

COMPUESTOS DE QUINOLINA COMO INHIBIDORES DE QUINASAS TAM Y MET

ANTECEDENTES

[0001] En la presente, se proporcionan inhibidores nuevos de quinasas TAM y MET, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, procesos para llevar a cabo los compuestos, y el uso de los compuestos en el tratamiento. Más en particular, en la presente se proporcionan compuestos de quinolina útiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades que se pueden tratar con un inhibidor de quinasa TAM o un inhibidor de quinasa MET.

[0002] Las tirosina quinasas receptoras (RTK) son proteínas de superficie celular que transmiten señales del entorno extracelular al citoplasma celular y el núcleo para regular eventos celulares tales como supervivencia, crecimiento, proliferación, diferenciación, adhesión y migración.

[0003] La subfamilia TAM consiste en tres RTK que incluyen TYRO3, AXL y Mer (Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785; Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83). Las quinasas TAM se caracterizan por un dominio extracelular de fijación al ligando que consiste en dos dominios tipo inmunoglobulina y dos dominios tipo III de fibronectina. Se identificaron dos ligandos, específico de detención del crecimiento 6 (GAS6) y proteína S (PROS1), para quinasas TAM. GAS6 se puede fijar a y activar las tres quinasas TAM, mientras que PROS1 es un ligando para Mer y TYRO3 (Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785).

[0004] AXL (también conocido como UFO, ARK, JTK11 y TYRO7) se identificó originalmente como un gen de transformación de ADN de pacientes con leucemia mielógena crónica (O'Bryan et al., 1991, Mol Cell Biol 11, 5016-5031; Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785; Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83). GAS6 se fija a AXL e induce la posterior autofosforilación y activación de tirosina quinasa AXL. El AXL activa varias vías de señalización corriente abajo que incluyen PI3K-Akt, Raf-MAPK, PLC-PKC (Feneyrolles et al., 2014, Molecular Cancer Therapeutics 13, 2141-2148; Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83).

[0005] MER (también conocido como MERTK, EYK, RYK, RP38, NYK y TYRO 12) se identificó originalmente como una fosfoproteína de una genoteca de expresión de linfoblastoides (Graham et al., 1995, Oncogene 10, 2349-2359; Graham et al., 2014,

Nature Reviews Cancer 14, 769-785; Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83). Tanto GAS6 como PROS1 se pueden fijar a Mer e inducir la fosforilación y activación de quinasa Mer (Lew et al., 2014). Al igual que AXL, la activación de MER también transmite vías de señalización corriente abajo que incluyen PI3K-Akt y Raf-MAPK (Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83).

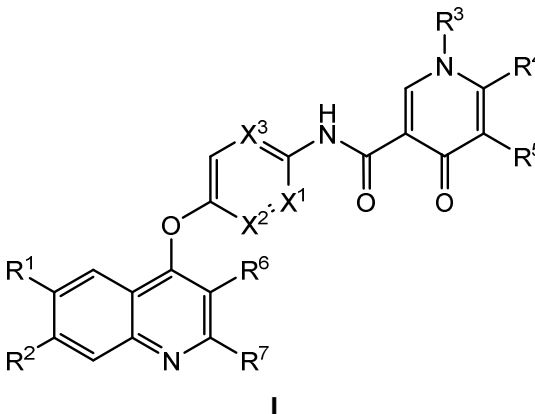
[0006] TYRO3 (también conocido como DTK, SKY, RSE, BRT, TIF, ETK2) se identificó originalmente mediante un estudio de clonación a base de PCR (Lai et al., Neuron 6, 691-70, 1991; Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785; Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83). Ambos ligandos, GAS6 y PROS1, se pueden fijar a y activar TYRO3. Si bien las vías de señalización corriente abajo de la activación de TYRO3 son las menos estudiadas entre las RTK TAM, parece que intervienen tanto las vías PI3K-Akt como Raf-MAPK (Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83). Se descubrió que AXL, MER y TYRO3 se encuentran sobreexpresadas en células cancerosas.

[0007] La familia MET incluye el factor de transición epitelial-mesenquimatoso (c-Met), un receptor de tirosina quinasa de un solo pase que se expresa en la superficie de distintas células epiteliales; su ligando es el factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión (HGF/SF) (Nakamura et al., *Nature* 342: 440-443, 1989). La fijación de HGF a c-Met inicia una serie de señales intracelulares que median la embriogénesis y la cicatrización de heridas en células normales (Organ. Ther. Adv. Med. Oncol. 3(1 Supply): S7-S19, 2011). Sin embargo, en células cancerosas, la activación anómala del eje HGF/c-Met, que se relaciona estrechamente con las mutaciones, sobreexpresión y amplificación del gen c-Met, promueven el desarrollo y la progresión tumoral, por ejemplo, al estimular las vías de señal PI3K/AKT, Ras/MAPK, JAK/STAT, SRC y Wnt/ β -catenina (Zhang et al., *Mol. Cancer* 17:45, 2018; Mizuno et al., *Int. J. Mol. Sci.* 14:888-919, 2013). La activación constitutiva de las vías de señalización dependientes de c-Met antes mencionadas confiere células cancerosas con ventaja de crecimiento competitivo en relación con células normales y aumenta la probabilidad de metástasis, por ejemplo, al permitir el acceso al suministro de sangre y conferir la capacidad para disociarse de los tejidos (Comoglio et al., *Nat. Rev. Drug Discov.*, 7:504-516, 2008; Birchmeier et al., *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 4:915-925, 2003).

[0008] En consecuencia, existe la necesidad en el estado de la técnica de compuestos y métodos de uso de estos para la modulación de quinasas TAM y MET en el tratamiento del cáncer.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

[0009] En la presente, se proporciona un compuesto de la Fórmula I:



[0010] o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

[0011] X¹, X² y X³ son independientemente N o CH, en donde uno o dos de X¹, X² y X³ son N;

[0012] R¹ es hidrógeno o C1-C6 alcoxi;

[0013] R² es hidrógeno, C1-C6 alcoxi, fluoroC1-C6 alcoxi, halógeno o (hetCyc¹)C1-C6 alcoxi-;

[0014] hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;

[0015] R³ es hidrógeno, C1-C7 alquilo, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, hidroxilC1-C6 alquil-, R^aR^bNC(=O)C1-C6 alquil-, (R^cR^dN)C1-C6 alquil-, hetCyc² o (hetCyc²)C1-C6 alquil-;

[0016] R^a y R^b son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o

[0017] R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y que tiene, opcionalmente, un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de O y N;

[0018] R^c y R^d son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[0019] hetCyc² es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;

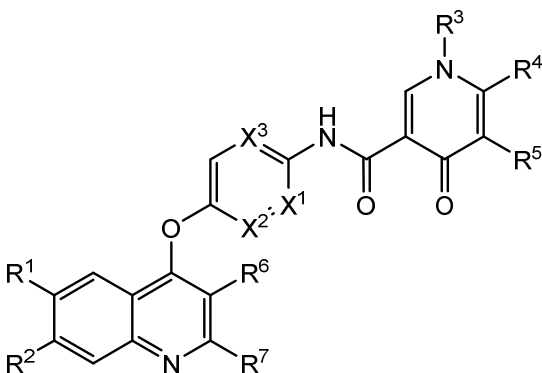
[0020] R⁴ es hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[0021] R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi;

[0022] R⁶ es hidrógeno o CN; y

[0023] R⁷ es hidrógeno o C1-C3 alquilo.

[0024] En la presente, también se proporciona un compuesto de la Fórmula II



II

[0025] o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

[0026] X¹, X² y X³ son independientemente N o CH, en donde uno o dos de X¹, X² y X³ son N;

[0027] R¹ es hidrógeno o C1-C6 alcoxi;

[0028] R² es hidrógeno, C1-C6 alcoxi, fluoroC1-C6 alcoxi, halógeno o (hetCyc¹)C1-C6 alcoxi-;

[0029] hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;

[0030] R³ es hidrógeno, C1-C7 alquilo, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, hidroxilC1-C6 alquil-, R^aR^bNC(=O)C1-C6 alquil- o (R^cR^dN)C1-C6 alquil-;

[0031] R^a y R^b son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o

[0032] R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y que tiene, opcionalmente, un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de O y N;

[0033] R^c y R^d son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo;

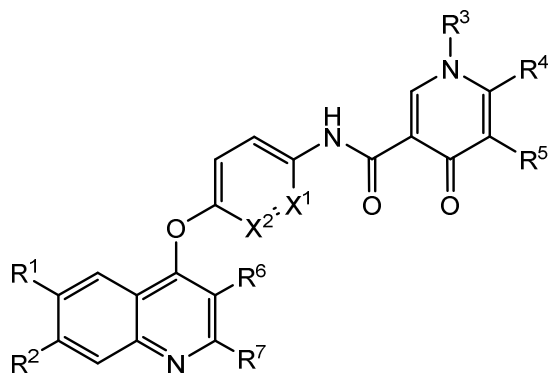
[0034] R⁴ es hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[0035] R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi;

[0036] R⁶ es hidrógeno o CN; y

[0037] R⁷ es hidrógeno o C1-C3 alquilo.

[0038] En la presente, también se proporciona un compuesto de la Fórmula III



III

[0039] o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

[0040] X¹ es N y X² es CH, o X¹ es CH y X² es N;

[0041] R¹ es hidrógeno o C1-C6 alcoxi;

[0042] R² es hidrógeno, C1-C6 alcoxi, fluoroC1-C6 alcoxi, halógeno o (hetCyc¹)C1-C6 alcoxi-;

[0043] hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;

[0044] R³ es C1-C7 alquilo;

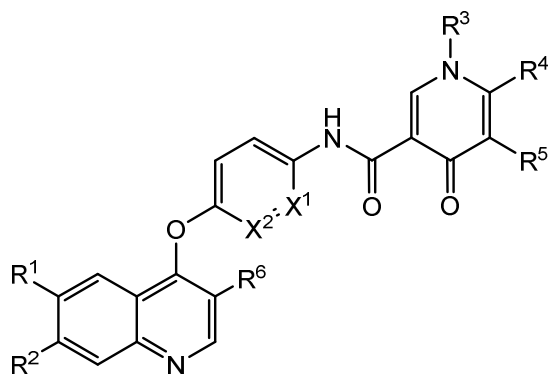
[0045] R⁴ es hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[0046] R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi;

[0047] R⁶ es hidrógeno o CN; y

[0048] R⁷ es hidrógeno o C1-C3 alquilo.

[0049] En la presente, también se proporciona un compuesto de la Fórmula IV



IV

[0050] o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

[0051] X¹ es N y X² es CH, o X¹ es CH y X² es N;

[0052] R¹ es hidrógeno o C1-C6 alcoxi;

[0053] R² es hidrógeno, C1-C6 alcoxi, fluoroC1-C6 alcoxi o halógeno;

[0054] R³ es C1-C6 alquilo;

[0055] R⁴ es hidrógeno o metilo;

[0056] R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi; y

[0057] R⁶ es hidrógeno o CN.

[0058] En la presente, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, mezclado con un diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[0059] En la presente, también se proporciona un método para inhibir la proliferación celular, *in vitro* o *in vivo*, en donde el método comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica de este como se definió en la presente.

[0060] En la presente, también se proporciona un método para tratar el cáncer y/o inhibir la metástasis asociada a un tipo de cáncer en particular en un paciente que necesita dicho tratamiento, en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente.

[0061] En la presente, también se proporciona un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente para usar en el tratamiento.

[0062] En la presente, también se proporciona un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente para usar en el tratamiento del cáncer y/o inhibir la metástasis asociada a un tipo de cáncer particular.

[0063] En la presente, también se proporciona un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para usar en la inhibición de la actividad de quinasa TAM.

