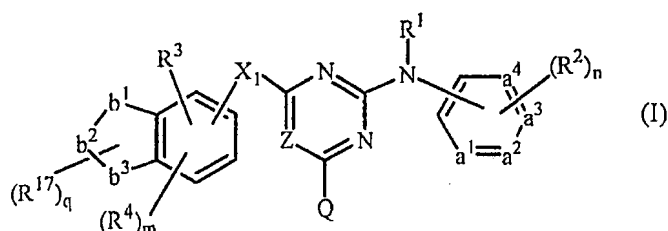
De manera similar, la Examinadora afirma que la diferencia entre D2 y la Reivindicación 8 de la presente invención es que esta última define a R^3 como cloro o trifluorometilo. Adicionalmente, la Examinadora no encuentra que tal diferencia proporcione un efecto técnico inesperado, por lo que el problema a resolver por los compuestos de la presente invención es suministrar compuestos alternativos a los de D2, solución que resulta obvia, ya que D4 enseña que el halógeno puede estar como sustituyente en posición 5 de una piridina en derivados de pirimidinas inhibidores de tirosina quinasa, al igual que D5, el cual muestra sustituyentes halógeno y trifluorometilo en posición 5 de dicha pirimidina.

b- i) En primer lugar, me permito resaltar que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, ahora se limita específicamente a compuestos de Fórmula 1c, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos:

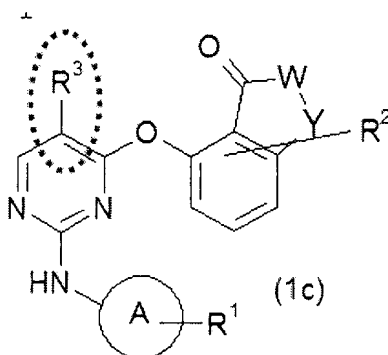


donde A es fenilo.

ii) Por su parte, D1 y D3 divulgan compuestos, *N*-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias o formas esteroquímicamente isoméricas derivados de pirimidinas y triazinas, con propiedades inhibitorias de la replicación del VIH (I):

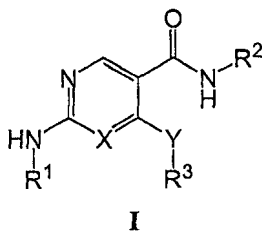


Aunque existen ciertas coincidencias estructurales entre los compuestos reclamados de la presente invención y D1 y D3, las cuales se presentan solamente cuando W es CH₂ y Y es O (para D1) y cuando Y y W son CH₂ (para D3), ninguno de los compuestos ilustrados en el arte previo con dichos sustituyentes para Y y W resultan exactamente iguales a los compuesto reclamados en la presente invención, pues no existe un solo ejemplo en D1 ni D3 que incluya sustituyentes Cl o CF₃ sobre la posición 5 del grupo pirimidina, como se especifica en la presente invención en la definición de R³:



Adicionalmente, D1 y D3 enseñan que la aplicación de los derivados de pirimidinas y triazinas allí divulgados está dirigida a la inhibición de la reproducción del VIH, mas no del cáncer por medio de la inhibición de PTK2, como se reclama en la presente invención, por lo que dicho arte previo no afecta de manera alguna la patentabilidad de la presente invención.

De otra parte, D2 divulga compuestos de Fórmula (I) derivados de 2-amino-5-pirimidincarboxamidas o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la inhibición de de la familia Src de proteínas tirosina quinasas:



Sin embargo, es evidente que todos los compuestos de D2 incluyen un grupo amida en la posición 5 del anillo de pirimidina, mientras la presente invención sólo contempla el ligando –O– en esa misma posición. Por lo tanto, ninguno de los compuestos divulgados por D2 anticipa a los reclamados en la presente invención.

En este punto, es imperativo recordar que, para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.² Asimismo, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.³ Adicionalmente, para determinar la novedad, debe evaluarse si los elementos seleccionados son revelados individual y concretamente en el arte previo.⁴ En el mismo sentido, el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que una fórmula general no afecta la novedad de un compuesto o subgrupo de compuestos específicos.⁵

En conclusión, los documentos D1-D3 citados no anticipan de ninguna manera los compuestos reclamados en la presente invención.

iv) Adicionalmente, me permito resaltar que D2 se refiere a compuestos estructuralmente diferentes a los reclamados en la presente invención, tal y como se discutió en el punto 5.b-ii) del presente memorial, que por lo demás, están enfocados al tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de la familia Src de las proteínas tirosina quinasas, entre ellas el cáncer, mientras que la presente invención está dirigida a la inhibición de la PTK2, que no pertenece a la familia Src.

Es ampliamente conocido y aceptado en el área técnica que las enfermedades oncológicas presentan características y comportamientos diversos entre sí, por lo cual no existe un acercamiento general para su tratamiento. Los objetivos moleculares de los medicamentos desarrollados contra estas enfermedades no son siempre los mismos para todos los tipos de cáncer, y no todos los pacientes responden de la misma manera. Así las cosas, existe la necesidad de tratar estos tipos de cáncer de diferente manera a través de diferentes modos de acción. Entre los objetivos moleculares, la familia Src y la PTK2 no presentan el mismo modo de acción, por lo que la inhibición de una u otra

²Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

³Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>);

y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

⁴Guidelines for Examination in EPO. Parte C, Capítulo IV, 9.8.

⁵6 Manual Andino de Patentes (2004). Sección 9.4.4.1. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

favorecerá el tratamiento de diferentes tipos de cáncer en diferentes pacientes. Es decir, un paciente que responda a medicamentos inhibidores de Src no necesariamente responderá de la misma manera a compuestos inhibidores de PTK2, o viceversa. En conclusión, el hecho de que estos grupos de tirosina quinasas se vean inhibidos por compuestos estructuralmente similares es meramente accidental, por lo que una persona medianamente versada en la materia no encontraría motivación alguna para desarrollar los compuestos de la presente invención bajo las enseñanzas de D2 y usarlas en la inhibición de PTK2. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia se vería motivada a desarrollar compuestos derivados de pirimidina con exclusivamente amida en la posición 5 para la inhibición de proteínas de la familia Src.

De manera similar, D4 enseña compuestos derivados de pirimidinas que contienen un sustituyente bicíclico en la posición 4, los cuales, además de ser estructuralmente diferentes a los compuestos reclamados en la presente invención, son utilizados como inhibidores de KDR para el tratamiento de enfermedades relacionadas a la angiogénesis, entre éstas el cáncer, el cual tiene un modo de acción totalmente diferente a PTK2, por lo que la persona medianamente versada en la materia no se vería motivada a desarrollar los compuestos reclamados en la presente invención ni a utilizarlos como inhibidores de PTK2 con base en las enseñanzas de D2 y D4 ya sean independientes o combinadas.

Finalmente, D5 enseña compuestos derivados de pirimidinas que inhiben la serina/treonina quinasa dependiente de ciclina (CDK) y la quinasa de adhesión focal (FAK), siendo esta última actividad inhibitoria equivalente a la inhibición de PTK2. Sin embargo, D5 enseña compuestos estructuralmente diferentes a los reclamados por la presente invención. Adicionalmente, ninguna enseñanza de los demás documentos del arte previo citados por la Examinadora habría sugerido a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar específicamente los compuestos reclamados por la presente invención y específicamente utilizarlos para la inhibición de PTK2, ya sean solos o en combinación con D5.

En Resumen, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado motivación alguna para desarrollar los compuestos reclamados en la presente invención y utilizarlos como inhibidores de PTK2, con base en el arte previo citado por la Examinadora, ya sea sólo D2, D4 o D5 solos o en combinación, pues la presente invención presenta compuestos estructuralmente diferentes a los del arte previo.

En este punto vale la pena señalar que, tal y como lo establece el MAP, las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia a partir del arte previo) o cuando

presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible⁶. Así las cosas, y a la luz de los argumentos anteriormente expuestos, nada en el arte previo citado por la Examinadora sugiere o guía a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar los derivados de pirimidina reclamados en la presente invención y mucho menos a utilizarlos en la inhibición de PTK2, por lo que la presente invención no se encuentra despojada de nivel inventivo.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos:

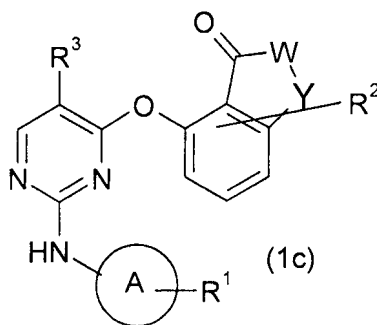
- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago por reivindicaciones adicionales (9).
- ANEXO 1: Tabla 1.

⁶ Manual Andino de Patentes (2004). Sección 10.8. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

CÁPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Compuestos de la Fórmula general (1c),



en donde

A es fenilo, opcionalmente sustituido por uno o mas grupos R^1 iguales o diferentes;

cada R^1 independientemente uno del otro significa hidrógeno o un grupo seleccionado entre R^a , R^b y R^a sustituido por uno o más grupos R^c y/o R^b iguales o diferentes;

cada R^2 se selecciona independientemente uno del otro entre hidrógeno, metilo, etilo y cloro;

R^3 es Cl o $-CF_3$;

W y Y independientemente uno del otro representan CH_2 , O, $N-R^c$ o $N-OR^c$;

cada R^a se selecciona independientemente uno del otro entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-16} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

cada R^b se selecciona independientemente entre $=O$, $-OR^c$, haloalquilo xiC_{1-3} , $-OCF_3$, $=S$, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^b)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^b)NR^cR^c$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^b)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^b)OR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^b)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^b)NR^cR^c$, $-N(R^b)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^b)C(O)R^c$, $-N(R^b)C(NR^b)R^c$, $-N(R^b)N(R^b)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^b)C(S)R^c$, $-N(R^b)S(O)R^c$, $-N(R^b)S(O)OR^c$, $-N(R^b)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^b)S(O)_2OR^c$, $-N(R^b)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^b)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^b)C(O)OR^c$, $-N(R^b)C(O)SR^c$,

47

$-N(R^B)C(O)NR^C R^C$, $-N(R^B)C(O)NR^B NR^C R^C$, $-N(R^B)N(R^B)C(O)NR^C R^C$, $-N(R^B)C(S)NR^C R^C$,
 $-[N(R^B)C(O)]_2 R^C$, $-N(R^B)[C(O)]_2 R^C$, $-N\{[C(O)]_2 R^C\}_2$, $-N(R^B)[C(O)]_2 OR^C$,
 $-N(R^B)[C(O)]_2 NR^C R^C$, $-N\{[C(O)]_2 OR^C\}_2$, $-N\{[C(O)]_2 NR^C R^C\}_2$, $-[N(R^B)C(O)]_2 OR^C$,
 $-N(R^B)C(NR^B)OR^C$, $-N(R^B)C(NOH)R^C$, $-N(R^B)C(NR^B)SR^C$ y $-N(R^B)C(NR^B)NR^C R^C$;

cada R^C independientemente uno del otro significa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^d y/o R^C iguales o diferentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-11} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

cada R^d se selecciona independientemente entre $=O$, $-OR^C$, haloalquilo C_{1-3} , $-OCF_3$, $=S$, $-SR^C$, $=NR^C$, $=NOR^C$, $=NNR^C R^C$, $=NN(R^B)C(O)NR^C R^C$, $-NR^C R^C$, $-ONR^C R^C$, $-N(R^B)NR^C R^C$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^C$, $-S(O)OR^C$, $-S(O)_2 R^C$, $-S(O)_2 OR^C$, $-S(O)NR^C R^C$, $-S(O)_2 NR^C R^C$, $-OS(O)R^C$, $-OS(O)_2 R^C$, $-OS(O)_2 OR^C$, $-OS(O)NR^C R^C$, $-OS(O)_2 NR^C R^C$, $-C(O)R^C$, $-C(O)OR^C$, $-C(O)SR^C$, $-C(O)NR^C R^C$, $-C(O)N(R^B)NR^C R^C$, $-C(O)N(R^B)OR^C$, $-C(NR^B)NR^C R^C$, $-C(NOH)R^C$, $-C(NOH)NR^C R^C$, $-OC(O)R^C$, $-OC(O)OR^C$, $-OC(O)SR^C$, $-OC(O)NR^C R^C$, $-OC(NR^B)NR^C R^C$, $-SC(O)R^C$, $-SC(O)OR^C$, $-SC(O)NR^C R^C$, $-SC(NR^B)NR^C R^C$, $-N(R^B)C(O)R^C$, $-N[C(O)R^C]_2$, $-N(OR^B)C(O)R^C$, $-N(R^B)C(NR^B)R^C$, $-N(R^B)N(R^B)C(O)R^C$, $-N[C(O)R^C]NR^C R^C$, $-N(R^B)C(S)R^C$, $-N(R^B)S(O)R^C$, $-N(R^B)S(O)OR^C$, $-N(R^B)S(O)_2 R^C$, $-N[S(O)_2 R^C]_2$, $-N(R^B)S(O)_2 OR^C$, $-N(R^B)S(O)_2 NR^C R^C$, $-N(R^B)[S(O)_2]_2 R^C$, $-N(R^B)C(O)OR^C$, $-N(R^B)C(O)SR^C$, $-N(R^B)C(O)NR^C R^C$, $-N(R^B)C(O)NR^B NR^C R^C$, $-N(R^B)N(R^B)C(O)NR^C R^C$, $-N(R^B)C(S)NR^C R^C$, $-[N(R^B)C(O)]_2 R^C$, $-N(R^B)[C(O)]_2 R^C$, $-N\{[C(O)]_2 R^C\}_2$, $-N(R^B)[C(O)]_2 OR^C$, $-N(R^B)[C(O)]_2 NR^C R^C$, $-N\{[C(O)]_2 OR^C\}_2$, $-N\{[C(O)]_2 NR^C R^C\}_2$, $-[N(R^B)C(O)]_2 OR^C$, $-N(R^B)C(NR^B)OR^C$, $-N(R^B)C(NOH)R^C$, $-N(R^B)C(NR^B)SR^C$ y $-N(R^B)C(NR^B)NR^C R^C$;

cada R^C independientemente uno del otro significa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^f y/o R^B iguales o diferentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilalquilo C_{4-11} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

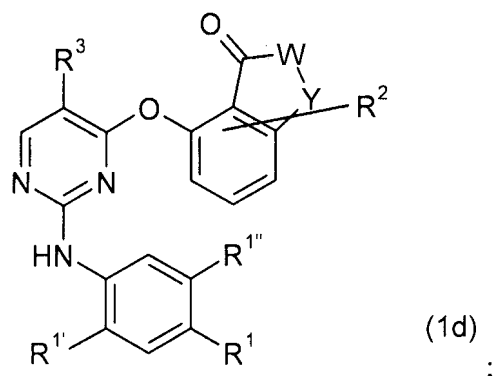
cada R^f se selecciona independientemente entre halógeno y $-CF_3$; y

cada R^B independientemente uno del otro significa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilalquilo C_{4-11} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

72

opcionalmente en la forma de tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y las mezclas de los mismos, y opcionalmente las sales de adición ácida farmacológicamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de acuerdo a la Reivindicación 1 de la Fórmula (1d),



en donde

W y Y significan independientemente uno del otro CH₂, O, N-R^c o N-OR^c, y

R¹ significa hidrógeno o un grupo seleccionado entre R^a, R^b y R^a sustituido por uno o más grupos R^c y/o R^b iguales o diferentes,

cada R^a se selecciona independientemente uno del otro entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilalquilo C₆₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, arilalquilo C₇₋₁₆, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

cada R^b es independientemente seleccionado entre =O, -OR^c, haloalquilo C₁₋₃, -OCF₃, =S, -SR^c, =NR^c, =NOR^c, =NNR^cR^c, =NN(R^b)C(O)NR^cR^c, -NR^cR^c, -ONR^cR^c, -N(OR^c)R^c, -N(R^b)NR^cR^c, halógeno, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^c, -S(O)OR^c, -S(O)₂R^c, -S(O)₂OR^c, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)₂OR^c, -OS(O)NR^cR^c, -OS(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)SR^c, -C(O)NR^cR^c, -C(O)N(R^b)NR^cR^c, -C(O)N(R^b)OR^c, -C(NR^b)NR^cR^c, -C(NOH)R^c, -C(NOH)NR^cR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)OR^c, -OC(O)SR^c, -OC(O)NR^cR^c, -OC(NR^b)NR^cR^c, -SC(O)R^c, -SC(O)OR^c, -SC(O)NR^cR^c, -SC(NR^b)NR^cR^c, -N(R^b)C(O)R^c, -N[C(O)R^c]₂, -N(OR^b)C(O)R^c, -N(R^b)C(NR^b)R^c, -N(R^b)N(R^b)C(O)R^c, -N[C(O)R^c]NR^cR^c, -N(R^b)C(S)R^c, -N(R^b)S(O)R^c, -N(R^b)S(O)OR^c, -N(R^b)S(O)₂R^c, -N[S(O)₂R^c]₂, -N(R^b)S(O)₂OR^c, -N(R^b)S(O)₂NR^cR^c, -N(R^b)[S(O)₂]₂R^c, -N(R^b)C(O)OR^c, -N(R^b)C(O)SR^c, -N(R^b)C(O)NR^cR^c, -N(R^b)C(O)NR^bNR^cR^c, -N(R^b)N(R^b)C(O)NR^cR^c, -N(R^b)C(S)NR^cR^c, -[N(R^b)C(O)]₂R^c, -N(R^b)C(O)]₂R^c, -N{[C(O)]₂R^c}₂, -N(R^b)C(O)]₂OR^c, -N(R^b)C(O)]₂NR^cR^c, -N{[C(O)]₂OR^c}₂, -N{[C(O)]₂NR^cR^c}₂, -[N(R^b)C(O)]₂OR^c, -N(R^b)C(NR^b)OR^c, -N(R^b)C(NOH)R^c, -N(R^b)C(NR^b)SR^c y -N(R^b)C(NR^b)NR^cR^c,

13

cada R^c independientemente uno del otro significa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^d y/o R^e iguales o diferentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-11} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

cada R^d es independientemente seleccionado entre $=O$, $-OR^e$, haloalquilo C_{1-3} , $-OCF_3$, $=S$, $-SR^e$, $=NR^e$, $=NOR^e$, $=NNR^eR^e$, $=NN(R^b)C(O)NR^eR^e$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(R^b)NR^eR^e$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)SR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^b)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^b)OR^e$, $-C(NR^b)NR^eR^e$, $-C(NOH)R^e$, $-C(NOH)NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)SR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-OC(NR^b)NR^eR^e$, $-SC(O)R^e$, $-SC(O)OR^e$, $-SC(O)NR^eR^e$, $-SC(NR^b)NR^eR^e$, $-N(R^b)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]_2$, $-N(OR^b)C(O)R^e$, $-N(R^b)C(NR^b)R^e$, $-N(R^b)N(R^b)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]NR^eR^e$, $-N(R^b)C(S)R^e$, $-N(R^b)S(O)R^e$, $-N(R^b)S(O)OR^e$, $-N(R^b)S(O)_2R^e$, $-N[S(O)_2R^e]_2$, $-N(R^b)S(O)_2OR^e$, $-N(R^b)S(O)_2NR^eR^e$, $-N(R^b)[S(O)_2]_2R^e$, $-N(R^b)C(O)OR^e$, $-N(R^b)C(O)SR^e$, $-N(R^b)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^b)C(O)NR^bNR^eR^e$, $-N(R^b)N(R^b)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^b)C(S)NR^eR^e$, $-[N(R^b)C(O)]_2R^e$, $-N(R^b)[C(O)]_2R^e$, $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$, $-N(R^b)[C(O)]_2OR^e$, $-N(R^b)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$, $-[N(R^b)C(O)]_2OR^e$, $-N(R^b)C(NR^b)OR^e$, $-N(R^b)C(NOH)R^e$, $-N(R^b)C(NR^b)SR^e$ y $-N(R^b)C(NR^b)NR^eR^e$,

cada R^e significa independientemente uno del otro hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^f y/o R^g iguales o diferentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilalquilo C_{4-11} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

cada R^f se selecciona independientemente entre halógeno y $-Cl_3$; y

cada R^g independientemente uno del otro significa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , y

$R^{1'}$ y $R^{1''}$ dinependientemente uno del otro significa un grupo seleccionado entre hidrógeno, halógeno y $-OR^e$, y

R^2 y R^3 están definidos como en la Reivindicación 1.

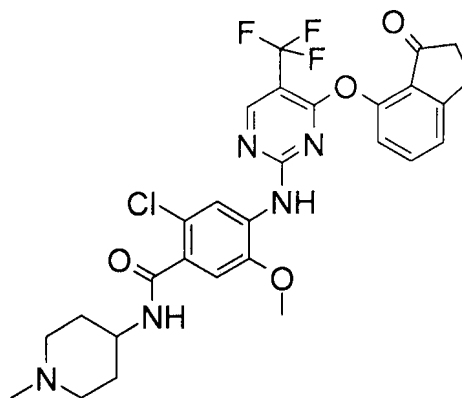
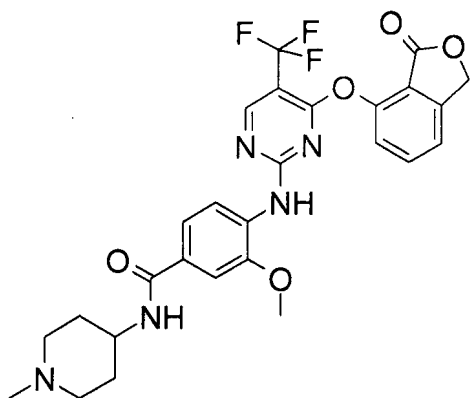
3. Compuestos de acuerdo a una de las Reivindicaciones 1 o 2, en donde

W se selecciona entre O, $N-R^e$ y $N-OR^e$;

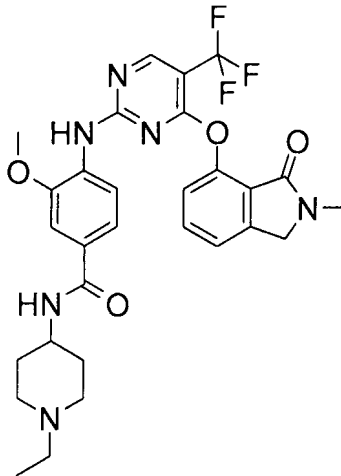
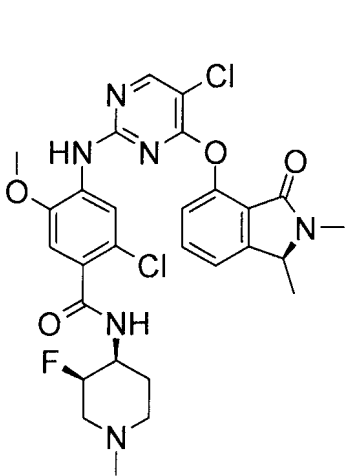
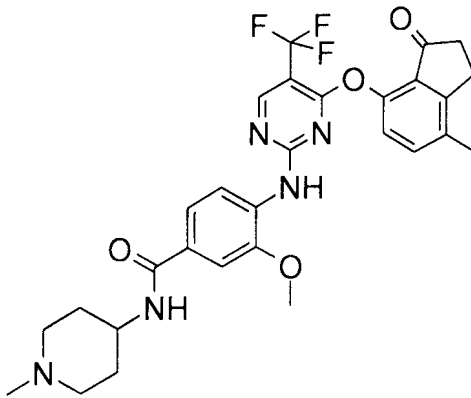
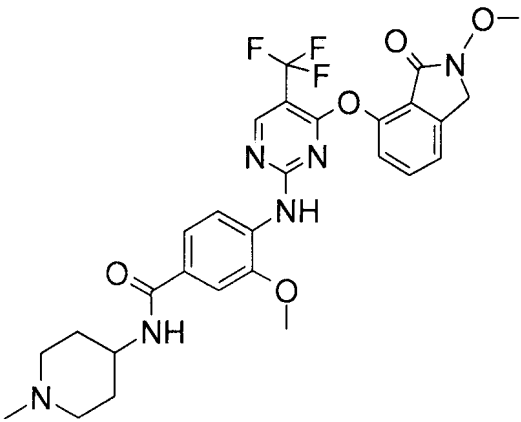
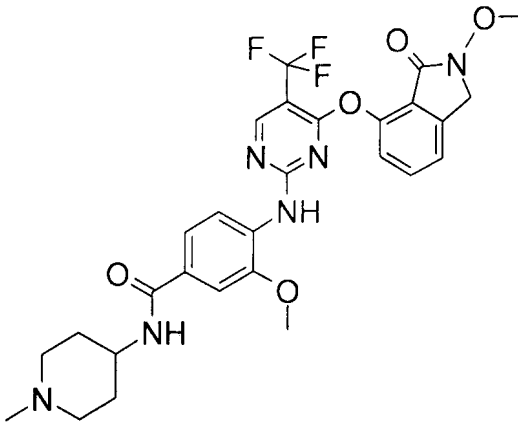
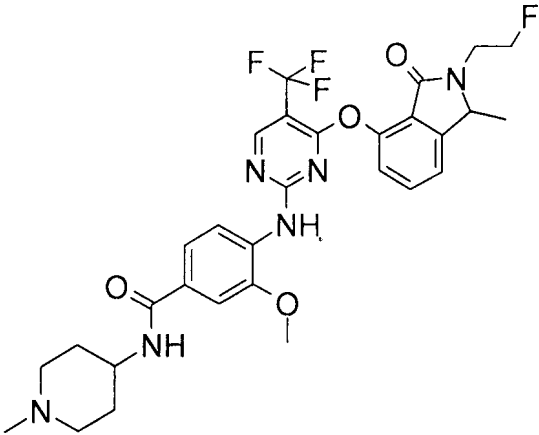
Y se selecciona entre CH_2 , O, $N-R^e$ y $N-OR^e$; y