[0064] En la presente, también se proporciona un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente, para usar en el

tratamiento de un trastorno o enfermedad asociado a TAM, tal como cáncer. En algunas formas de realización, el cáncer asociado a TAM es un tipo de cáncer que tiene una traslocación cromosómica que deriva en la expresión de una proteína de fusión TMEM87B-MERTK (por ejemplo, aminoácidos 1-55 de TMEM87B y aminoácidos 433-1000 de MERTK) o una proteína de fusión AXL-MBIP.

[0065] En la presente, también se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer y/o la inhibición la metástasis asociada a un tipo de cáncer particular.

[0066] En la presente, también se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad de quinasa TAM.

[0067] En la presente, también se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, como se define en la presente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad asociado a TAM, tal como cáncer.

[0068] En la presente, también se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional. En la presente, también se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional, para usar en el tratamiento. En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y el agente terapéutico adicional se formulan como composiciones o dosis separadas para uso simultáneo, separado o secuencial para usar en el tratamiento, en donde la cantidad del compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y del agente terapéutico adicional en conjunto son terapéuticamente eficaces. En la presente, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende tal combinación. En la presente, también se proporciona un envase o producto comercial que comprende dicha combinación como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial.

[0069] En una forma de realización, el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico (por ejemplo, cualquiera de los agentes antineoplásicos descritos en la

presente). En consecuencia, en la presente se proporciona una combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer (por ejemplo, un tipo de cáncer asociado a TAM) en un paciente que lo necesita, que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, cualquiera de los agente antineoplásicos adicionales descritos en la presente), en donde el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y el agente terapéutico adicional se formulan como composiciones o dosis separadas para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento del cáncer, en donde las cantidades del compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y del agente antineoplásico adicional en conjunto son eficaces en el tratamiento del cáncer.

[0070] Asimismo, en la presente se proporciona una combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer (por ejemplo, un tipo de cáncer asociado a TAM) en un paciente que lo necesita, que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, cualquiera de los agente antineoplásicos adicionales descritos en la presente), en donde el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y el agente terapéutico adicional se formulan como composiciones o dosis separadas para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento del cáncer, en donde las cantidades del compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y del agente antineoplásico adicional en conjunto son eficaces en el tratamiento del cáncer. En la presente, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende tal combinación. En la presente, también se proporciona el uso de tal combinación para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. En la presente, también se proporciona un envase o producto comercial que comprende dicha combinación como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial; y a un método de tratamiento del cáncer en un paciente que lo necesita.

[0071] También se proporcionan métodos para tratar a un individuo con cáncer que incluyen administrar un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, antes, durante o después de la administración de otro agente antineoplásico (por ejemplo, otro agente antineoplásico respecto del que el sujeto desarrolló resistencia anteriormente, por ejemplo, cualquiera

de los agentes antineoplásicos adicionales descritos en la presente).

[0072] En la presente, también se proporcionan métodos para tratar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM que incluyen administrar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0073] En la presente, también se proporcionan métodos para tratar a un paciente que tiene un tipo de cáncer que incluyen (a) identificar que el paciente tiene un tipo de cáncer asociado a TAM, y (b) administrar al paciente en el que se identificó un tipo de cáncer asociado a TAM una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0074] En la presente, también se proporcionan métodos para disminuir el riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM que incluyen administrar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0075] En la presente, también se proporcionan métodos para disminuir el riesgo de desarrollar metástasis o una metástasis adicional en un paciente que tiene un tipo de cáncer que incluyen: (a) identificar que un paciente tiene un tipo de cáncer asociado a TAM, y (b) administrar al paciente en el que se identificó un tipo de cáncer asociado a TAM una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0076] En la presente, también se proporcionan métodos para disminuir la migración

y/o invasión de una célula cancerosa en un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM que incluyen administrar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0077] En la presente, también se proporcionan métodos para disminuir la migración y/o invasión de una célula cancerosa en un paciente que tiene cáncer que incluyen (a) identificar que el paciente tiene un tipo de cáncer asociado a TAM; y (b) administrar al paciente en el que se identificó un tipo de cáncer asociado a TAM una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0078] En la presente, también se proporcionan métodos para seleccionar un tratamiento para un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM que incluyen seleccionar un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM.

[0079] En la presente, también se proporcionan métodos para seleccionar un tratamiento para un paciente que incluyen (a) identificar que el paciente tiene un tipo de cáncer asociado a TAM, y (b) seleccionar un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para el paciente en el que se identificó un tipo de cáncer asociado a TAM.

[0080] En la presente, también se proporcionan métodos para seleccionar un tratamiento para un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer que incluyen (a) administrar un agente antineoplásico adicional al paciente, (b) después de (a), detectar una mayor expresión y/o actividad de una quinasa TAM en una célula cancerosa del paciente, y (c) después de (b), seleccionar un compuesto de

la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para el paciente.

[0081] En la presente, también se proporcionan métodos para tratar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer que incluyen: (a) administrar al paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer una o más dosis de al menos un agente antineoplásico adicional; (b) después de (a), detectar un aumento en la expresión y/o actividad de una quinasa TAM en una célula cancerosa o una célula inmunitaria del sujeto; y (c) después de (b), administrar al paciente un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización de estos métodos, la Etapa (c) además incluye administrar al paciente al menos un agente antineoplásico adicional.

[0082] Asimismo, se proporcionan métodos para tratar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer que incluyen: (a) detectar un aumento en la expresión y/o actividad de una quinasa TAM en una célula cancerosa o una célula inmunitaria de un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer y al que anteriormente se le administró una o más dosis de al menos un agente antineoplásico adicional; y (b) después de (a), administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización de estos métodos, la Etapa (b) además incluye administrar al paciente al menos un agente antineoplásico adicional.

[0083] En la presente, también se proporcionan métodos para tratar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer, al que anteriormente se le administró una o más dosis de al menos un agente antineoplásico adicional y en el que se identificó una célula cancerosa o una célula inmunitaria que tiene mayor expresión y/o actividad de una quinasa TAM que incluyen administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o

IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, al paciente. En algunas formas de realización de estos métodos, la Etapa (b) además incluye administrar al paciente al menos un agente antineoplásico adicional.

[0084] En la presente, también se proporcionan métodos para tratar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer que incluyen: (a) seleccionar un paciente en el que se identificó o diagnosticó una mayor expresión y/o actividad de una quinasa TAM en una célula cancerosa o una célula inmunitaria; y (b) después de (a), administrar al paciente seleccionado una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización de estos métodos, la Etapa (b) además incluye administrar al paciente al menos un agente antineoplásico adicional.

[0085] En la presente, también se proporcionan métodos para tratar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer que incluyen: (a) seleccionar un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer, al que anteriormente se le administró una o más dosis de un agente antineoplásico adicional y en el que se identificó una célula cancerosa o una célula inmunitaria que tiene mayor expresión y/o actividad de una quinasa TAM; y (b) después de (a), administrar al paciente seleccionado una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización de estos métodos, la Etapa (b) además incluye administrar al paciente al menos un agente antineoplásico adicional.

[0086] En la presente, también se proporcionan métodos para tratar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM que incluyen: (a) administrar al paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM una o más dosis de un inhibidor de quinasa TAM; (b) después de (a), detectar resistencia del cáncer asociado a TAM en el paciente al inhibidor de quinasa TAM; y (c) después de (b), administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este

aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización de estos métodos, la Etapa (c) además incluye administrar al paciente al menos un agente antineoplásico adicional.

[0087] En la presente, también se proporcionan métodos para tratar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM que incluyen: (a) detectar resistencia del cáncer asociado a TAM en el paciente a un inhibidor de quinasa TAM que se administró anteriormente al paciente; y (b) después de (a), administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización de estos métodos, la Etapa (b) además incluye administrar al paciente al menos un agente antineoplásico adicional.

[0088] En la presente, también se proporcionan métodos para tratar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM y que, según se determinó, desarrolló resistencia anteriormente a un inhibidor de quinasa TAM que incluye administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Algunas formas de realización de estos métodos además incluyen administrar al paciente al menos un agente antineoplásico adicional.

[0089] En la presente, también se proporcionan métodos para disminuir la tolerancia inmunitaria en un sujeto que lo necesita que incluyen administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente.

[0090] En la presente, también se proporcionan métodos para inhibir la angiogénesis en un sujeto que lo necesita, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente.

[0091] En la presente, también se proporcionan métodos para suprimir la resistencia a

un agente terapéutico en un sujeto que lo necesita que incluyen administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de (i) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o cualquiera de las composiciones farmacéuticas de este descritas en la presente, y (ii) el agente terapéutico, en donde el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un agente quimioterapéutico, un inhibidor de quinasa PI-3, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de HER2/neu, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de ALK, un inhibidor de IGF1R, un inhibidor de VEGFR, un inhibidor de PDGFR, un glucocorticoide, un inhibidor de BRAF, un inhibidor de MEK, un inhibidor de HER4, un inhibidor de MET, un inhibidor de RAF, un inhibidor de Akt, un inhibidor de FTL-3, y un inhibidor de vía de quinasa MAP.

[0092] En la presente, también se proporcionan métodos para tratar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM que incluyen administrar radioterapia antes o después de administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0093] En la presente, también se proporcionan métodos para tratar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM que incluyen administrar cirugía antes o después de administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0094] En la presente, también se proporcionan métodos para inhibir una actividad de quinasa TAM en una célula de mamífero que lo necesita que incluyen poner en contacto la célula de mamífero con un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0095] En la presente, también se proporciona un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0096] En la presente, también se proporciona un compuesto de la Fórmula I, II, III o

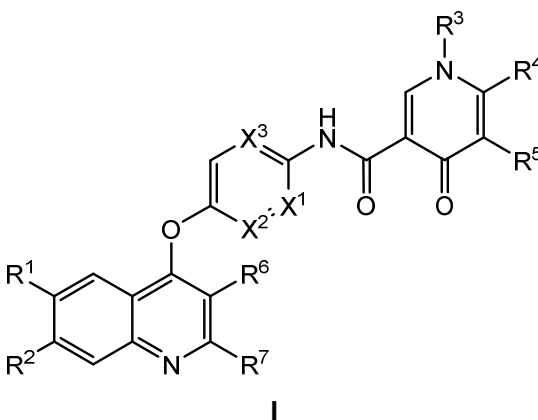
IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, obtenida mediante un proceso para preparar el compuesto como se define en la presente.

[0097] A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente tienen el mismo significado que les otorga habitualmente una persona del oficio de nivel medio a quien pertenece la invención. Los métodos y materiales se describen en la presente para uso en la presente invención; también se pueden usar otros métodos y materiales adecuados conocidos en el estado de la técnica. Los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no limitativos. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes, secuencias, entradas en bases de datos, y otras referencias mencionadas en la presente se incorporan en su totalidad por referencia. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluso las definiciones.

[0098] Otras características y ventajas de la invención serán evidentes luego de analizar la siguiente descripción detallada y figuras, y las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0099] En la presente, se proporciona un compuesto de la Fórmula I:



[00100] o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

[00101] X^1 , X^2 y X^3 son independientemente N o CH, en donde uno o dos de X^1 , X^2 y X^3 son N;

[00102] R^1 es hidrógeno o C1-C6 alcoxi;

[00103] R^2 es hidrógeno, C1-C6 alcoxi, fluoroC1-C6 alcoxi, halógeno o (hetCyc¹)C1-C6 alcoxi-;

[00104] hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;

[00105] R^3 es hidrógeno, C1-C7 alquilo, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, hidroxiC1-

C6 alquil-, $R^a R^b NC(=O)C1-C6$ alquil-, $(R^c R^d N)C1-C6$ alquil-, hetCyc² o (hetCyc²)C1-C6 alquil-;

[00106] R^a y R^b son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o

[00107] R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y que tiene, opcionalmente, un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de O y N;

[00108] R^c y R^d son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[00109] hetCyc² es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;

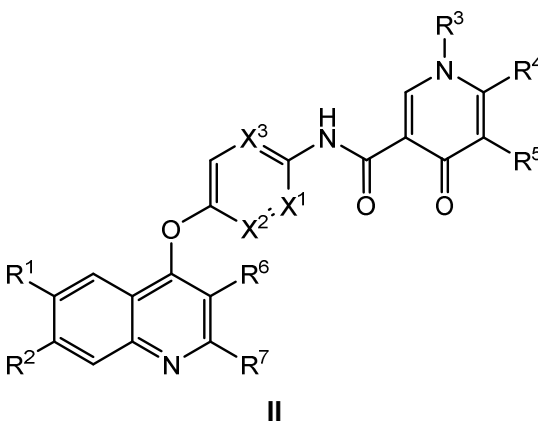
[00110] R^4 es hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[00111] R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi;

[00112] R^6 es hidrógeno o CN; y

[00113] R^7 es hidrógeno o C1-C3 alquilo.