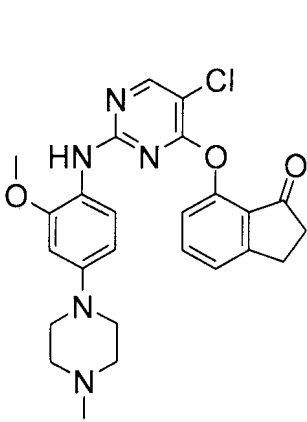
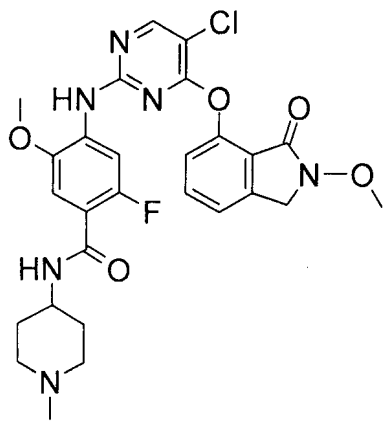
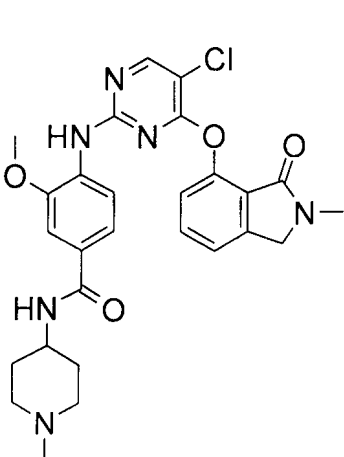
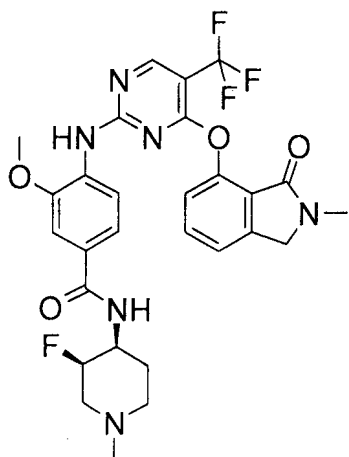
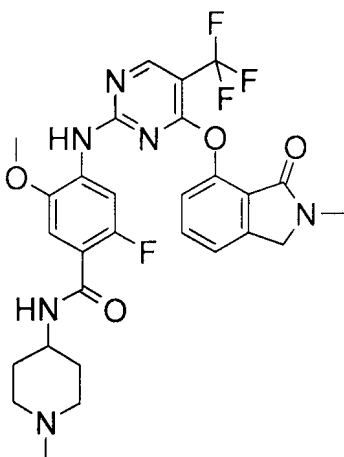
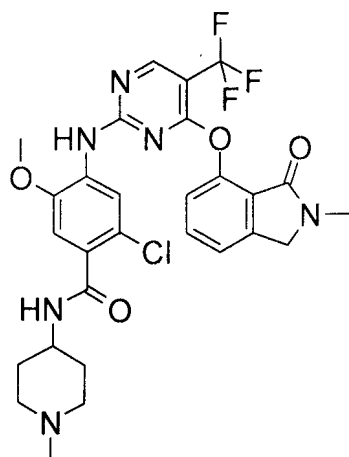
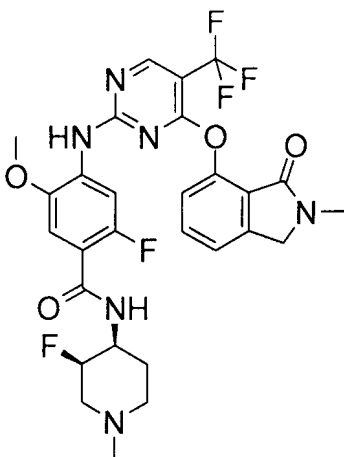
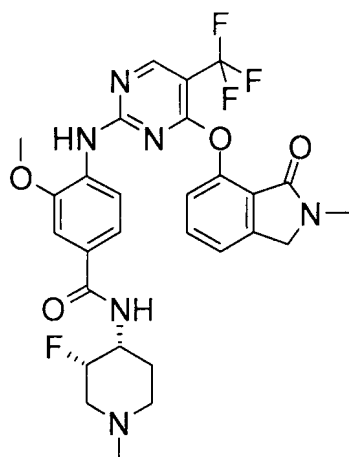
R^e se define como en la Reivindicación 1.

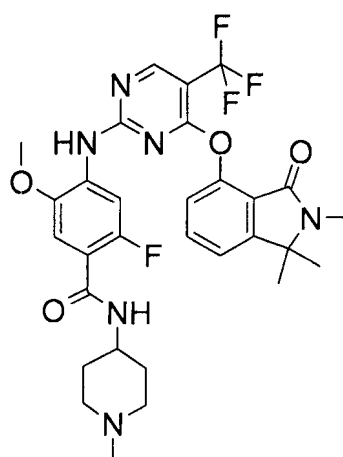
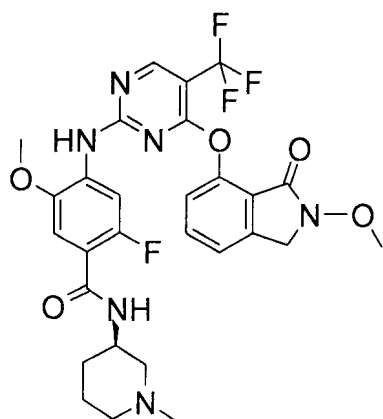
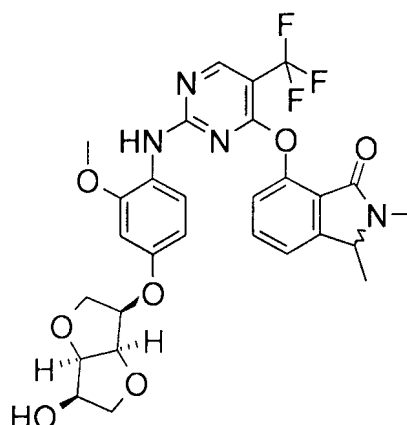
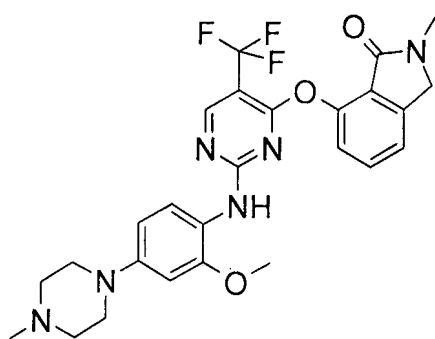
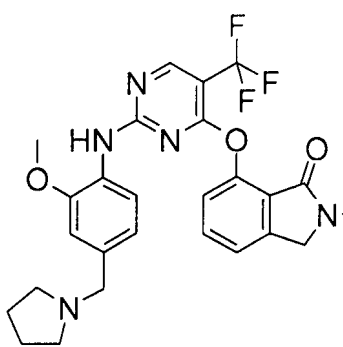
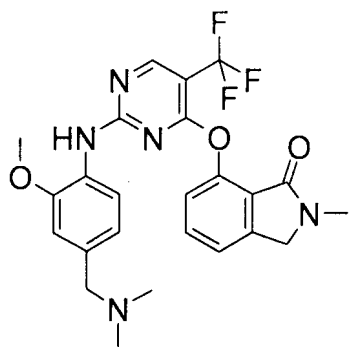
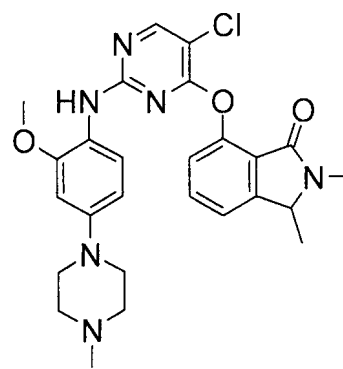
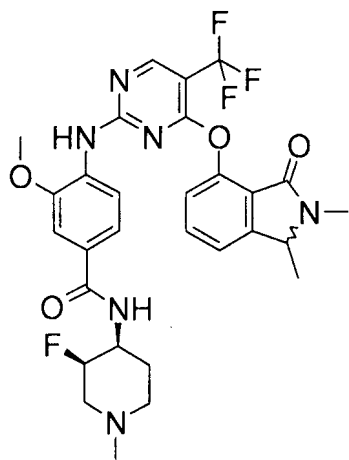
4. Compuestos de acuerdo a la Reivindicación 3, en donde
W se selecciona entre O, N-R^c y N-OR^c y
Y se selecciona entre CH₂ y O.
5. Compuestos de acuerdo a la Reivindicación 1, seleccionados del grupo que consiste en



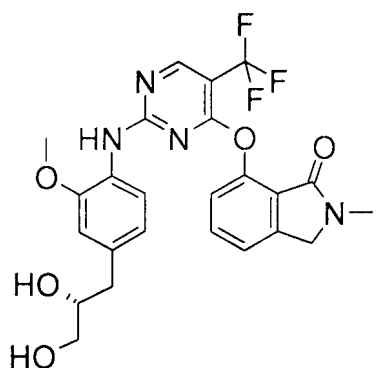
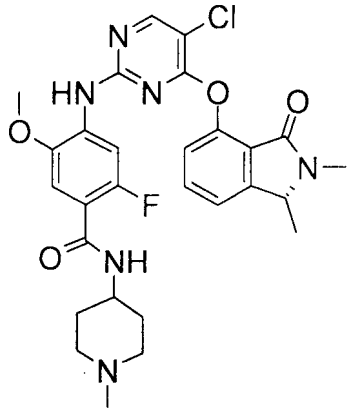
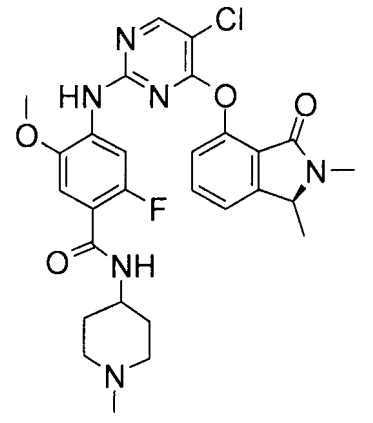
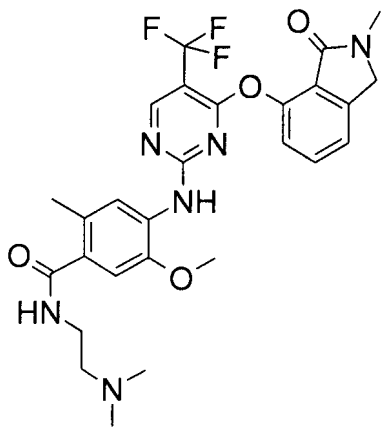
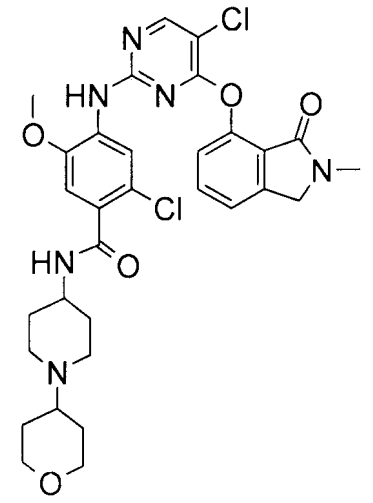
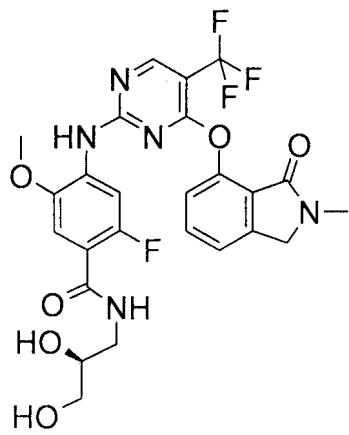
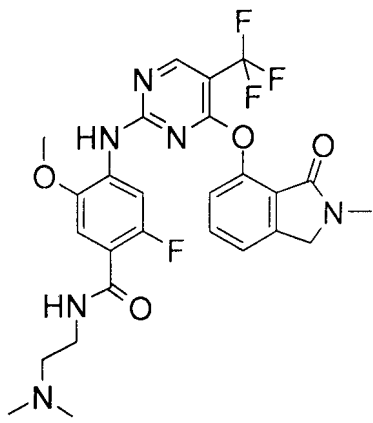
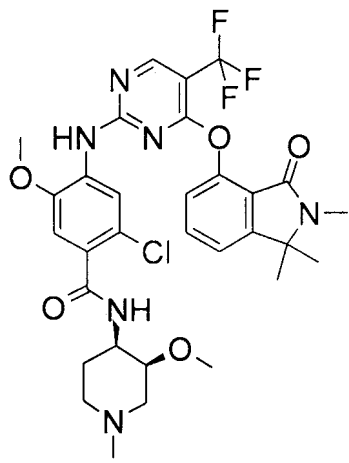
18



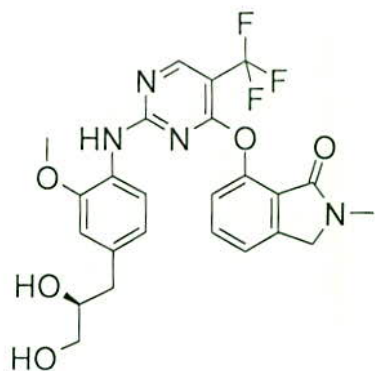




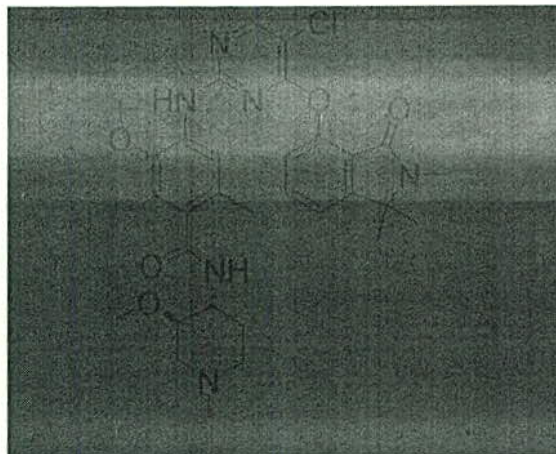
16



19

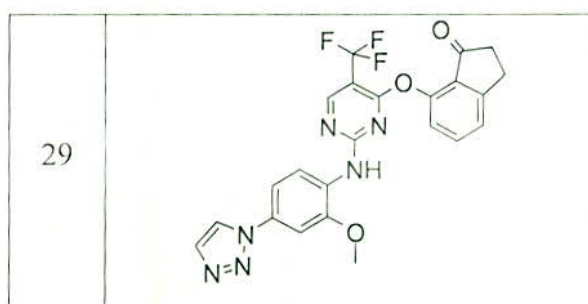


y



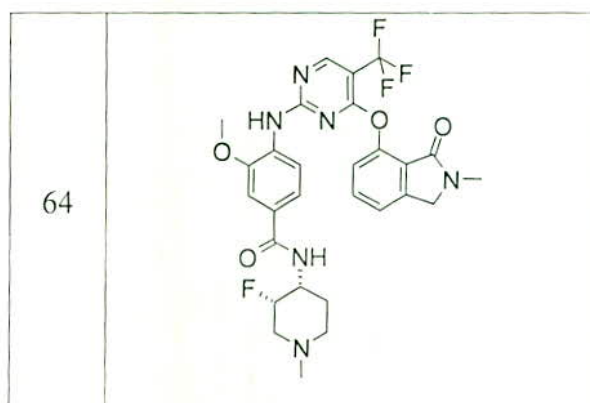
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1, de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

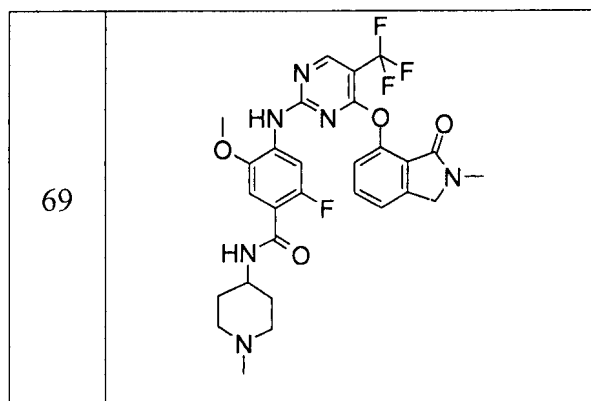
7. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1, de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

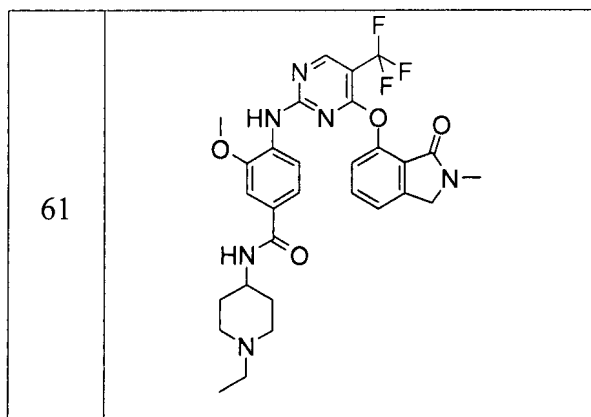
8. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1, de fórmula

W



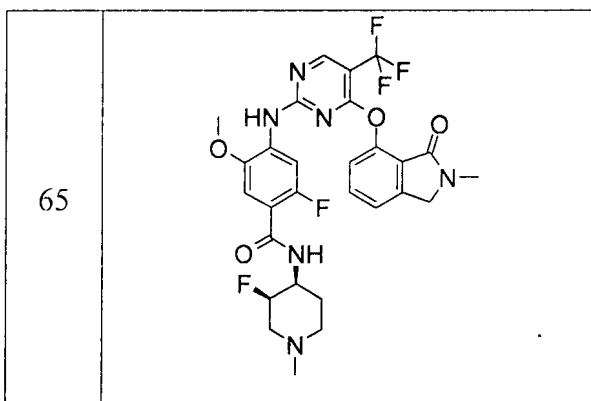
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1, de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

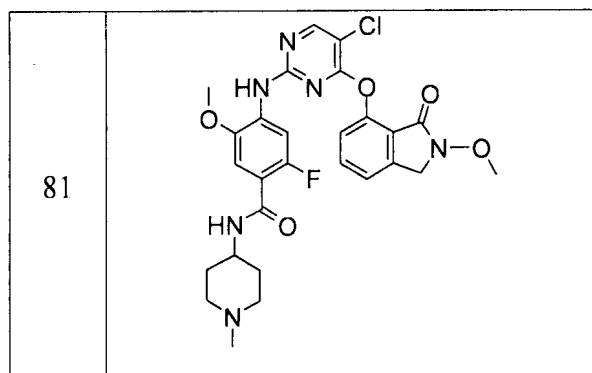
10. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1, de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

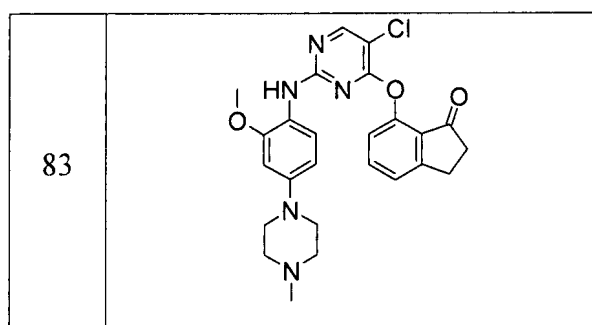
11. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1, de fórmula

74



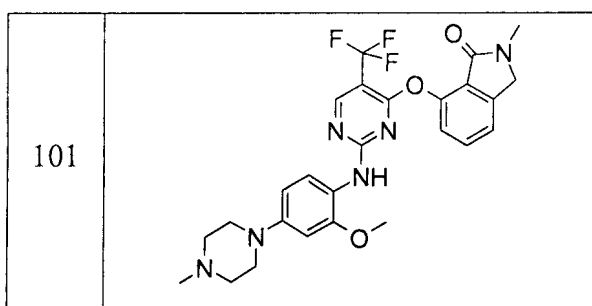
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1, de fórmula



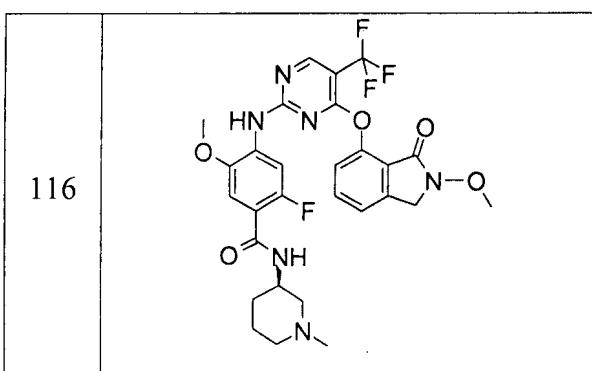
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1, de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

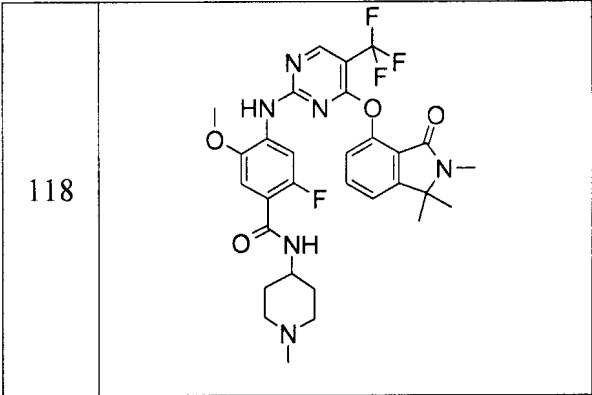
14. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1, de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

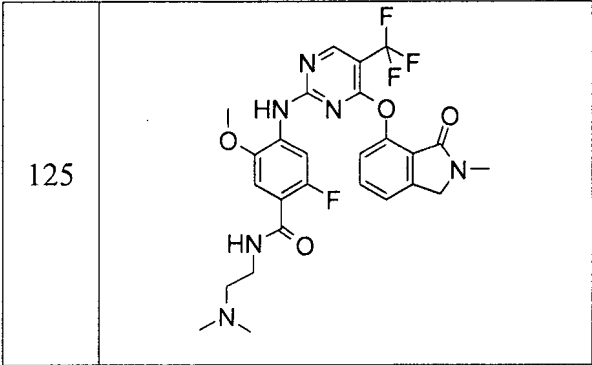
15. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1, de fórmula

W



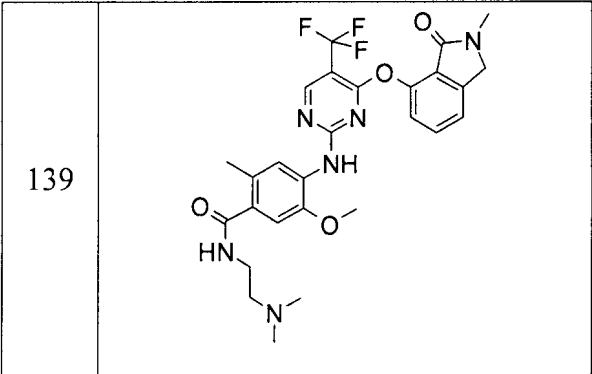
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto de acurdo a la Reivindicación 1, de fórmula



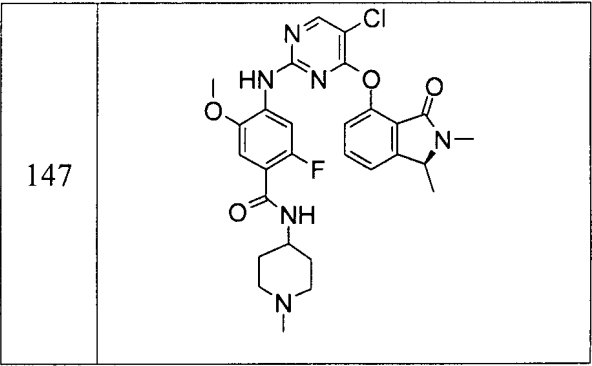
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto de acurdo a la Reivindicación 1, de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un compuesto de acurdo a la Reivindicación 1, de fórmula

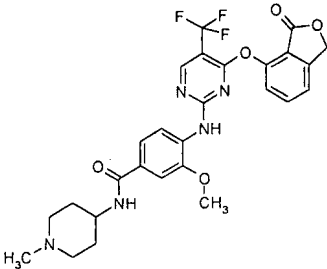
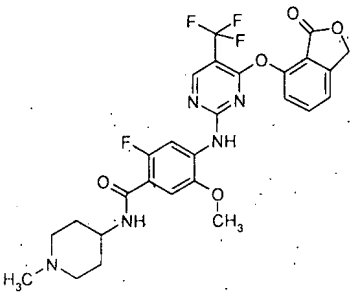
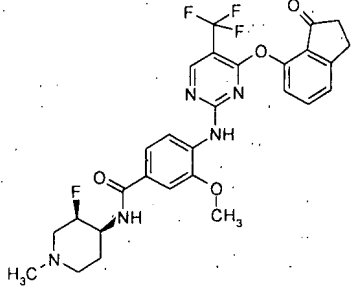
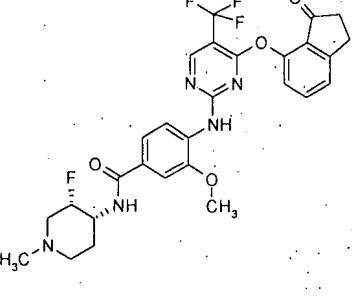
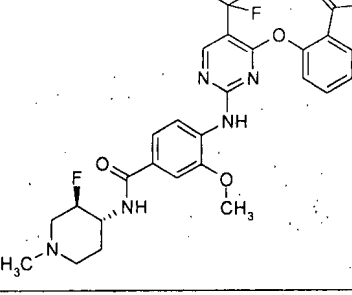


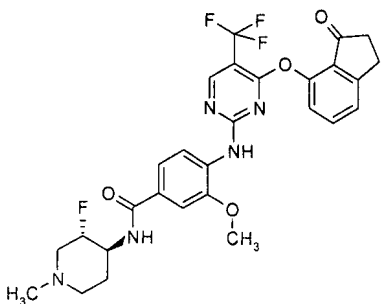
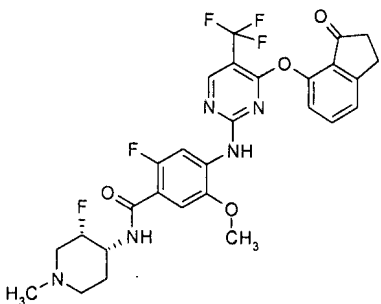
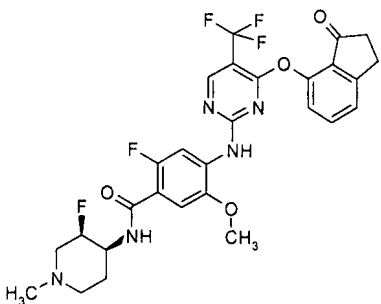
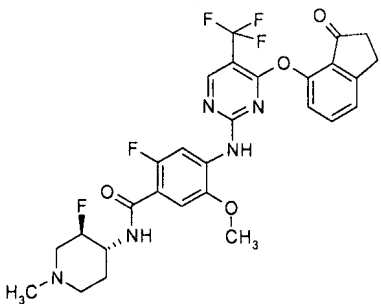
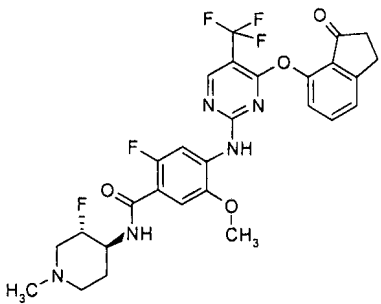
23