[00114] En la presente, también se proporciona un compuesto de la Fórmula II:



[00115] o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

[00116] X^1 , X^2 y X^3 son independientemente N o CH, en donde uno o dos de X^1 , X^2 y X^3 son N;

[00117] R^1 es hidrógeno o C1-C6 alcoxi;

[00118] R^2 es hidrógeno, C1-C6 alcoxi, fluoroC1-C6 alcoxi, halógeno o (hetCyc¹)C1-C6 alcoxi-;

[00119] hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;

[00120] R^3 es hidrógeno, C1-C7 alquilo, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, hidroxiC1-

C6 alquil-, $R^a R^b NC(=O)C1-C6$ alquil- o $(R^c R^d N)C1-C6$ alquil-;

[00121] R^a y R^b son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o

[00122] R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y que tiene, opcionalmente, un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de O y N;

[00123] R^c y R^d son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo;

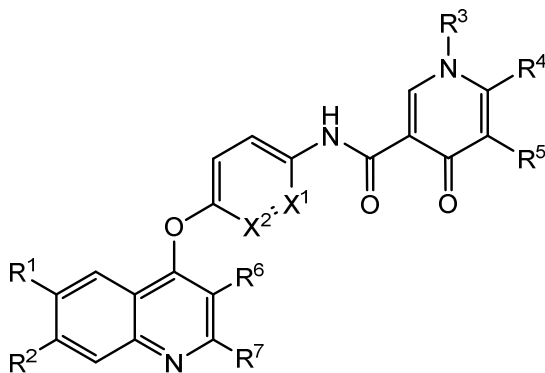
[00124] R^4 es hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[00125] R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi;

[00126] R^6 es hidrógeno o CN; y

[00127] R^7 es hidrógeno o C1-C3 alquilo.

[00128] En la presente, también se proporciona un compuesto de la Fórmula III



III

[00129] o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

[00130] X^1 es N y X^2 es CH, o X^1 es CH y X^2 es N;

[00131] R^1 es hidrógeno o C1-C6 alcoxi;

[00132] R^2 es hidrógeno, C1-C6 alcoxi, fluoroC1-C6 alcoxi, halógeno o (hetCyc¹)C1-C6 alcoxi-;

[00133] hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;

[00134] R^3 es C1-C3 alquilo;

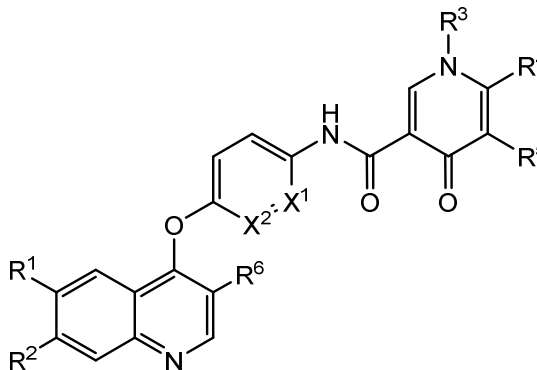
[00135] R^4 es hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[00136] R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi;

[00137] R^6 es hidrógeno o CN; y

[00138] R⁷ es hidrógeno o C1-C3 alquilo.

[00139] En la presente, también se proporciona un compuesto de la Fórmula IV



IV

[00140] o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

[00141] X¹ es N y X² es CH, o X¹ es CH y X² es N;

[00142] R¹ es hidrógeno o C1-C6 alcoxi;

[00143] R² es hidrógeno, C1-C6 alcoxi, fluoroC1-C6 alcoxi o halógeno;

[00144] R³ es C1-C6 alquilo;

[00145] R⁴ es hidrógeno o metilo;

[00146] R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi; y

[00147] R⁶ es hidrógeno o CN.

[00148] Las expresiones "C1-C3 alquilo", "C1-C6 alquilo" y "C1-C7 alquilo" como se usan en la presente se refieren a radicales de hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de 1 a 3, 1 a 6 o 1 a 7 átomos de carbono, respectivamente. Los Ejemplos incluyen, entre otros, metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, 1-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, 2-metilo-2-propilo, pentilo, neopentilo, hexilo y heptan-4-ilo.

[00149] El término "halógeno" significa -F (en la presente denominado "flúor" o "fluoro"), -Cl, -Br y -I.

[00150] La expresión "C1-C6 alcoxi" como se usa en la presente se refiere a un radical alcoxi monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, en donde el radical está en el átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y ter-butoxi.

[00151] La expresión "fluoroC1-C6 alcoxi" como se usa en la presente se refiere a un radical alcoxi monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de 1 a 6

átomos de carbono como se define en la presente, en donde el radical está en el átomo de oxígeno, en donde los 1-6 átomos de hidrógeno se reemplazan por flúor. Un ejemplo es trifluorometoxi.

[00152] La expresión “(C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-”, como se usa en la presente, se refiere a radicales monovalentes saturados de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, en donde uno de los átomos de carbono se sustituye con un grupo C1-C6 alcoxi como se define en la presente. Los ejemplos incluyen metoximetilo (CH_3OCH_2-) y metoxietilo ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$).

[00153] La expresión “hidroxiC1-C6 alquil-”, como se usa en la presente, se refiere a radicales alquilo monovalentes saturados de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, en donde uno de los átomos de carbono se sustituye con un grupo hidroxilo.

[00154] La expresión “ $\text{R}^a\text{R}^b\text{NC}(=\text{O})\text{C1-C6 alquil-}$ ”, como se usa en la presente, se refiere a radicales alquilo monovalentes saturados de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, en donde uno de los átomos de carbono se sustituye con un grupo “ $\text{R}^a\text{R}^b\text{NC}(=\text{O})-$ ”.

[00155] La expresión “ $(\text{R}^c\text{R}^d\text{N})\text{C1-C6 alquil-}$ ”, como se usa en la presente, se refiere a radicales alquilo monovalentes saturados de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, en donde uno de los átomos de carbono se sustituye con un grupo $\text{R}^c\text{R}^d\text{N-}$.

[00156] La expresión “(hetCyc¹)C1-C6 alcoxi-”, como se usa en la presente, se refiere a un radical alcoxi monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono como se define en la presente, en donde uno de los átomos de carbono se sustituye con un grupo hetCyc¹ como se define en la presente.

[00157] La expresión “(hetCyc²)C1-C6 alquil-”, como se usa en la presente, se refiere a un radical alquilo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, en donde uno de los átomos de carbono se sustituye con un grupo hetCyc² como se define en la presente.

[00158] La expresión “compuesto” como se usa en la presente pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, e isótopos de las estructuras representadas. Los compuestos en la presente identificados por nombre o estructura como una forma tautomérica particular incluyen otras formas tautoméricas a menos que se especifique lo contrario.

[00159] En algunas formas de realización de la Fórmula I, X¹ es N, X² es CH y X³ es CH.

- [00160]** En algunas formas de realización de la Fórmula I, X¹ es N, X² es CH y X³ es N.
- [00161]** En algunas formas de realización de la Fórmula I, X¹ es CH, X² es N y X³ es CH.
- [00162]** En algunas formas de realización de la Fórmula I, R¹ es hidrógeno.
- [00163]** En algunas formas de realización de la Fórmula I, R¹ es C1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R¹ es metoxi o etoxi. En algunas de estas formas de realización, R¹ es metoxi. En algunas de estas formas de realización, R¹ es etoxi.
- [00164]** En algunas formas de realización de la Fórmula I, R² es hidrógeno.
- [00165]** En algunas formas de realización de la Fórmula I, R² es C1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R² es metoxi o etoxi. En algunas de estas formas de realización, R² es metoxi. En algunas de estas formas de realización, R² es etoxi.
- [00166]** En algunas formas de realización, R² es fluoroC1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R² es trifluorometoxi.
- [00167]** En algunas formas de realización de la Fórmula I, R² es halógeno. En algunas de estas formas de realización, R² es flúor.
- [00168]** En algunas formas de realización de la Fórmula I, R¹ es hidrógeno y R² es C1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R¹ es hidrógeno y R² es etoxi.
- [00169]** En algunas formas de realización de la Fórmula I, R¹ es hidrógeno y R² es fluoroC1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R¹ es hidrógeno y R² es trifluorometoxi.
- [00170]** En algunas formas de realización de la Fórmula I, R¹ es hidrógeno y R² es halógeno.
- [00171]** En algunas formas de realización de la Fórmula I, R¹ es hidrógeno y R² es (hetCyc¹)C1-C6 alcoxi-. En algunas de estas formas de realización, hetCyc¹ es morfolinilo. En algunas de estas formas de realización, R² es (morfolin-1-il)C1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R² es (morfolin-1-il)propoxi. En algunas de estas formas de realización, R¹ es hidrógeno y R² es (morfolin-1-il)propoxi.
- [00172]** En algunas formas de realización de la Fórmula I, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es hidrógeno. En algunas de estas formas de realización, R¹ es metoxi y R² es hidrógeno. En algunas formas de realización, R¹ es etoxi y R² es hidrógeno.
- [00173]** En algunas de estas formas de realización de la Fórmula I, R¹ es C1-C6

alcoxi y R² es C1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R¹ es metoxi y R² es metoxi.

[00174] En algunas formas de realización de la Fórmula I, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es halógeno. En algunas de estas formas de realización, R¹ es metoxi y R² es halógeno. En algunas de estas formas de realización, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es flúor. En algunas formas de realización, R¹ es metoxi y R² es flúor.

[00175] En algunas formas de realización de la Fórmula I, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es (hetCyc¹)C1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, hetCyc¹ es morfolinilo. En algunas de estas formas de realización, R² es (morfolin-1-il)C1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R² es (morfolin-1-il)propoxi. En algunas de estas formas de realización, R¹ es metoxi y R² es (morfolin-1-il)propoxi.

[00176] En algunas formas de realización de la Fórmula I, R³ es hidrógeno.

[00177] En algunas formas de realización de la Fórmula I, R³ es C1-C7 alquilo. En algunas de estas formas de realización, R³ se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-isobutilo, pentan-3-ilo, hetpan-4-ilo y 1-isopentilo.

[00178] En algunas formas de realización de la Fórmula I, R³ es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-. En una de estas formas de realización, R³ es (2-metoxi)etilo.

[00179] En algunas formas de realización de la Fórmula I, R³ es hidroxilC1-C6 alquil-. En una de estas formas de realización, R³ es 2-hidroxil-2-metilpropilo.

[00180] En algunas formas de realización de la Fórmula I, R³ es R^aR^bNC(=O)C1-C6 alquil-, en donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y, opcionalmente, tiene un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de O y N.

[00181] En algunas formas de realización, cuando R³ es R^aR^bNC(=O)C1-C6 alquil-, R^a y R^b son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo. En algunas de estas formas de realización, R³ es (CH₃)₂NC(=O)CH₂- o CH₃NHC(=O)CH₂-.

[00182] En algunas formas de realización, cuando R³ es R^aR^bNC(=O)C1-C6 alquil-, R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y, opcionalmente, tiene un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de O y N. En algunas de estas formas de realización, R³ se selecciona de:



[00183] En algunas formas de realización de la Fórmula I, R^3 es $(R^cR^dN)C1-C6$ alquil-, en donde R^c y R^d son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo. En una de estas formas de realización, R^3 es dimetilaminopropilo.