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

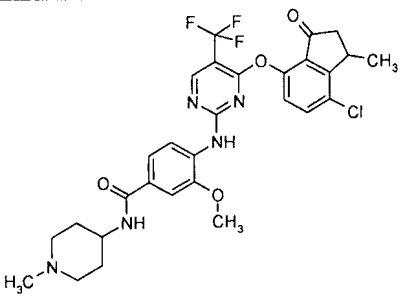
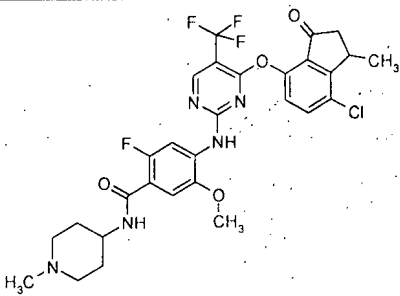
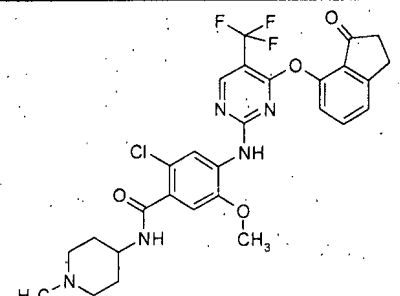
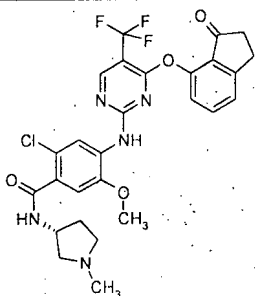
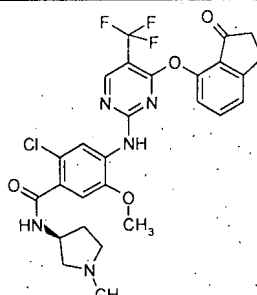
19. Preparaciones farmacéuticas, que contienen como sustancia active uno o más compuestos de formulas generales (1c) o (1d), de acuerdo a una de las Reivindicaciones 1 o 2, o las sales fisiológicamente aceptables del mismo, opcionalmente en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

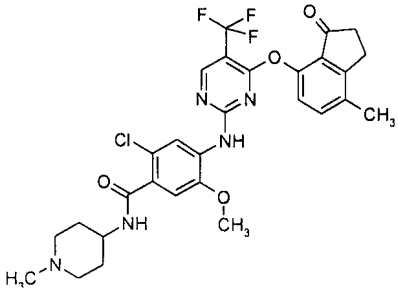
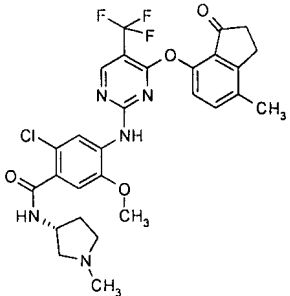
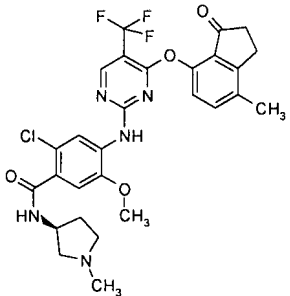
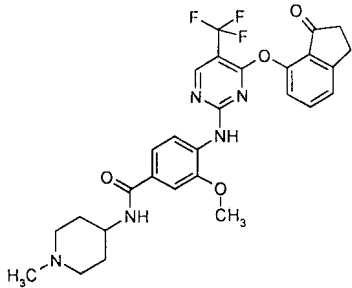
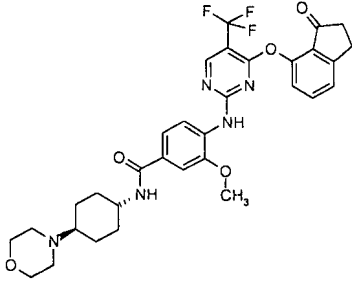
29

N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
3		1,90	558	3
4		1,96	576	4
5		1,94	574	2
6		1,94	574	3
7		1,97	574	5

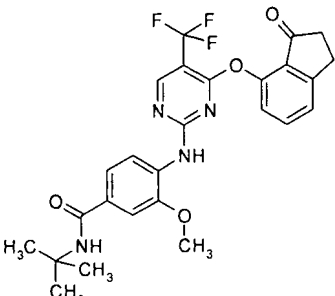
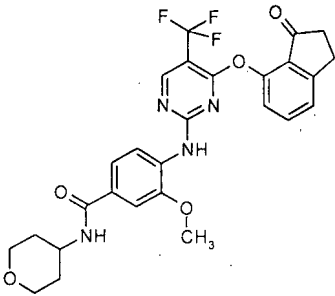
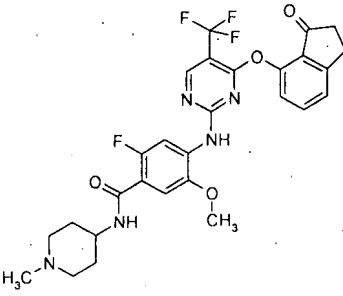
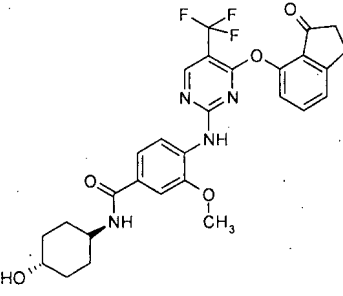
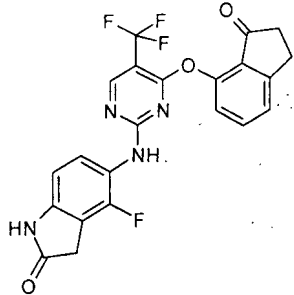
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
8		1,96	574	3
9		2,03	592	4
10		2,03	592	5
11		2,04	592	7
12		2,04	592	9

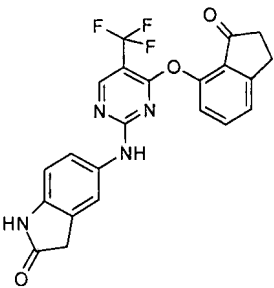
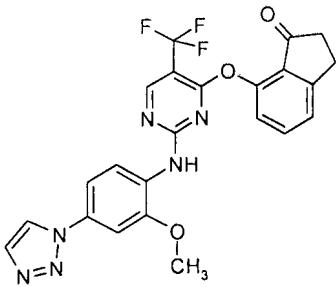
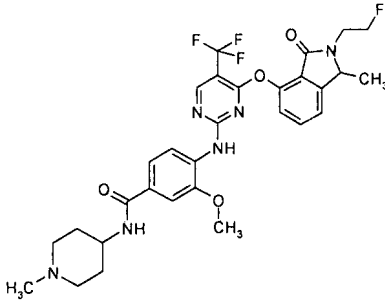
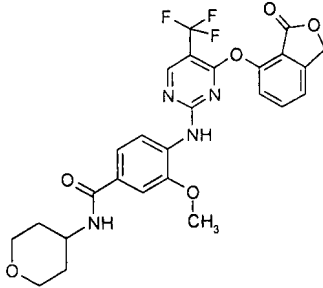
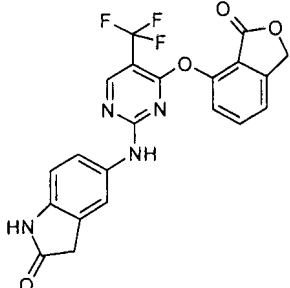
25

N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
13		2,12	604	10
14		2,20	622	16
15		1,99	590	3
16		2,08	576	4
17		2,02	576	5

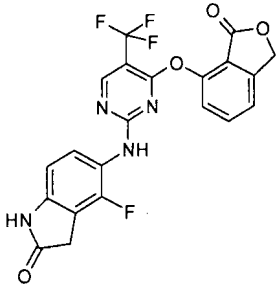
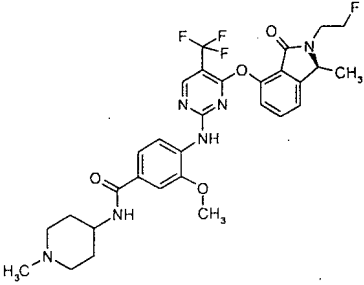
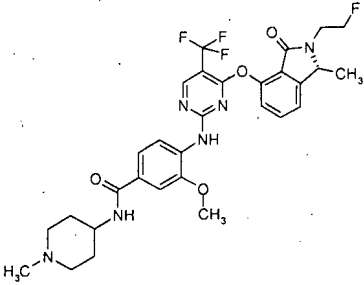
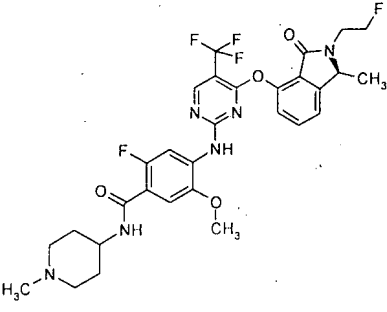
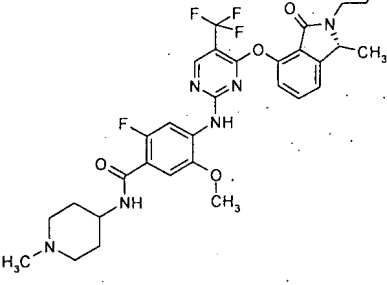
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
18		2,04	604	5
19		2,07	590	6
20		2,05	590	15
21		1,79	556	2
22		2,02	626	5

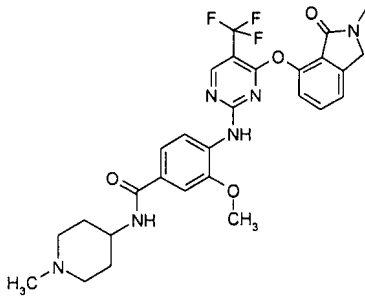
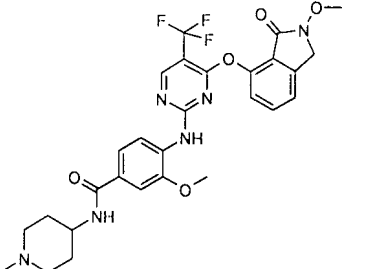
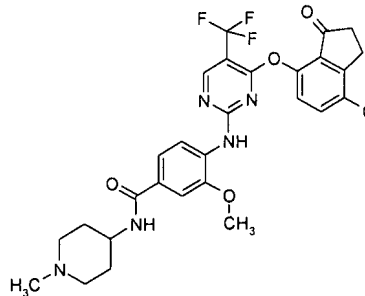
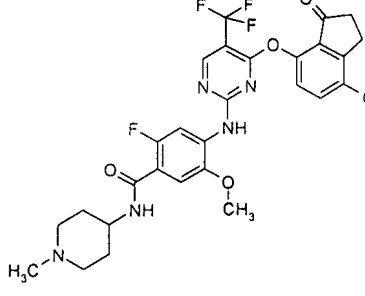
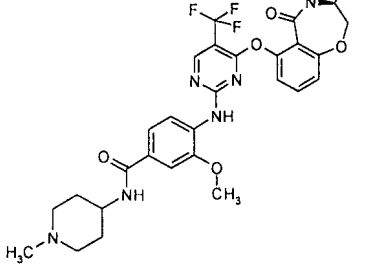
26

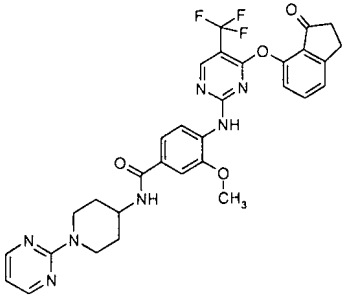
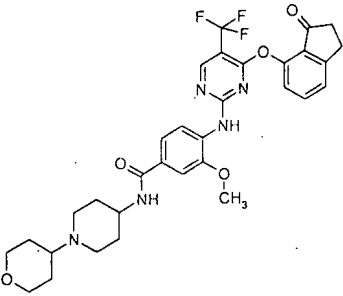
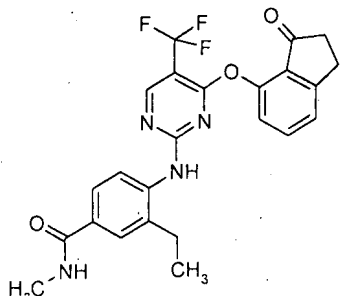
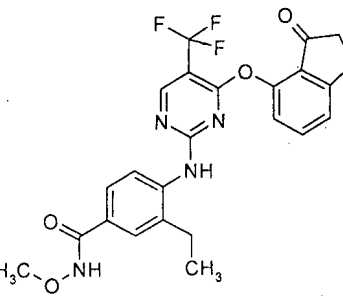
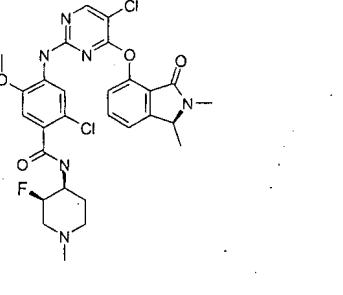
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
23		2,19	515	10
24		1,96	543	7
25		2,04	574	4
26		1,90	555	5
27		1,75	459	9

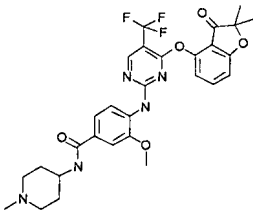
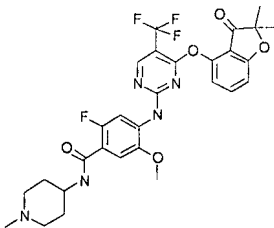
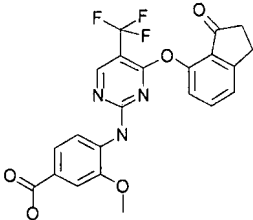
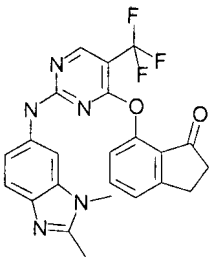
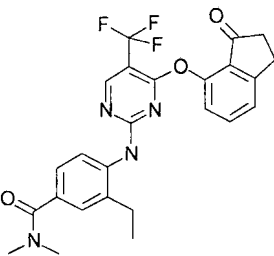
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
28		1,73	441	11
29		2,00	483	12
30		1,88	617	3
31		1,85	545	3
32		1,67	443	4

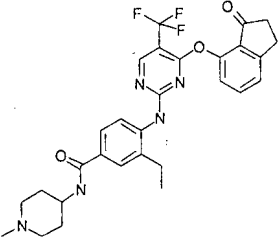
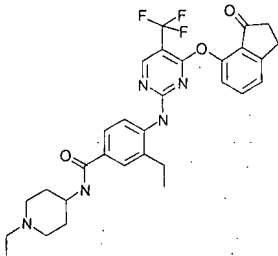
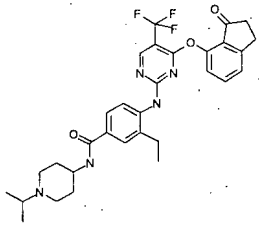
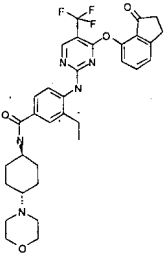
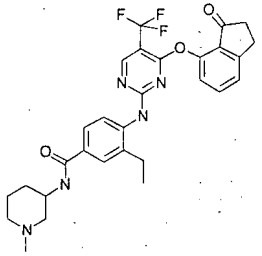
C7

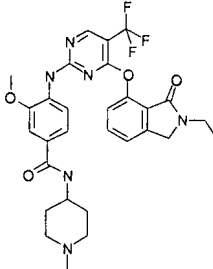
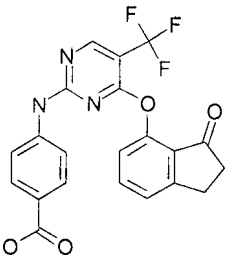
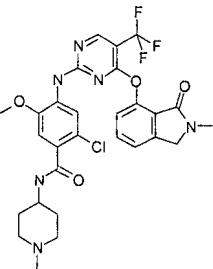
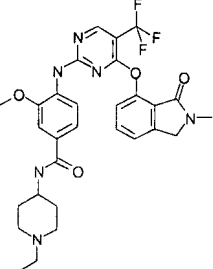
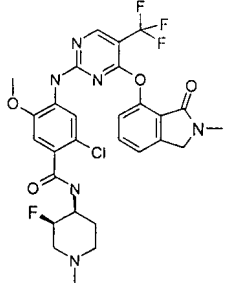
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
33		1,63	461	10
34		1,96	617	2
35		1,95	617	2
36		2,02	635	4
37		2,06	635	4

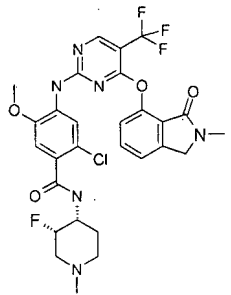
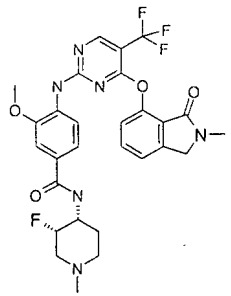
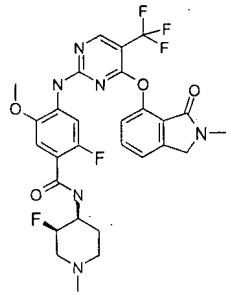
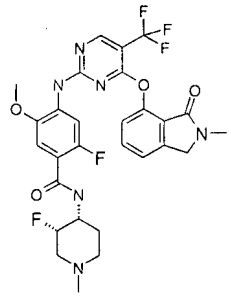
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
38		1,89	571	1
39		1,83	587	2
40		2,09	570	2
41		2,17	588	3
42		1,91	615	309

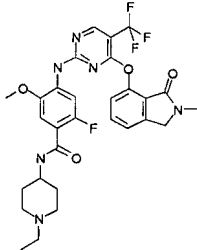
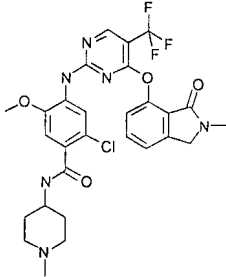
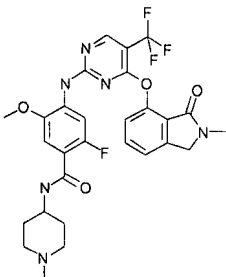
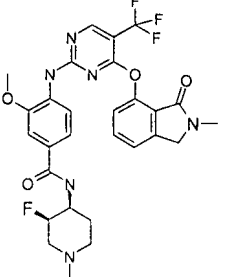
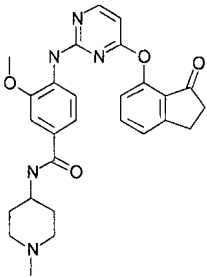
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
43		2,06	620	12
44		1,94	626	4
45		1,83	471	9
46		1,65	487	11
47		1,79	603	1

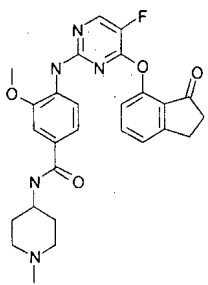
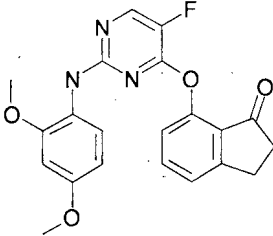
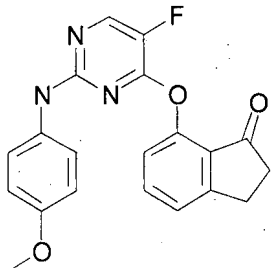
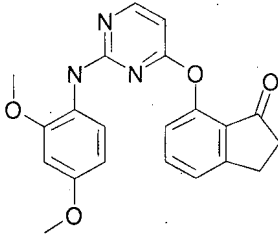
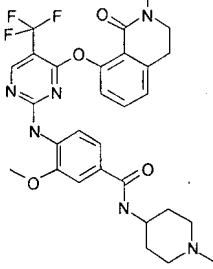
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
48		2,05	586	5
49		2,11	604	7
50		1,18	460	5
51		1,73	454	11
52		1,90	485	51

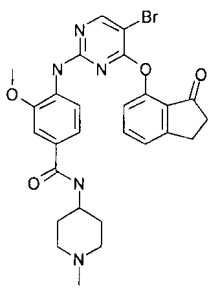
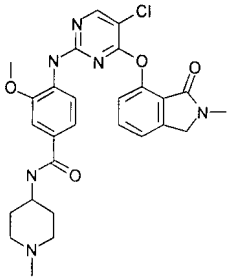
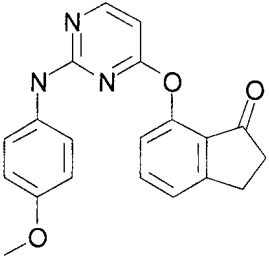
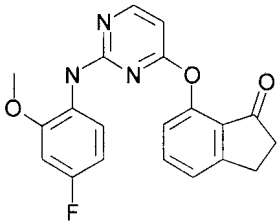
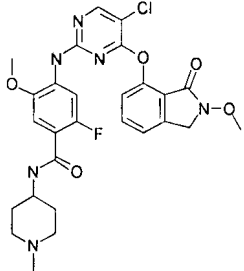
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
53		1,90	554	9
54		1,98	568	10
55		2,08	582	8
56		1,93	624	17
57		1,96	554	9

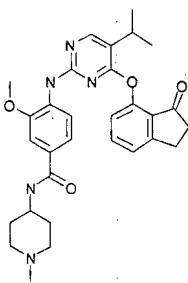
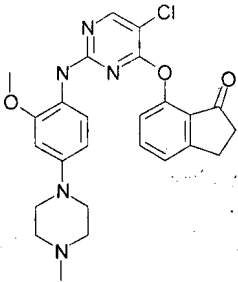
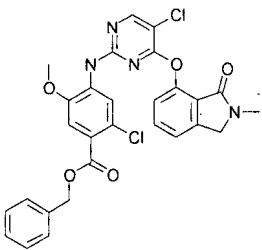
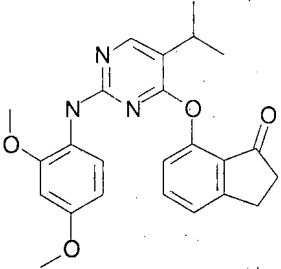
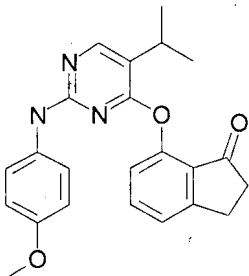
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
58		1,79	585	5
59		1.10	430	26
60		1,90	619	2
61		1,86	623	2
62		1,81	623	2

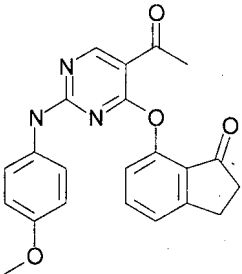
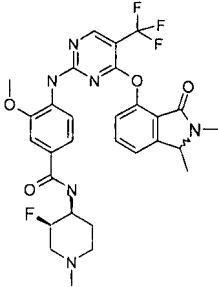
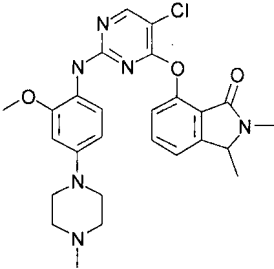
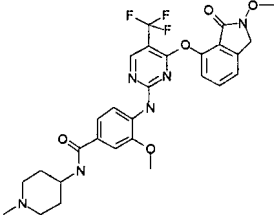
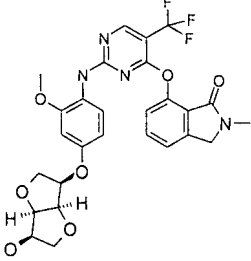
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
63		1,81	623	4
64		1,75	589	1
65		1,84	607	1
66		1,84	607	2

N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
67		1,67	385	2
68		1,84	605	1
69		1,87	589	1
70		1,76	589	1
71		0,26	488	75

N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
72		1,73	506	26
73		1,99	396	60
74		1,81	366	196
75		1,79	378	400
76		1,82	585	2

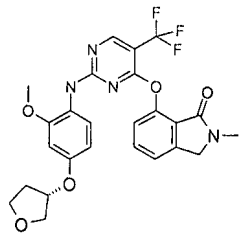
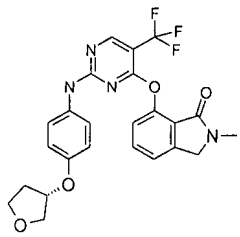
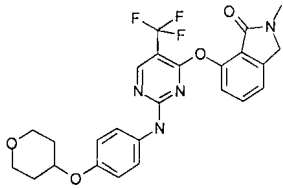
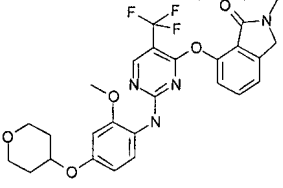
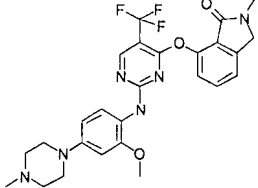
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
77		1,84	566	2
78		1,73	537	1
79		1,71	348	400
80		1,88	366	400
81		1,77	571	1

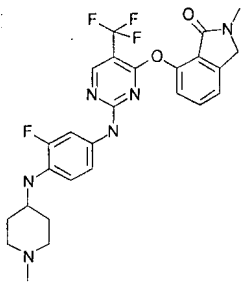
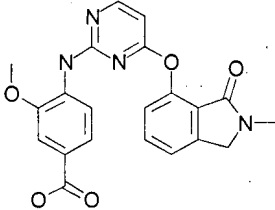
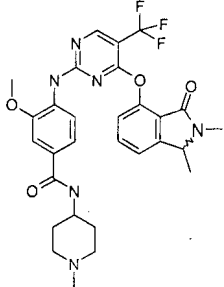
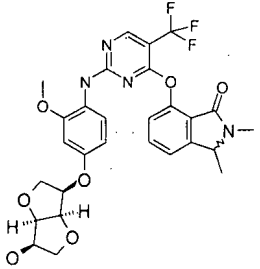
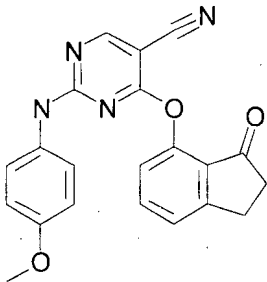
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
82		1,97	530	3
83		1,89	480	2
84		2,28	565	53
85		2,15	420	29
86		2,06	390	34