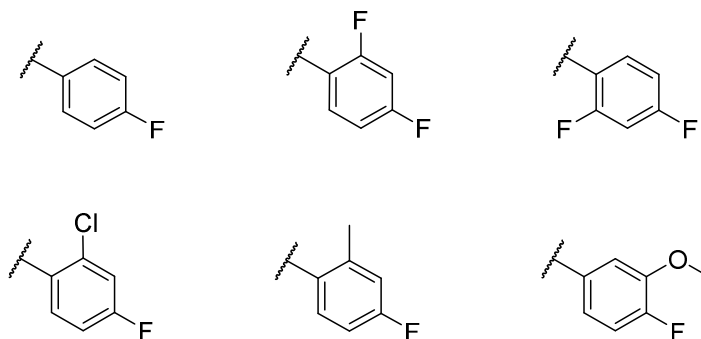
[00184] En algunas formas de realización de la Fórmula I, R^3 es hetCyc². En una de estas formas de realización, R^3 es tetrahidro-2H-piran-4-ilo.

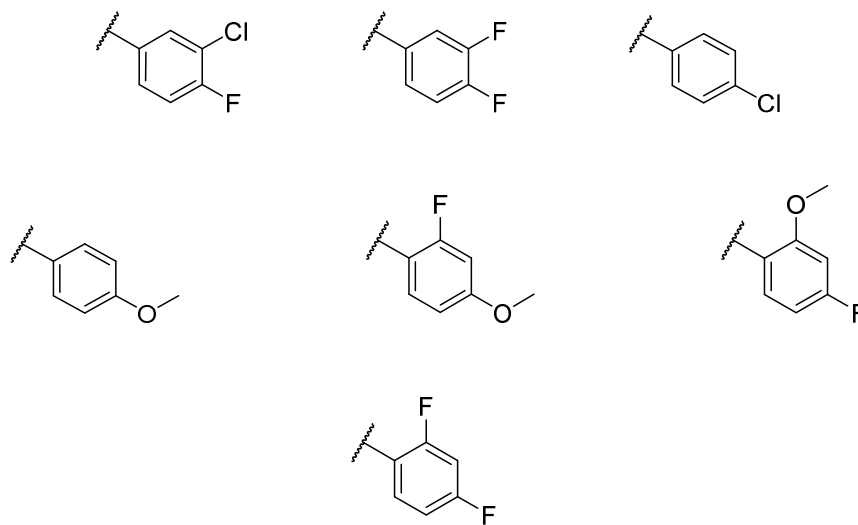
[00185] En algunas formas de realización de la Fórmula I, R^3 es (hetCyc²)C1-C6 alquilo, en donde hetCyc² es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo seleccionados independientemente de N y O. En una de estas formas de realización, R^3 es (tetrahidro-2H-piran-4-il)metil-.

[00186] En algunas formas de realización de la Fórmula I, R^4 es hidrógeno.

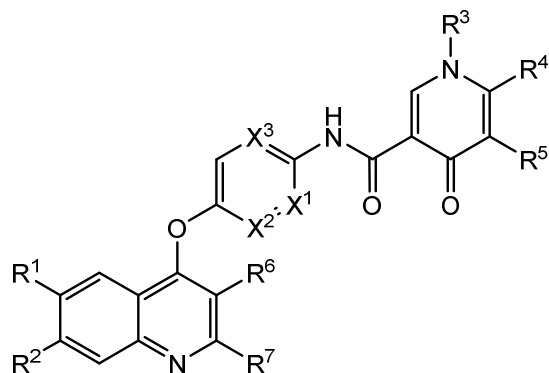
[00187] En algunas formas de realización de la Fórmula I, R^4 es C1-C6 alquilo. En algunas de estas formas de realización, R^4 es metilo o isopropilo.

[00188] En algunas formas de realización de la Fórmula I, R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R^5 es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas de estas formas de realización, R^5 es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas de estas formas de realización, R^5 es fenilo sustituido con flúor. En algunas de estas formas de realización, R^5 se selecciona de los siguientes:





- [00189]** En algunas formas de realización de la Fórmula I, R⁶ es hidrógeno.
- [00190]** En algunas formas de realización de la Fórmula I, R⁶ es CN.
- [00191]** En algunas formas de realización de la Fórmula I, R⁷ es hidrógeno.
- [00192]** En algunas formas de realización de la Fórmula I, R⁷ es C1-C3 alquilo. En algunas de estas formas de realización, R⁷ es metilo.
- [00193]** En algunas formas de realización de la Fórmula I, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno.
- [00194]** En algunas formas de realización de la Fórmula I, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es C1-C3 alquilo. En algunas de estas formas de realización, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es metilo.
- [00195]** En algunas formas de realización de la Fórmula I, R⁶ es CN y R⁷ es hidrógeno.
- [00196]** En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula I se selecciona de un compuesto de los Ejemplos 1-58 y sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico.
- [00197]** **Fórmula I-A**
- [00198]** En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I tiene la Fórmula I-A



I-A

[00199] o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

[00200] X^1 , X^2 y X^3 son independientemente N o CH, en donde uno o dos de X^1 , X^2 y X^3 son N;

[00201] R^1 es hidrógeno o C1-C6 alcoxi;

[00202] R^2 es C1-C6 alcoxi o fluoroC1-C6 alcoxi;

[00203] R^3 es hidrógeno, C1-C7 alquilo, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, hidroxiC1-C6 alquil-, $R^a R^b NC(=O)C1-C6$ alquil-, $(R^c R^d N)C1-C6$ alquil-, hetCyc² o (hetCyc²)C1-C6 alquilo;

[00204] R^a y R^b son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o

[00205] R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y que tiene, opcionalmente, un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de O y N;

[00206] R^c y R^d son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[00207] hetCyc² es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;

[00208] R^4 es hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[00209] R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi;

[00210] R^6 es hidrógeno o CN; y

[00211] R^7 es hidrógeno o C1-C3 alquilo.

[00212] En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, X^1 es N, X^2 es CH y X^3 es CH.

[00213] En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, X^1 es N, X^2 es CH y X^3 es N.

- [00214]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, X¹ es CH, X² es N y X³ es CH.
- [00215]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R¹ es hidrógeno.
- [00216]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R¹ es C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R¹ es metoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R¹ es etoxi.
- [00217]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R² es C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R² es metoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R² es etoxi.
- [00218]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R¹ es metoxi y R² es metoxi.
- [00219]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R³ es hidrógeno.
- [00220]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R³ es C1-C7 alquilo. En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R³ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-isobutilo, pentan-3-ilo, heptan-4-ilo, o 1-isopentilo.
- [00221]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R³ es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-.
- [00222]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R³ es hidroxyc1-c6 alquil-.
- [00223]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R³ es R^aR^bNC(=O)C1-C6 alquil-, en donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y, opcionalmente, tiene un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de O y N.
- [00224]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R³ es R^aR^bNC(=O)C1-C6 alquil-, en donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo.
- [00225]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R³ es R^aR^bNC(=O)C1-C6 alquil-, en donde R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y, opcionalmente, tiene un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de O y N.
- [00226]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R³ es (R^cR^dN)C1-

C6 alquil-, en donde R^c y R^d son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo.

[00227] En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R³ es hetCyc².

[00228] En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R³ es (hetCyc²)C1-C6 alquilo.

[00229] En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R⁴ es hidrógeno.

[00230] En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R⁴ es C1-C6 alquilo. En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R⁴ es metilo o isopropilo.

[00231] En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas de estas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con flúor.

[00232] En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R⁶ es hidrógeno.

[00233] En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R⁶ es CN.

[00234] En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R⁷ es hidrógeno.

[00235] En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R⁷ es C1-C3 alquilo. En algunas formas de realización, R⁷ es metilo.

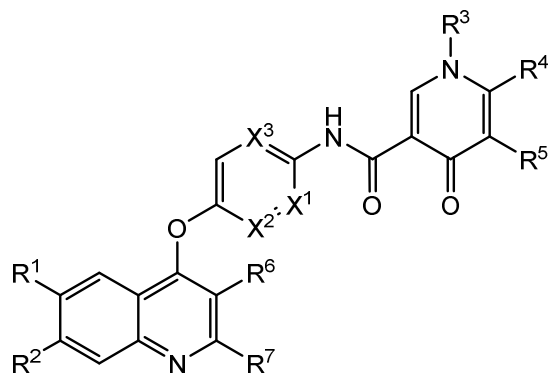
[00236] En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno.

[00237] En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es C1-C3 alquilo. En algunas formas de realización, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es metilo.

[00238] En algunas formas de realización de la Fórmula I-A, R⁶ es CN y R⁷ es hidrógeno.

[00239] **Fórmula I-B**

[00240] En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I tiene la Fórmula I-B



I-B

[00241] o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

[00242] X^1 , X^2 y X^3 son independientemente N o CH, en donde uno o dos de X^1 , X^2 y X^3 son N;

[00243] R^1 es hidrógeno o C1-C6 alcoxi;

[00244] R^2 es halógeno;

[00245] R^3 es hidrógeno, C1-C7 alquilo, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, hidroxiC1-C6 alquil-, $R^a R^b NC(=O)C1-C6$ alquil-, $(R^c R^d N)C1-C6$ alquil-, hetCyc² o (hetCyc²)C1-C6 alquilo;

[00246] R^a y R^b son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o

[00247] R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y que tiene, opcionalmente, un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de O y N;

[00248] R^c y R^d son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[00249] hetCyc² es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;

[00250] R^4 es hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[00251] R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi;

[00252] R^6 es hidrógeno o CN; y

[00253] R^7 es hidrógeno o C1-C3 alquilo.

[00254] En algunas formas de realización de la Fórmula I-B, X^1 es N, X^2 es CH y X^3 es CH.

[00255] En algunas formas de realización de la Fórmula I-B, R^1 es C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización, R^1 es metoxi.

- [00256]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-B, R² es flúor.
- [00257]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-B, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es flúor. En algunas formas de realización, R¹ es metoxi.
- [00258]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-B, R³ es C1-C7 alquilo. En algunas formas de realización, R³ es isopropilo.
- [00259]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-B, R² es flúor y R³ es C1-C7 alquilo. En algunas formas de realización, R³ es isopropilo.
- [00260]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-B, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es flúor, y R³ es C1-C7 alquilo. En algunas formas de realización, R¹ es metoxi. En algunas formas de realización, R³ es isopropilo. En algunas formas de realización, R¹ es metoxi y R³ es isopropilo.
- [00261]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-B, R⁴ es hidrógeno.
- [00262]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-B, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es flúor, R³ es C1-C7 alquilo y R⁴ es hidrógeno.
- [00263]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-B, R⁴ es C1-C6 alquilo. En algunas formas de realización, R⁴ es metilo
- [00264]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-B, R² es flúor y R⁴ es C1-C6 alquilo. En algunas formas de realización, R⁴ es metilo
- [00265]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-B, R² es flúor, R³ es C1-C7 alquilo, y R⁴ es C1-C6 alquilo. En algunas formas de realización, R¹ es metoxi. En algunas formas de realización, R³ es isopropilo. En algunas formas de realización, R¹ es metoxi y R³ es isopropilo.
- [00266]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-B, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es flúor, R³ es C1-C7 alquilo, y R⁴ es C1-C7 alquilo. En algunas formas de realización, R¹ es metoxi. En algunas formas de realización, R³ es isopropilo. En algunas formas de realización, R⁴ es metilo.
- [00267]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-B, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-B, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-B, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-B, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En

algunas formas de realización de la Fórmula I-B, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas formas de realización de la Fórmula I-B, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno. En algunas formas de realización de la Fórmula I-B, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con flúor. En algunas formas de realización de la Fórmula I-B, R⁵ es fenilo sustituido con flúor.