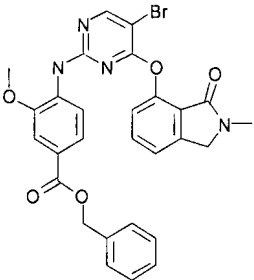
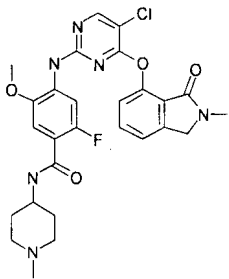
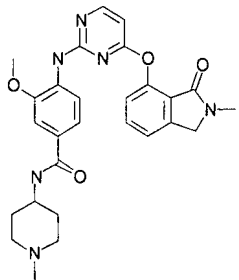
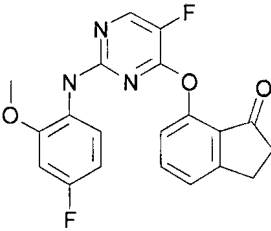
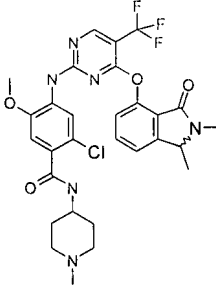
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
87		1,75	390	227
88		1,73	569	1
89		1,89	509	1
90		1,84	587	2
91		1,65	545	3

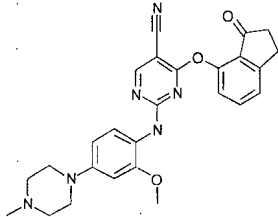
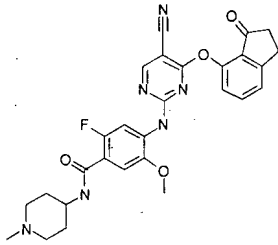
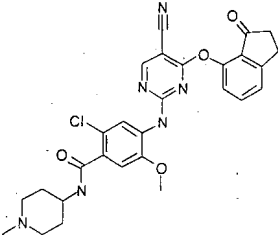
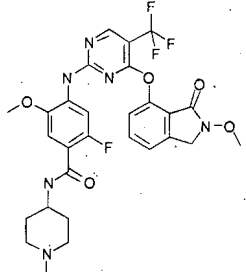
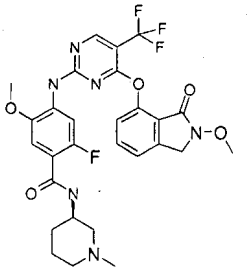


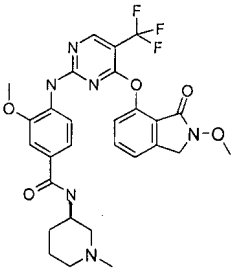
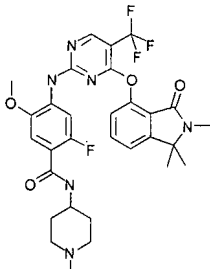
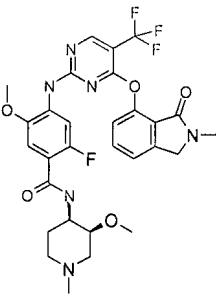
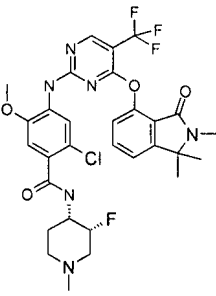
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
92		1,82	571	1
93		2,05	443	1
94		2,12	514	1
95		1,73	446	400
96		1,80	464	29

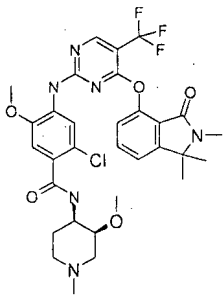
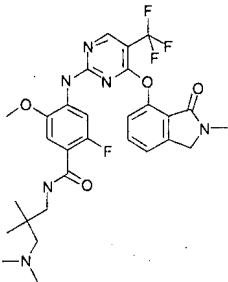
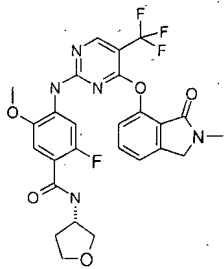
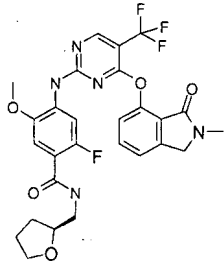
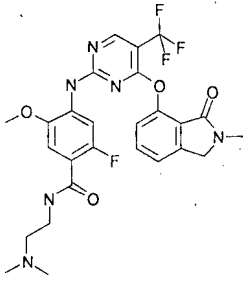
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
97		2,01	517	4
98		1,85	487	14
99		1,87	501	36
100		1,94	531	11
101		1,87	529	1

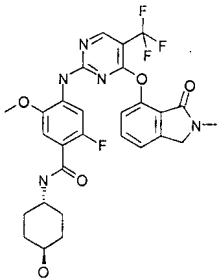
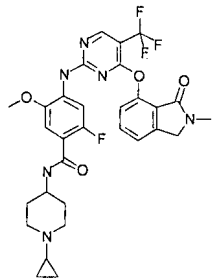
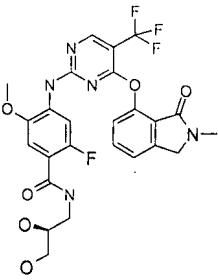
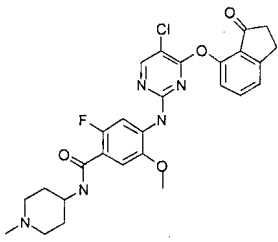
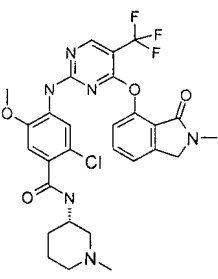
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
102		1,88	531	2
103		1.00	407	400
104		1,87	585	1
105		1,76	589	1
106		1,75	373	35

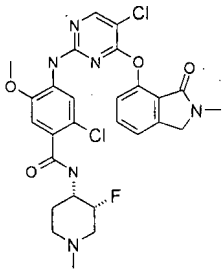
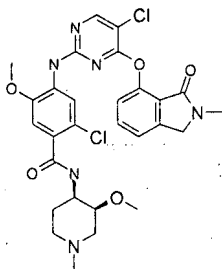
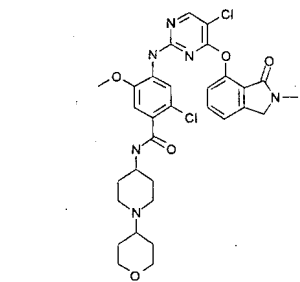
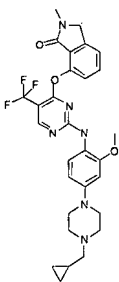
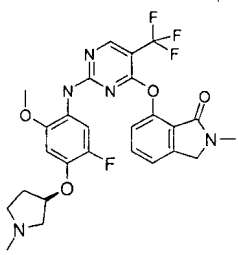
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
107		2,23	575	400
108		1,78	555	2
109		1,51	503	16
110		1,97	384	72
111		1,84	589	1

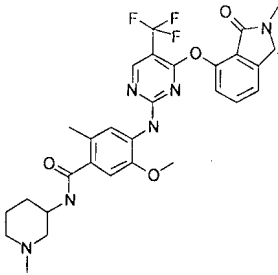
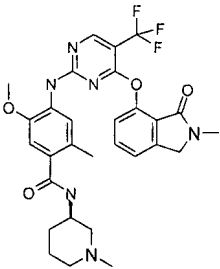
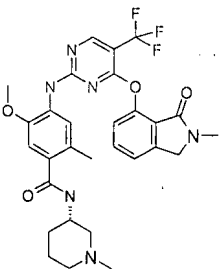
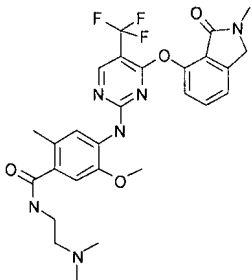
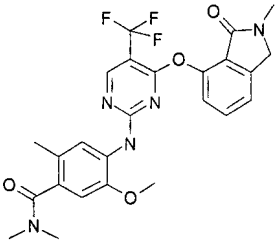
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
112		1,75	471	1
113		1,85	531	2
114		1,80	547	1
115		1,97	605	1
116		1,97	605	1

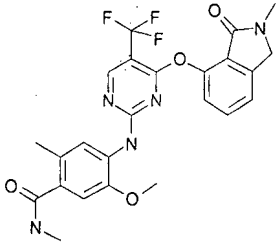
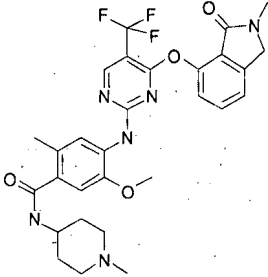
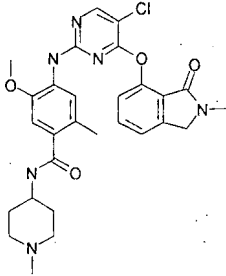
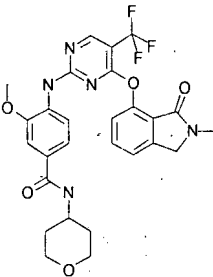
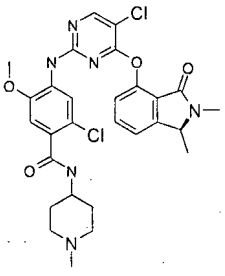
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
117		1,87	587	1
118		2,03	617	1
119		1,86	619	1
120		1,83	617	1

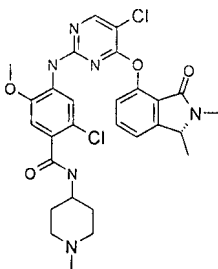
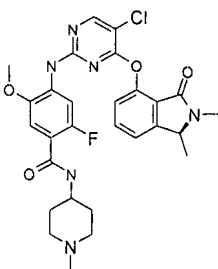
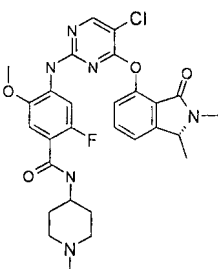
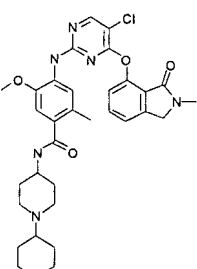
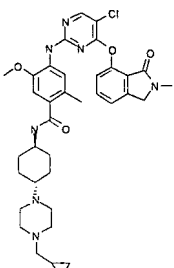
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
121		1,86	629	1
122		2,19	605	2
123		1,80	562	3
124		1,90	576	6
125		1,84	563	1

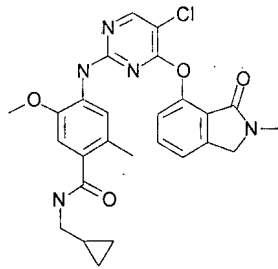
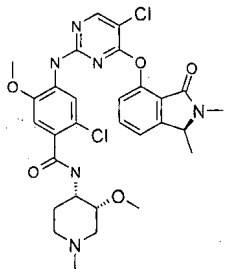
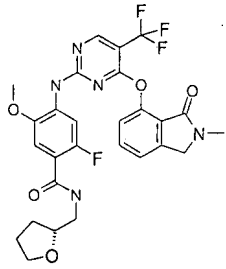
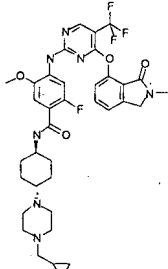
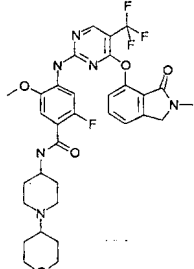
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
126		1,78	590	2
127		2,00	615	2
128		1,61	566	1
129		1,99	540	2
130		1,88	571	1

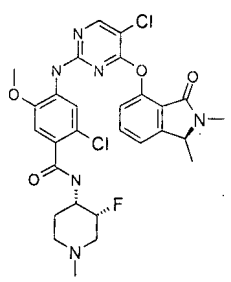
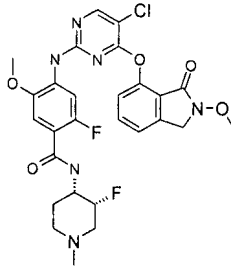
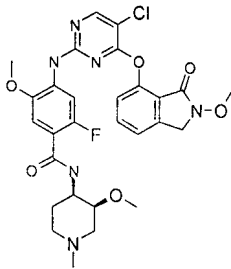
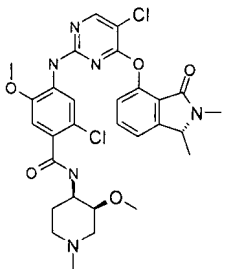
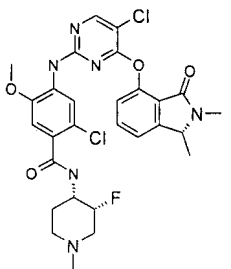
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
131		1,73	589	1
132		1,74	601	1
133		1,73	641	1
134		2,04	569	2
135		1,98	548	28

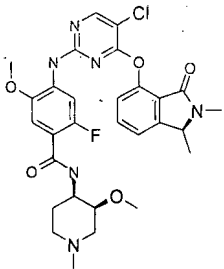
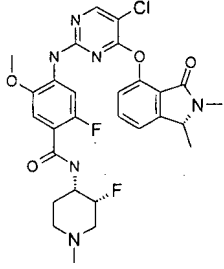
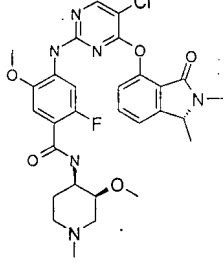
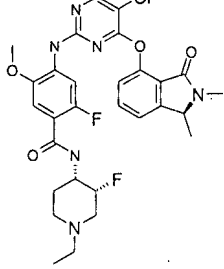
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
136		1,86	585	1
137		1,86	585	1
138		1,86	585	1
139		1,79	559	1
140		1,80	516	3

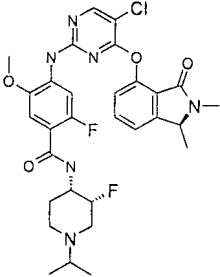
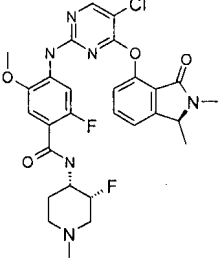
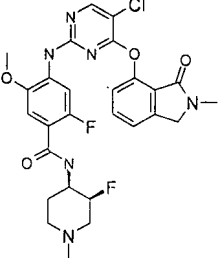
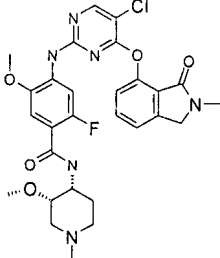
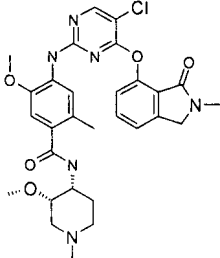
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
141		1,72	502	1
142		1,77	585	1
143		1,68	551	1
144		1,79	558	3
145		1,78	585	1

N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
146		1,79	585	1
147		1,81	569	1
148		1,81	569	1
149		1,71	621	1
150		1,89	674	2

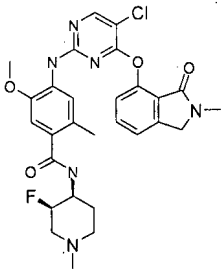
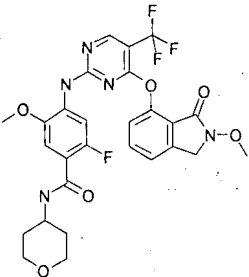
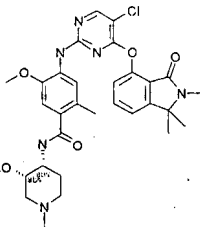
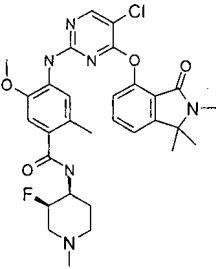
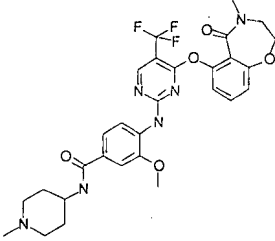
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
151		1,82	508	2
152		1,82	615	1
153		1,90	576	5
154		2,02	712	3
155		1,85	659	2

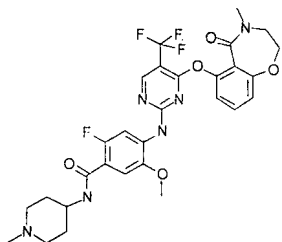
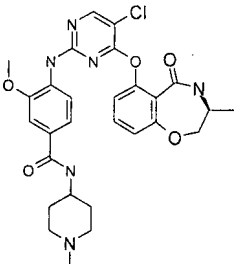
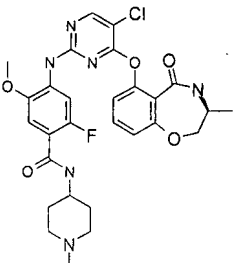
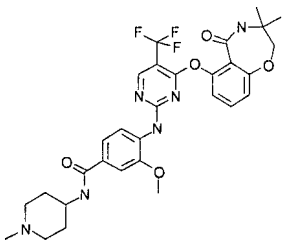
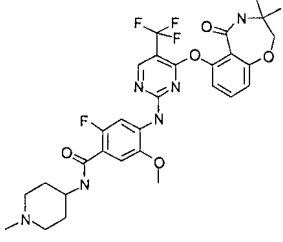
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
156		1,79	603	1
157		1,75	589	1
158		1,78	601	1
159		1,82	615	1
160		1,79	603	1

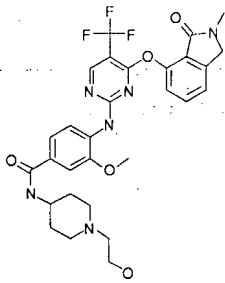
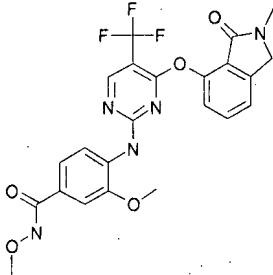
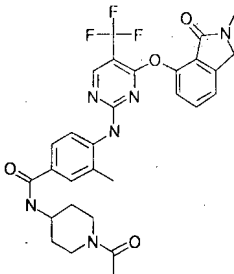
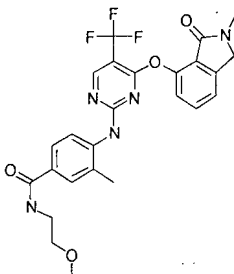
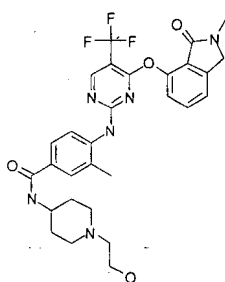
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
161		1,84	599	1
162		1,82	587	1
163		1,84	599	1
164		1,91	601	1

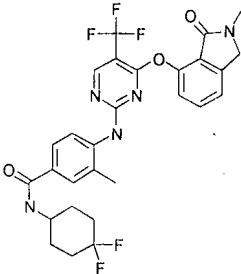
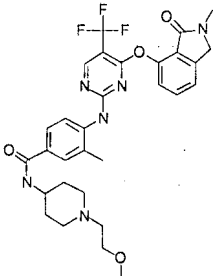
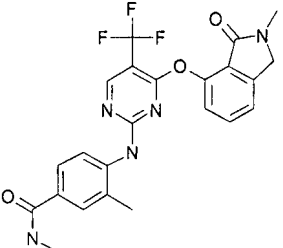
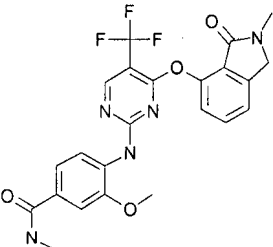
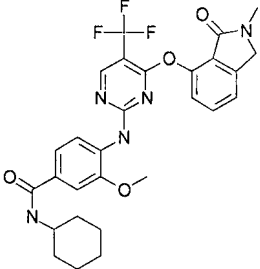
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
165		2,07	615	2
166		1,81	587	1
167		1.74	573	2
168		1,77	585	1
169		1,70	581	1

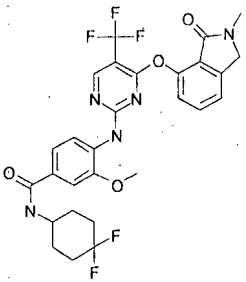
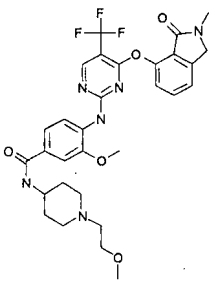
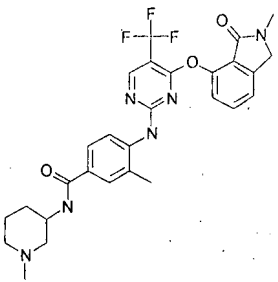
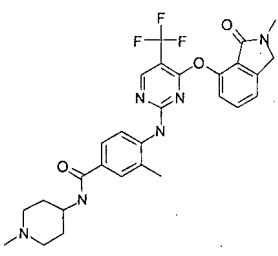
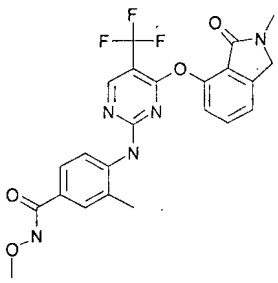
47

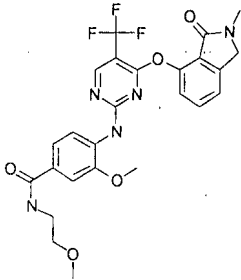
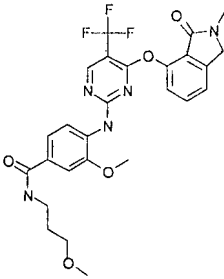
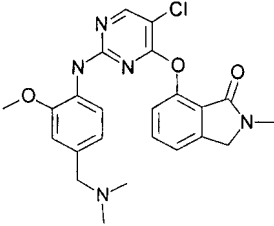
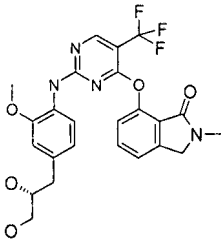
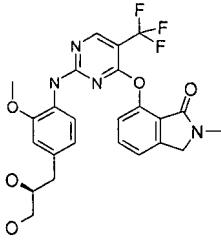
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
170		1,67	569	1
171		1,81	592	4
172	Chiral 	1,77	609	1
173		1,74	597	1
174		1,76	601	9

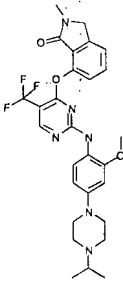
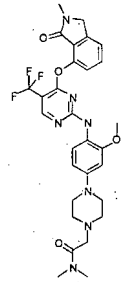
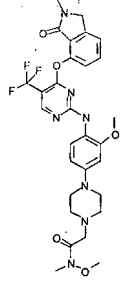
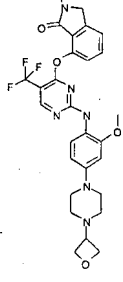
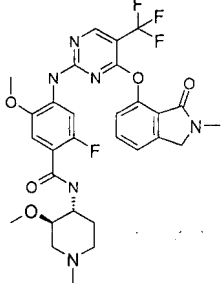
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
175		1,87	619	10
176		1.74	601	102
177		1,82	619	92
178		2,08	615	400
179		2,16	633	400

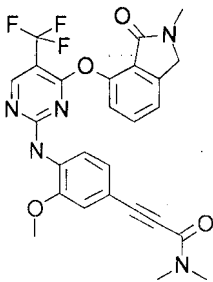
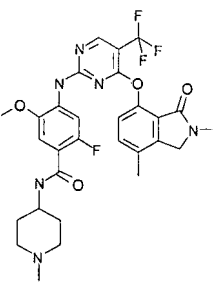
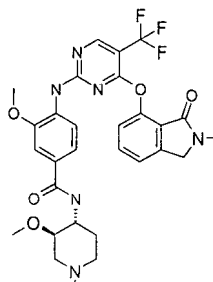
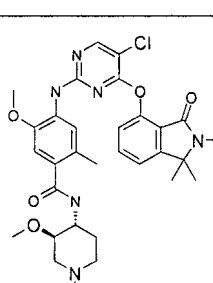
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
180		1,64	601	1
181		1,40	504	1
182		1,67	583	3
183		1,68	516	2
184		1,62	585	1

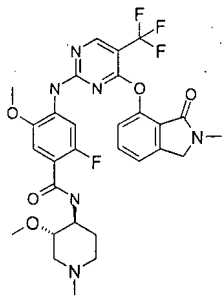
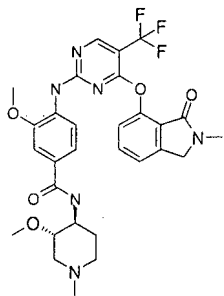
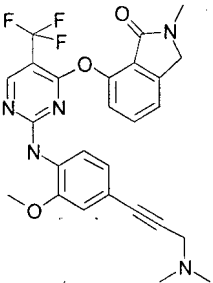
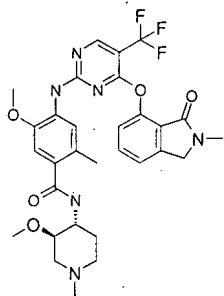
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
185		1,94	576	6
186		1,75	599	1
187		1,64	472	2
188		1.03	475	2
189		2,04	556	11

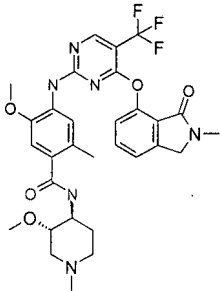
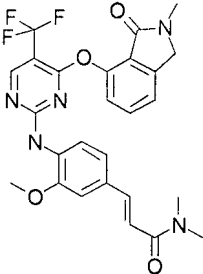
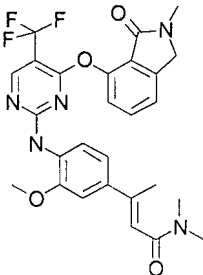
N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
190		1,96	592	8
191		1,77	615	1
192		1,80	555	1
193		1,72	555	1
194		585	1,82	3

N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
195		1,70	532	1
196		1,75	546	3
197		1,81	454	2
198		1,54	491	1
199		1,55	491	1

N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
200		2,02	357	1
201		1,77	600	1
202		1,82	616	2
203		1,76	571	2
204		1,95	619	2

N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
205		1,91	526	4
206		1,88	603	2
207		1,70	601	1
208		1,75	609	1

N.º	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
209		1,76	619	1
210		1,68	601	1
211		1,98	512	1
212		1,72	615	1

N.º	Estructura	t _{Ret.} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
213		1.74	615	1
214		1,82	528	4
215		1,86	542	3