[00268] En algunas formas de realización de la Fórmula I-B, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es flúor, R³ es C1-C7 alquilo, R⁴ es C1-C6 alquilo, y R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas formas de realización, R¹ es metoxi. En algunas formas de realización, R³ es isopropilo. En algunas formas de realización, R⁴ es metilo. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno.

[00269] En algunas formas de realización de la Fórmula I-B, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es flúor, R³ es C1-C7 alquilo, R⁴ es hidrógeno, y R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno.

[00270] En algunas formas de realización de la Fórmula I-B, R⁶ es hidrógeno.

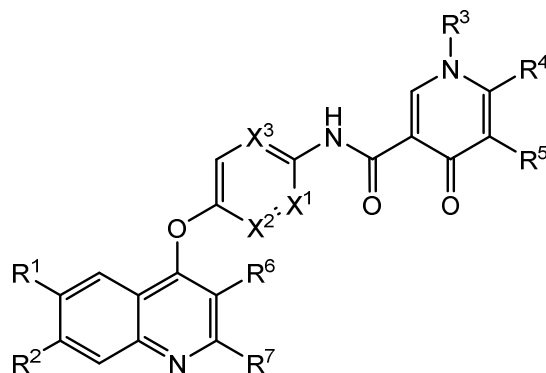
[00271] En algunas formas de realización de la Fórmula I-B, R⁷ es hidrógeno.

[00272] En algunas formas de realización de la Fórmula I-B, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno.

[00273] En algunas formas de realización de la Fórmula I-B, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es flúor, R³ es C1-C7 alquilo, R⁴ es hidrógeno o C1-C6 alquilo, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno. En algunas formas de realización, R¹ es metoxi. En algunas formas de realización, R³ es isopropilo. En algunas formas de realización, R⁴ es hidrógeno. En algunas formas de realización, R⁴ es C1-C6 alquilo. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno. En algunas de estas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con flúor.

[00274] **Fórmula I-C**

[00275] En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I tiene la Fórmula I-C



I-C

[00276] o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

[00277] X^1 , X^2 y X^3 son independientemente N o CH, en donde uno o dos de X^1 , X^2 y X^3 son N;

[00278] R^1 es hidrógeno o C1-C6 alcoxi;

[00279] R^2 es hidrógeno;

[00280] R^3 es hidrógeno, C1-C7 alquilo, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, hidroxilC1-C6 alquil-, $R^a R^b NC(=O)C1-C6$ alquil-, $(R^c R^d N)C1-C6$ alquil-, hetCyc² o (hetCyc²)C1-C6 alquilo;

[00281] R^a y R^b son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o

[00282] R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y que tiene, opcionalmente, un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de O y N;

[00283] R^c y R^d son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[00284] hetCyc² es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;

[00285] R^4 es hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[00286] R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi;

[00287] R^6 es hidrógeno o CN; y

[00288] R^7 es hidrógeno o C1-C3 alquilo.

[00289] En algunas formas de realización de la Fórmula I-C, X^1 es N, X^2 es CH y X^3 es CH.

[00290] En algunas formas de realización de la Fórmula I-C, R^1 es C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-C, R^1 es metoxi.

[00291] En algunas formas de realización de la Fórmula I-C, R³ es C1-C7 alquilo. En algunas formas de realización de la Fórmula I-C, R³ es metilo, etilo o isopropilo.

[00292] En algunas formas de realización de la Fórmula I-C, R¹ es C1-C6 alcoxi y R³ es C1-C7 alquilo.

[00293] En algunas formas de realización de la Fórmula I-C, R³ es (R^cR^dN)C1-C6 alquil-, en donde R^c y R^d son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo.

[00294] En algunas formas de realización de la Fórmula I-C, R¹ es C1-C6 alcoxi y R³ es (R^cR^dN)C1-C6 alquil-, en donde R^c y R^d son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo.

[00295] En algunas formas de realización de la Fórmula I-C, R⁴ es hidrógeno.

[00296] En algunas formas de realización de la Fórmula I-C, R⁴ es C1-C6 alquilo. En algunas formas de realización, R⁴ es metilo.

[00297] En algunas formas de realización de la Fórmula I-C, R¹ es C1-C6 alcoxi, R³ es C1-C7 alquilo, y R⁴ es C1-C6 alquilo.

[00298] En algunas formas de realización de la Fórmula I-C, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-C, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con flúor o cloro. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con flúor o cloro. En algunas de estas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con flúor.

[00299] En algunas formas de realización de la Fórmula I-C, R¹ es C1-C6 alcoxi, R³ es C1-C7 alquilo, R⁴ es C1-C6 alquilo, y R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno.

[00300] En algunas formas de realización de la Fórmula I-C, R⁶ es hidrógeno.

[00301] En algunas formas de realización de la Fórmula I-C, R⁷ es hidrógeno.

[00302] En algunas formas de realización de la Fórmula I-C, R⁶ es hidrógeno y

R⁷ es hidrógeno.

[00303] En algunas formas de realización de la Fórmula I-C, R¹ es C1-C6 alcoxi, R³ es C1-C7 alquilo, R⁴ es C1-C6 alquilo, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno. En algunas de estas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con flúor.

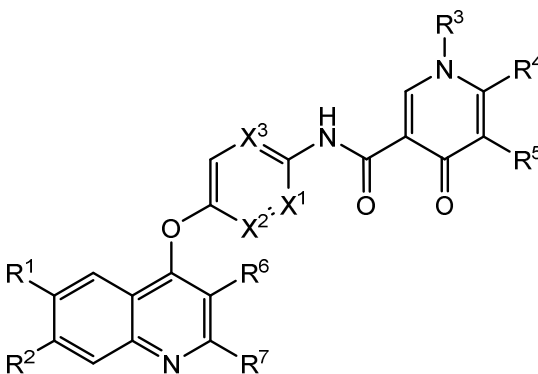
[00304] En algunas formas de realización de la Fórmula I-C, R¹ es C1-C6 alcoxi, R³ es (R^cR^dN)C1-C6 alquil-, en donde R^c y R^d son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, y R⁴ es C1-C6 alquilo.

[00305] En algunas formas de realización de la Fórmula I-C, R¹ es C1-C6 alcoxi, R³ es (R^cR^dN)C1-C6 alquil-, en donde R^c y R^d son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, R⁴ es C1-C6 alquilo, y R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno. En algunas de estas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con flúor.

[00306] En algunas formas de realización de la Fórmula I-C, R¹ es C1-C6 alcoxi, R³ es (R^cR^dN)C1-C6 alquil-, en donde R^c y R^d son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, R⁴ es C1-C6 alquilo, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno.

[00307] Fórmula I-D

[00308] En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I tiene la Fórmula I-D



I-D

[00309] o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

[00310] X¹, X² y X³ son independientemente N o CH, en donde uno o dos de X¹, X² y X³ son N;

- [00311]** R¹ es hidrógeno o C1-C6 alcoxi;
- [00312]** R² es (hetCyc¹)C1-C6 alcoxi;
- [00313]** hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;
- [00314]** R³ es hidrógeno, C1-C7 alquilo, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, hidroxil-C1-C6 alquil-, R^aR^bNC(=O)C1-C6 alquil-, (R^cR^dN)C1-C6 alquil-, hetCyc² o (hetCyc²)C1-C6 alquilo;
- [00315]** R^a y R^b son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o
- [00316]** R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y que tiene, opcionalmente, un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de O y N;
- [00317]** R^c y R^d son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo;
- [00318]** hetCyc² es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;
- [00319]** R⁴ es hidrógeno o C1-C6 alquilo;
- [00320]** R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi;
- [00321]** R⁶ es hidrógeno o CN; y
- [00322]** R⁷ es hidrógeno o C1-C3 alquilo.
- [00323]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-D, X¹ es N, X² es CH y X³ es CH.
- [00324]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-D, R¹ es C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-C, R¹ es metoxi.
- [00325]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-D, R³ es C1-C7 alquilo. En algunas formas de realización de la Fórmula I-C, R³ es isopropilo.
- [00326]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-D, R⁴ es hidrógeno.
- [00327]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-D, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-D, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-D, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-D, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2

sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-D, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas formas de realización de la Fórmula I-D, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno. En algunas formas de realización de la Fórmula I-D, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con flúor. En algunas formas de realización de la Fórmula I-D, R⁵ es fenilo sustituido con flúor.

[00328] En algunas formas de realización de la Fórmula I-D, R⁶ es hidrógeno.

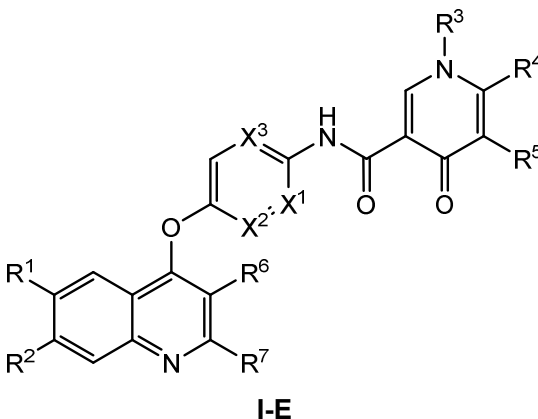
[00329] En algunas formas de realización de la Fórmula I-D, R⁷ es hidrógeno.

[00330] En algunas formas de realización de la Fórmula I-D, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno.

[00331] En algunas formas de realización de la Fórmula I-D, R¹ es C1-C6 alcoxi, R³ es C1-C7 alquilo, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno. En algunas formas de realización de la Fórmula I-D, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno.

[00332] **Fórmula I-E**

[00333] En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I tiene la Fórmula I-E



[00334] o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

[00335] X¹, X² y X³ son independientemente N o CH, en donde uno o dos de X¹, X² y X³ son N;

[00336] R¹ es hidrógeno o C1-C6 alcoxi;

[00337] R² es hidrógeno, C1-C6 alcoxi, fluoroC1-C6 alcoxi, halógeno o (hetCyc¹)C1-C6 alcoxi;

[00338] hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;

- [00339]** R³ es C1-C7 alquilo;
- [00340]** R⁴ es hidrógeno o C1-C6 alquilo;
- [00341]** R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi;
- [00342]** R⁶ es hidrógeno o CN; y
- [00343]** R⁷ es hidrógeno o C1-C3 alquilo.
- [00344]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, X¹ es N, X² es CH y X³ es CH.
- [00345]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, X¹ es N, X² es CH y X³ es N.
- [00346]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, X¹ es CH, X² es N y X³ es CH.
- [00347]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R¹ es C1-C6 alcoxi.
- [00348]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R² es hidrógeno.
- [00349]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R² es C1-C6 alcoxi.
- [00350]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R² es fluoroC1-C6 alcoxi.
- [00351]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R² es halógeno.
- [00352]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R² es (hetCyc¹)C1-C6 alcoxi.
- [00353]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R³ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-isobutilo, pentan-3-ilo, hetpan-4-ilo, o 1-isopentilo.
- [00354]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R⁴ es hidrógeno.
- [00355]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R⁴ es C1-C6 alquilo. En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R⁴ es metilo. En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R⁴ es isopropilo.
- [00356]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En

algunas de estas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con flúor.

[00357] En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R⁶ es hidrógeno.

[00358] En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R⁶ es CN.

[00359] En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R⁷ es hidrógeno.

[00360] En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R⁷ es C1-C3 alquilo. En algunas formas de realización, R⁷ es metilo.

[00361] En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno.

[00362] En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es C1-C3 alquilo. En algunas formas de realización, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es metilo.

[00363] En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R⁶ es CN y R⁷ es hidrógeno.

[00364] En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización, R¹ es metoxi. En algunas formas de realización, R² es metoxi. En algunas formas de realización, R¹ es metoxi y R² es metoxi.

[00365] En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es hidrógeno. En algunas formas de realización, R¹ es metoxi. En algunas formas de realización, R¹ es etoxi.

[00366] En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es (hetCyc¹)C1-C6 alcoxi.

[00367] En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es flúor. En algunas formas de realización, R¹ es metoxi.

[00368] En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R¹ es hidrógeno y R² es C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización, R² es metoxi. En algunas formas de realización, R² es etoxi.

[00369] En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, R¹ es hidrógeno y R² es fluoroC1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización, R² es trifluorometoxi.

[00370] En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es hidrógeno.

[00371] En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es hidrógeno, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno.

[00372]

[00373] En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es C1-C6 alcoxi.

- [00374]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno.
- [00375]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, R⁶ es CN y R⁷ es hidrógeno.
- [00376]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es C1-C3 alquilo.
- [00377]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es metilo.
- [00378]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es (hetCyc¹)C1-C6 alcoxi.
- [00379]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es (hetCyc¹)C1-C6 alcoxi, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno.
- [00380]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es flúor.
- [00381]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es flúor, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno.
- [00382]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es hidrógeno y R² es C1-C6 alcoxi.
- [00383]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es hidrógeno, R² es C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno.
- [00384]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es hidrógeno y R² es fluoroC1-C6 alcoxi.
- [00385]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es hidrógeno y R² es fluoroC1-C6 alcoxi, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno.
- [00386]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, X¹ es N, X² es CH, X³ es N, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es C1-C6 alcoxi.
- [00387]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, X¹ es N, X² es CH, X³ es N, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno.
- [00388]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, X¹ es N, X² es CH, X³ es N, R¹ es C1-C6 alcoxi, y R² es C1-C6 alcoxi.
- [00389]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, X¹ es N, X² es CH,

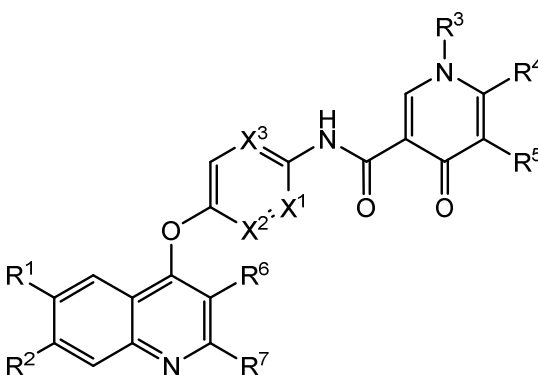
X³ es N, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno.

[00390] En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, X¹ es CH, X² es N, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es C1-C6 alcoxi.

[00391] En algunas formas de realización de la Fórmula I-E, X¹ es CH, X² es N, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno.

[00392] **Fórmula I-F**

[00393] En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I tiene la Fórmula I-F



I-E

[00394] o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

[00395] X¹, X² y X³ son independientemente N o CH, en donde uno o dos de X¹, X² y X³ son N;

[00396] R¹ es hidrógeno o C1-C6 alcoxi;

[00397] R² es hidrógeno, C1-C6 alcoxi, fluoroC1-C6 alcoxi, halógeno o (hetCyc¹)C1-C6 alcoxi;

[00398] hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;

[00399] R³ es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquilo;

[00400] R⁴ es hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[00401] R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi;

[00402] R⁶ es hidrógeno o CN; y

[00403] R⁷ es hidrógeno o C1-C3 alquilo.

[00404] En algunas formas de realización de la Fórmula I-F, X¹ es N, X² es CH y X³ es CH.

[00405] En algunas formas de realización de la Fórmula I-F, R¹ es C1-C6 alcoxi.

En algunas formas de realización, R¹ es metoxi.

[00406] En algunas formas de realización de la Fórmula I-F, R² es C1-C6 alcoxi.
En algunas formas de realización, R² es metoxi.

[00407] En algunas formas de realización de la Fórmula I-F, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es C1-C6 alcoxi.

[00408] En algunas formas de realización de la Fórmula I-F, R³ es metoxietil-.

[00409] En algunas formas de realización de la Fórmula I-F, R⁴ es hidrógeno.

[00410] En algunas formas de realización de la Fórmula I-F, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-F, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-F, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-F, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-F, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas formas de realización de la Fórmula I-F, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno. En algunas formas de realización de la Fórmula I-F, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con flúor. En algunas formas de realización de la Fórmula I-F, R⁵ es fenilo sustituido con flúor.

[00411] En algunas formas de realización de la Fórmula I-F, R⁶ es hidrógeno.

[00412] En algunas formas de realización de la Fórmula I-F, R⁷ es hidrógeno.

[00413] En algunas formas de realización de la Fórmula I-F, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno.

[00414] En algunas formas de realización de la Fórmula I-F, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, y R² es C1-C6 alcoxi.

[00415] En algunas formas de realización de la Fórmula I-F, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es C1-C6 alcoxi.

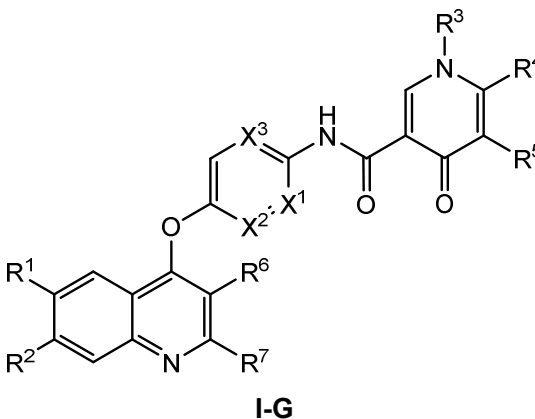
[00416] En algunas formas de realización de la Fórmula I-F, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, y R⁴ es hidrógeno.

[00417] En algunas formas de realización de la Fórmula I-F, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, R⁴ es hidrógeno y R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno.

[00418] En algunas formas de realización de la Fórmula I-F, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno.

[00419] **Fórmula I-G**

[00420] En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I tiene la Fórmula I-G



[00421] o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

[00422] X¹, X² y X³ son independientemente N o CH, en donde uno o dos de X¹, X² y X³ son N;

[00423] R¹ es hidrógeno o C1-C6 alcoxi;

[00424] R² es hidrógeno, C1-C6 alcoxi, fluoroC1-C6 alcoxi, halógeno o (hetCyc¹)C1-C6 alcoxi;

[00425] hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;

[00426] R³ es hidroxiC1-C6 alquil-;

[00427] R⁴ es hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[00428] R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi;

[00429] R⁶ es hidrógeno o CN; y

[00430] R⁷ es hidrógeno o C1-C3 alquilo.

[00431] En algunas formas de realización de la Fórmula I-G, X¹ es N, X² es CH y X³ es CH.

[00432] En algunas formas de realización de la Fórmula I-G, R¹ es C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización, R¹ es metoxi.

[00433] En algunas formas de realización de la Fórmula I-G, R² es C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización, R² es metoxi.

[00434] En algunas formas de realización de la Fórmula I-G, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es C1-C6 alcoxi.

[00435] En algunas formas de realización de la Fórmula I-G, R⁴ es hidrógeno.

[00436] En algunas formas de realización de la Fórmula I-G, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-G, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-G, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-G, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-G, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos seleccionados independientemente. En algunas formas de realización de la Fórmula I-G, R⁵ es fenilo sustituido con uno o dos halógenos seleccionados independientemente. En algunas formas de realización de la Fórmula I-H, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos seleccionados independientemente. En algunas formas de realización de la Fórmula I-H, R⁵ es fenilo sustituido con uno o dos halógenos seleccionados independientemente. En algunas formas de realización de la Fórmula I-H, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas formas de realización de la Fórmula I-H, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con flúor.

[00437] En algunas formas de realización de la Fórmula I-G, R⁶ es hidrógeno.

[00438] En algunas formas de realización de la Fórmula I-G, R⁷ es hidrógeno.

[00439] En algunas formas de realización de la Fórmula I-G, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno.

[00440] En algunas formas de realización de la Fórmula I-G, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, y R² es C1-C6 alcoxi.

[00441] En algunas formas de realización de la Fórmula I-G, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es C1-C6 alcoxi.

[00442] En algunas formas de realización de la Fórmula I-G, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, y R⁴ es hidrógeno.

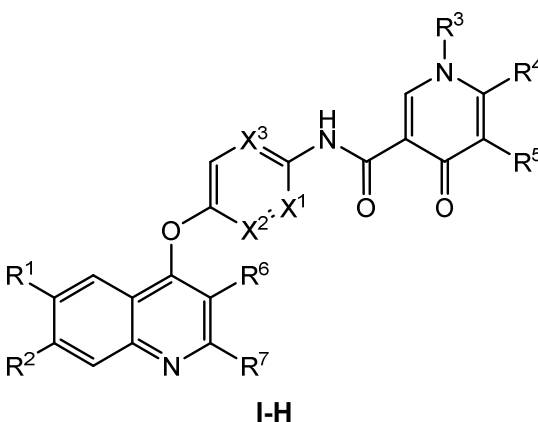
[00443] En algunas formas de realización de la Fórmula I-G, X¹ es N, X² es CH,

X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, R⁴ es hidrógeno, y R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno.

[00444] En algunas formas de realización de la Fórmula I-G, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno.

[00445] **Fórmula I-H**

[00446] En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I tiene la Fórmula I-H



[00447] o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

[00448] X¹, X² y X³ son independientemente N o CH, en donde uno o dos de X¹, X² y X³ son N;

[00449] R¹ es hidrógeno o C1-C6 alcoxi;

[00450] R² es hidrógeno, C1-C6 alcoxi, fluoroC1-C6 alcoxi, halógeno o (hetCyc¹)C1-C6 alcoxi;

[00451] hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;

[00452] R³ es R^aR^bNC(=O)C1-C6 alquil-;

[00453] R^a y R^b son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o

[00454] R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y que tiene, opcionalmente, un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de O y N;

[00455] R⁴ es hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[00456] R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi;

- [00457]** R⁶ es hidrógeno o CN; y
- [00458]** R⁷ es hidrógeno o C1-C3 alquilo.
- [00459]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-H, X¹ es N, X² es CH y X³ es CH.
- [00460]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-H, R¹ es C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización, R¹ es metoxi.
- [00461]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-H, R² es C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización, R² es metoxi.
- [00462]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-H, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es C1-C6 alcoxi.
- [00463]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-H, R⁴ es hidrógeno.
- [00464]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-H, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-H, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-H, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-H, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-H, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos seleccionados independientemente. En algunas formas de realización de la Fórmula I-H, R⁵ es fenilo sustituido con uno o dos halógenos seleccionados independientemente. En algunas formas de realización de la Fórmula I-H, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con un halógeno. En algunas formas de realización de la Fórmula I-H, R⁵ es fenilo sustituido con un halógeno. En algunas de estas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con flúor.
- [00465]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-H, R⁶ es hidrógeno.
- [00466]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-H, R⁷ es hidrógeno.
- [00467]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-H, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno.
- [00468]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-H, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, y R² es C1-C6 alcoxi.
- [00469]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-H, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es C1-C6 alcoxi.

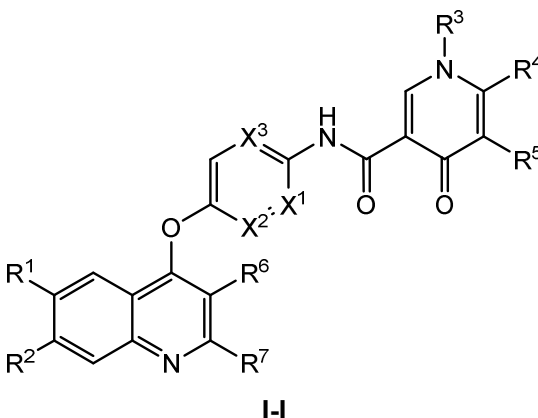
[00470] En algunas formas de realización de la Fórmula I-H, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, y R⁴ es hidrógeno.

[00471] En algunas formas de realización de la Fórmula I-H, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, R⁴ es hidrógeno y R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno.

[00472] En algunas formas de realización de la Fórmula I-H, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con flúor.

[00473] **Fórmula I-I**

[00474] En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I tiene la Fórmula I-I



[00475] o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

[00476] X¹, X² y X³ son independientemente N o CH, en donde uno o dos de X¹, X² y X³ son N;

[00477] R¹ es hidrógeno o C1-C6 alcoxi;

[00478] R² es hidrógeno, C1-C6 alcoxi, fluoroC1-C6 alcoxi, halógeno o (hetCyc¹)C1-C6 alcoxi;

[00479] hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;

[00480] R³ es (R^cR^dN)C1-C6 alquilo;

[00481] R^c y R^d son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[00482] R⁴ es hidrógeno o C1-C6 alquilo;

- [00483]** R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi;
- [00484]** R⁶ es hidrógeno o CN; y
- [00485]** R⁷ es hidrógeno o C1-C3 alquilo.
- [00486]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-I, X¹ es N, X² es CH y X³ es CH.
- [00487]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-I, R¹ es C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización, R¹ es metoxi.
- [00488]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-I, R² es C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización, R² es metoxi.
- [00489]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-I, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es C1-C6 alcoxi.
- [00490]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-I, R⁴ es hidrógeno.
- [00491]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-I, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-I, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-I, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-I, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-I, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos seleccionados independientemente. En algunas formas de realización de la Fórmula I-I, R⁵ es fenilo sustituido con uno o dos halógenos seleccionados independientemente. En algunas formas de realización de la Fórmula I-I, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas formas de realización de la Fórmula I-I, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno. En algunas formas de realización de la Fórmula I-I, R⁵ es fenilo sustituido con flúor.
- [00492]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-I, R⁶ es hidrógeno.
- [00493]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-I, R⁷ es hidrógeno.
- [00494]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-I, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno.
- [00495]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-I, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, y R² es C1-C6 alcoxi.

[00496] En algunas formas de realización de la Fórmula I-I, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es C1-C6 alcoxi.

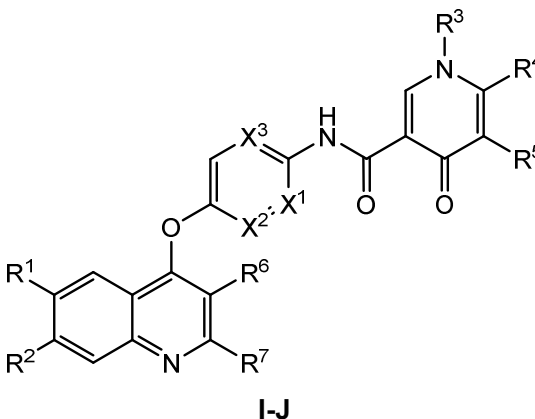
[00497] En algunas formas de realización de la Fórmula I-I, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, y R⁴ es hidrógeno.

[00498] En algunas formas de realización de la Fórmula I-I, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, R⁴ es hidrógeno y R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con flúor.

[00499] En algunas formas de realización de la Fórmula I-I, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con flúor.

[00500] **Fórmula I-J**

[00501] En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I tiene la Fórmula I-J



[00502] o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

[00503] X¹, X² y X³ son independientemente N o CH, en donde uno o dos de X¹, X² y X³ son N;

[00504] R¹ es hidrógeno o C1-C6 alcoxi;

[00505] R² es hidrógeno, C1-C6 alcoxi, fluoroC1-C6 alcoxi, halógeno o (hetCyc¹)C1-C6 alcoxi;

[00506] hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;

- [00507]** R³ es hetCyc²;
- [00508]** hetCyc² es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;
- [00509]** R⁴ es hidrógeno o C1-C6 alquilo;
- [00510]** R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi;
- [00511]** R⁶ es hidrógeno o CN; y
- [00512]** R⁷ es hidrógeno o C1-C3 alquilo.
- [00513]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-J, X¹ es N, X² es CH y X³ es CH.
- [00514]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-J, R¹ es C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización, R¹ es metoxi.
- [00515]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-J, R² es C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización, R² es metoxi.
- [00516]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-J, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es C1-C6 alcoxi.
- [00517]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-J, R⁴ es hidrógeno.
- [00518]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-J, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-J, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-J, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-J, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-J, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos seleccionados independientemente. En algunas formas de realización de la Fórmula I-J, R⁵ es fenilo sustituido con uno o dos halógenos seleccionados independientemente. En algunas formas de realización de la Fórmula I-J, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas formas de realización de la Fórmula I-J, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno. En algunas formas de realización de la Fórmula I-J, R⁵ es fenilo sustituido con flúor.
- [00519]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-J, R⁶ es hidrógeno.
- [00520]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-J, R⁷ es hidrógeno.

[00521] En algunas formas de realización de la Fórmula I-J, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno.

[00522] En algunas formas de realización de la Fórmula I-J, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, y R² es C1-C6 alcoxi.

[00523] En algunas formas de realización de la Fórmula I-J, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es C1-C6 alcoxi.

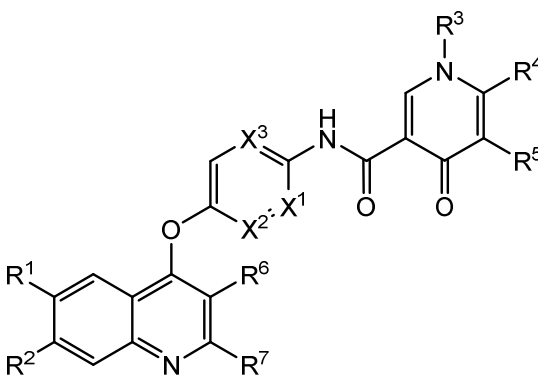
[00524] En algunas formas de realización de la Fórmula I-J, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, y R⁴ es hidrógeno.

[00525] En algunas formas de realización de la Fórmula I-J, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, R⁴ es hidrógeno y R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con flúor.

[00526] En algunas formas de realización de la Fórmula I-J, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con flúor.

[00527] Fórmula I-K

[00528] En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I tiene la Fórmula I-K



I-K

[00529] o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

[00530] X¹, X² y X³ son independientemente N o CH, en donde uno o dos de X¹, X² y X³ son N;

[00531] R¹ es hidrógeno o C1-C6 alcoxi;

- [00532]** R² es hidrógeno, C1-C6 alcoxi, fluoroC1-C6 alcoxi, halógeno o (hetCyc¹)C1-C6 alcoxi;
- [00533]** hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;
- [00534]** R³ es (hetCyc²)C1-C6 alquilo;
- [00535]** hetCyc² es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;
- [00536]** R⁴ es hidrógeno o C1-C6 alquilo;
- [00537]** R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi;
- [00538]** R⁶ es hidrógeno o CN; y
- [00539]** R⁷ es hidrógeno o C1-C3 alquilo.
- [00540]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-K, X¹ es N, X² es CH y X³ es CH.
- [00541]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-K, R¹ es C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización, R¹ es metoxi.
- [00542]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-K, R² es C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización, R² es metoxi.
- [00543]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-K, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es C1-C6 alcoxi.
- [00544]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-K, R⁴ es hidrógeno.
- [00545]** En algunas formas de realización de la Fórmula I-K, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-K, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-K, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-K, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-K, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos seleccionados independientemente. En algunas formas de realización de la Fórmula I-K, R⁵ es fenilo sustituido con uno o dos halógenos seleccionados independientemente. En algunas formas de realización de la Fórmula I-K, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas formas de

realización, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con flúor.

[00546] En algunas formas de realización de la Fórmula I-K, R⁶ es hidrógeno.

[00547] En algunas formas de realización de la Fórmula I-K, R⁷ es hidrógeno.

[00548] En algunas formas de realización de la Fórmula I-K, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno.

[00549] En algunas formas de realización de la Fórmula I-K, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, y R² es C1-C6 alcoxi.

[00550] En algunas formas de realización de la Fórmula I-K, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es C1-C6 alcoxi.

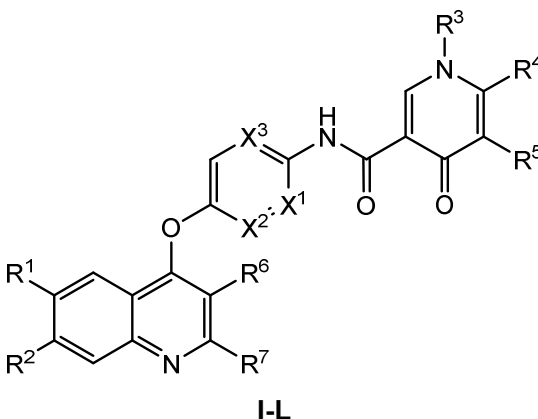
[00551] En algunas formas de realización de la Fórmula I-K, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, y R⁴ es hidrógeno.

[00552] En algunas formas de realización de la Fórmula I-K, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, R⁴ es hidrógeno y R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con flúor.

[00553] En algunas formas de realización de la Fórmula I-K, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con flúor.

[00554] **Fórmula I-L**

[00555] En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I tiene la Fórmula I-L



[00556] o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en

donde:

[00557] X¹, X² y X³ son independientemente N o CH, en donde uno o dos de X¹, X² y X³ son N;

[00558] R¹ es hidrógeno o C1-C6 alcoxi;

[00559] R² es hidrógeno, C1-C6 alcoxi, fluoroC1-C6 alcoxi, halógeno o (hetCyc¹)C1-C6 alcoxi;

[00560] hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;

[00561] R³ es hidrógeno;

[00562] R⁴ es hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[00563] R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi;

[00564] R⁶ es hidrógeno o CN; y

[00565] R⁷ es hidrógeno o C1-C3 alquilo.

[00566] En algunas formas de realización de la Fórmula I-L, X¹ es N, X² es CH y X³ es CH.

[00567] En algunas formas de realización de la Fórmula I-L, R¹ es C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización, R¹ es metoxi.

[00568] En algunas formas de realización de la Fórmula I-L, R² es C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización, R² es metoxi.

[00569] En algunas formas de realización de la Fórmula I-L, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es C1-C6 alcoxi.

[00570] En algunas formas de realización de la Fórmula I-L, R⁴ es hidrógeno.

[00571] En algunas formas de realización de la Fórmula I-L, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-L, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-L, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-L, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas formas de realización de la Fórmula I-L, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos seleccionados independientemente. En algunas formas de realización de la Fórmula I-L, R⁵ es fenilo sustituido con uno o dos halógenos

seleccionados independientemente. En algunas formas de realización de la Fórmula I-L, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con flúor.

[00572] En algunas formas de realización de la Fórmula I-L, R⁶ es hidrógeno.

[00573] En algunas formas de realización de la Fórmula I-L, R⁷ es hidrógeno.

[00574] En algunas formas de realización de la Fórmula I-L, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno.

[00575] En algunas formas de realización de la Fórmula I-L, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, y R² es C1-C6 alcoxi.

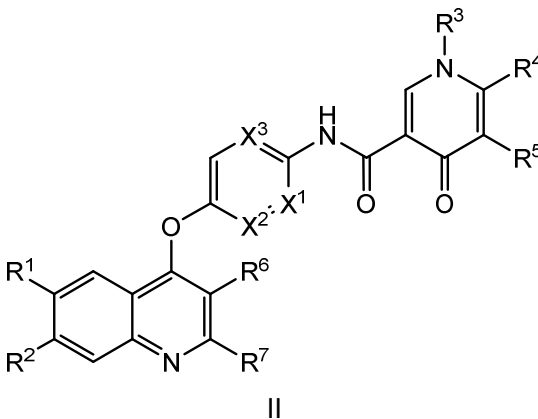
[00576] En algunas formas de realización de la Fórmula I-L, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es C1-C6 alcoxi.

[00577] En algunas formas de realización de la Fórmula I-L, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, y R⁴ es hidrógeno.

[00578] En algunas formas de realización de la Fórmula I-L, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, R⁴ es hidrógeno y R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con flúor.

[00579] En algunas formas de realización de la Fórmula I-L, X¹ es N, X² es CH, X³ es CH, R¹ es C1-C6 alcoxi, R² es C1-C6 alcoxi, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con halógeno. En algunas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con flúor.

[00580] En una forma de realización, en la presente se proporciona un compuesto de la Fórmula II



- [00581]** o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:
- [00582]** X^1 , X^2 y X^3 son independientemente N o CH, en donde uno o dos de X^1 , X^2 y X^3 son N;
- [00583]** R^1 es hidrógeno o C1-C6 alcoxi;
- [00584]** R^2 es hidrógeno, C1-C6 alcoxi, fluoroC1-C6 alcoxi, halógeno o (hetCyc¹)C1-C6 alcoxi-;
- [00585]** hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;
- [00586]** R^3 es hidrógeno, C1-C7 alquilo, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, hidroxíC1-C6 alquil-, $R^aR^bNC(=O)C1-C6$ alquil- o $(R^cR^dN)C1-C6$ alquil-;
- [00587]** R^a y R^b son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o
- [00588]** R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y que tiene, opcionalmente, un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de O y N;
- [00589]** R^c y R^d son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo;
- [00590]** R^4 es hidrógeno o C1-C6 alquilo;
- [00591]** R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi;
- [00592]** R^6 es hidrógeno o CN; y
- [00593]** R^7 es hidrógeno o C1-C3 alquilo.
- [00594]** En algunas formas de realización de la Fórmula II, X^1 es N, X^2 es CH y X^3 es CH.
- [00595]** En algunas formas de realización de la Fórmula II, X^1 es N, X^2 es CH y X^3 es N.
- [00596]** En algunas formas de realización de la Fórmula II, X^1 es CH, X^2 es N y X^3 es CH.
- [00597]** En algunas formas de realización de la Fórmula II, R^1 es hidrógeno.
- [00598]** En algunas formas de realización de la Fórmula II, R^1 es C1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R^1 es metoxi o etoxi. En algunas de estas formas de realización, R^1 es metoxi. En algunas de estas formas de realización, R^1 es etoxi.
- [00599]** En algunas formas de realización de la Fórmula II, R^2 es hidrógeno.
- [00600]** En algunas formas de realización de la Fórmula II, R^2 es C1-C6 alcoxi.

En algunas de estas formas de realización, R² es metoxi o etoxi. En algunas de estas formas de realización, R² es metoxi. En algunas de estas formas de realización, R² es etoxi.

[00601] En algunas formas de realización de la Fórmula II, R² es fluoroC₁-C₆ alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R² es trifluorometoxi.

[00602] En algunas formas de realización de la Fórmula II, R² es halógeno. En algunas de estas formas de realización, R² es flúor.

[00603] En algunas formas de realización de la Fórmula II, R¹ es hidrógeno y R² es C₁-C₆ alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R¹ es hidrógeno y R² es etoxi.

[00604] En algunas formas de realización de la Fórmula II, R¹ es hidrógeno y R² es fluoroC₁-C₆ alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R¹ es hidrógeno y R² es trifluorometoxi.

[00605] En algunas formas de realización de la Fórmula II, R¹ es hidrógeno y R² es halógeno.

[00606] En algunas formas de realización de la Fórmula II, R¹ es hidrógeno y R² es (hetCyc¹)C₁-C₆ alcoxi-. En algunas de estas formas de realización, hetCyc¹ es morfolinilo. En algunas de estas formas de realización, R² es (morfolin-1-il)C₁-C₆ alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R² es (morfolin-1-il)propoxi. En algunas de estas formas de realización, R¹ es hidrógeno y R² es (morfolin-1-il)propoxi.

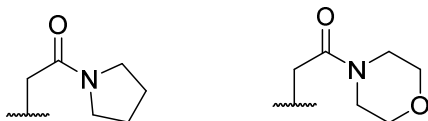
[00607] En algunas formas de realización de la Fórmula II, R¹ es C₁-C₆ alcoxi y R² es hidrógeno. En algunas de estas formas de realización, R¹ es metoxi y R² es hidrógeno. En algunas formas de realización, R¹ es etoxi y R² es hidrógeno.

[00608] En algunas de estas formas de realización de la Fórmula II, R¹ es C₁-C₆ alcoxi y R² es C₁-C₆ alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R¹ es metoxi y R² es metoxi.

[00609] En algunas formas de realización de la Fórmula II, R¹ es C₁-C₆ alcoxi y R² es halógeno. En algunas de estas formas de realización, R¹ es metoxi y R² es halógeno. En algunas de estas formas de realización, R¹ es C₁-C₆ alcoxi y R² es flúor. En algunas de estas formas de realización, R¹ es metoxi y R² es flúor.

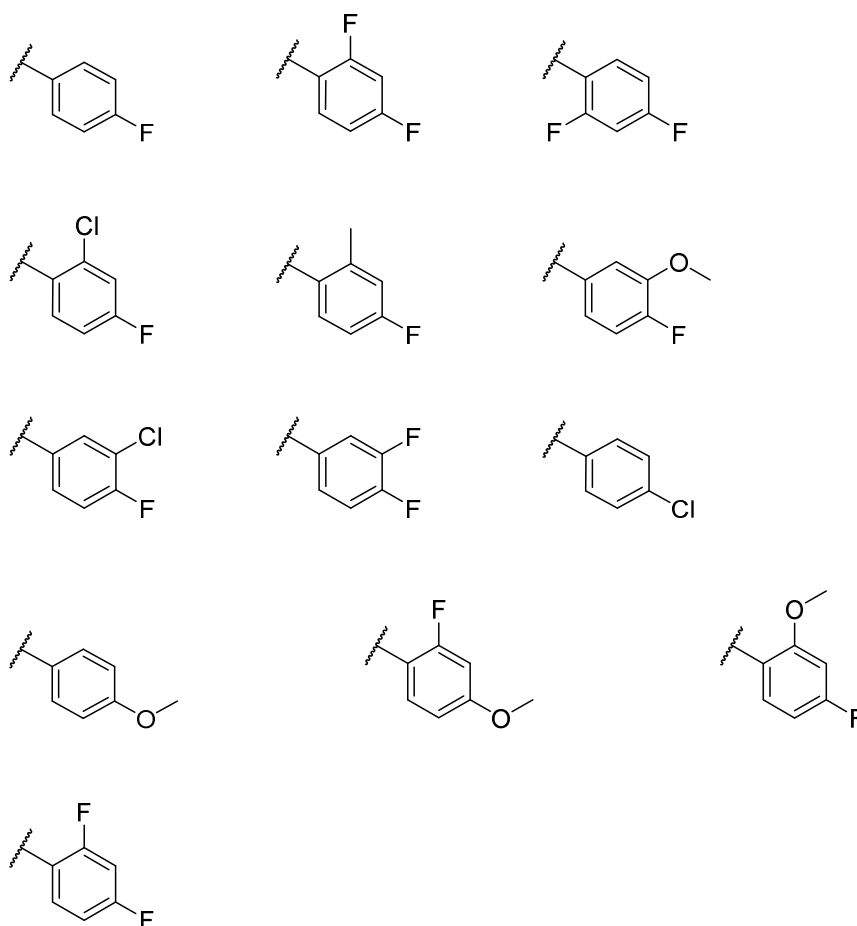
[00610] En algunas formas de realización de la Fórmula II, R¹ es C₁-C₆ alcoxi y R² es (hetCyc¹)C₁-C₆ alcoxi. En algunas de estas formas de realización, hetCyc¹ es morfolinilo. En algunas de estas formas de realización, R² es (morfolin-1-il)C₁-C₆ alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R² es (morfolin-1-il)propoxi. En algunas de estas formas de realización, R¹ es metoxi y R² es (morfolin-1-il)propoxi.

- [00611]** En algunas formas de realización de la Fórmula II, R^3 es hidrógeno.
- [00612]** En algunas formas de realización de la Fórmula II, R^3 es C1-C7 alquilo. En algunas de estas formas de realización, R^3 se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-isobutilo, pentan-3-ilo, heptan-4-ilo y 1-isopentilo.
- [00613]** En algunas formas de realización de la Fórmula II, R^3 es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-. En una de estas formas de realización, R^3 es (2-metoxi)etilo.
- [00614]** En algunas formas de realización de la Fórmula II, R^3 es hidroxilC1-C6 alquil-. En una de estas formas de realización, R^3 es 2-hidroxil-2-metilpropil.
- [00615]** En algunas formas de realización de la Fórmula II, R^3 es $R^aR^bNC(=O)C1-C6$ alquil-, en donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y, opcionalmente, tiene un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de O y N.
- [00616]** En algunas formas de realización de la Fórmula II, cuando R^3 es $R^aR^bNC(=O)C1-C6$ alquil-, R^a y R^b son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo. En algunas de estas formas de realización, R^3 es $(CH_3)_2NC(=O)CH_2-$ o $CH_3NHC(=O)CH_2-$.
- [00617]** En algunas formas de realización de la Fórmula II, cuando R^3 es $R^aR^bNC(=O)C1-C6$ alquil-, R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y, opcionalmente, tiene un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de O y N. En algunas de estas formas de realización, R^3 se selecciona de:



- [00618]** En algunas formas de realización de la Fórmula II, R^3 es $(R^cR^dN)C1-C6$ alquil-, en donde R^c y R^d son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo. En una de estas formas de realización, R^3 es dimetilaminopropilo.
- [00619]** En algunas formas de realización de la Fórmula II, R^4 es hidrógeno.
- [00620]** En algunas formas de realización de la Fórmula II, R^4 es C1-C6 alquilo. En algunas de estas formas de realización, R^4 es metilo o isopropilo.
- [00621]** En algunas formas de realización de la Fórmula II, R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente

de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas de estas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas de estas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con flúor. En algunas de estas formas de realización, R⁵ se selecciona de los siguientes:



- [00622]** En algunas formas de realización de la Fórmula II, R⁶ es hidrógeno.
- [00623]** En algunas formas de realización de la Fórmula II, R⁶ es CN.
- [00624]** En algunas formas de realización de la Fórmula II, R⁷ es hidrógeno.
- [00625]** En algunas formas de realización de la Fórmula II, R⁷ es C1-C3 alquilo.

En algunas de estas formas de realización, R⁷ es metilo.

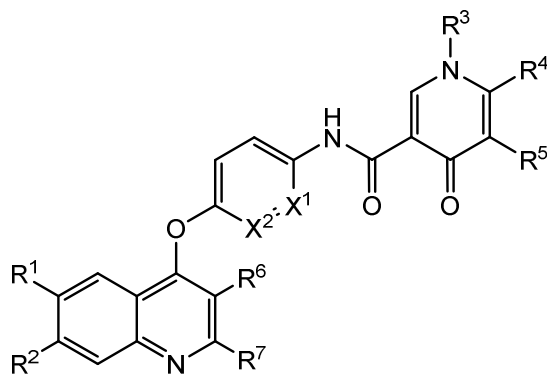
[00626] En algunas formas de realización de la Fórmula II, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno.

[00627] En algunas formas de realización de la Fórmula II, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es C1-C3 alquilo. En algunas de estas formas de realización, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es metilo.

[00628] En algunas formas de realización de la Fórmula II, R⁶ es CN y R⁷ es hidrógeno.

[00629] Cualquiera de las formas de realización mencionadas anteriormente para la Fórmula II se pueden combinar entre sí.

[00630] En algunas formas de realización, en la presente se proporcionan compuestos de la Fórmula III



III

[00631] o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

[00632] X¹ es N y X² es CH, o X¹ es CH y X² es N;

[00633] R¹ es hidrógeno o C1-C6 alcoxi;

[00634] R² es hidrógeno, C1-C6 alcoxi, fluoroC1-C6 alcoxi, halógeno o (hetCyc¹)C1-C6 alcoxi-;

[00635] hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O;

[00636] R³ es C1-C7 alquilo;

[00637] R⁴ es hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[00638] R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi;

[00639] R⁶ es hidrógeno o CN; y

[00640] R⁷ es hidrógeno o C1-C3 alquilo.

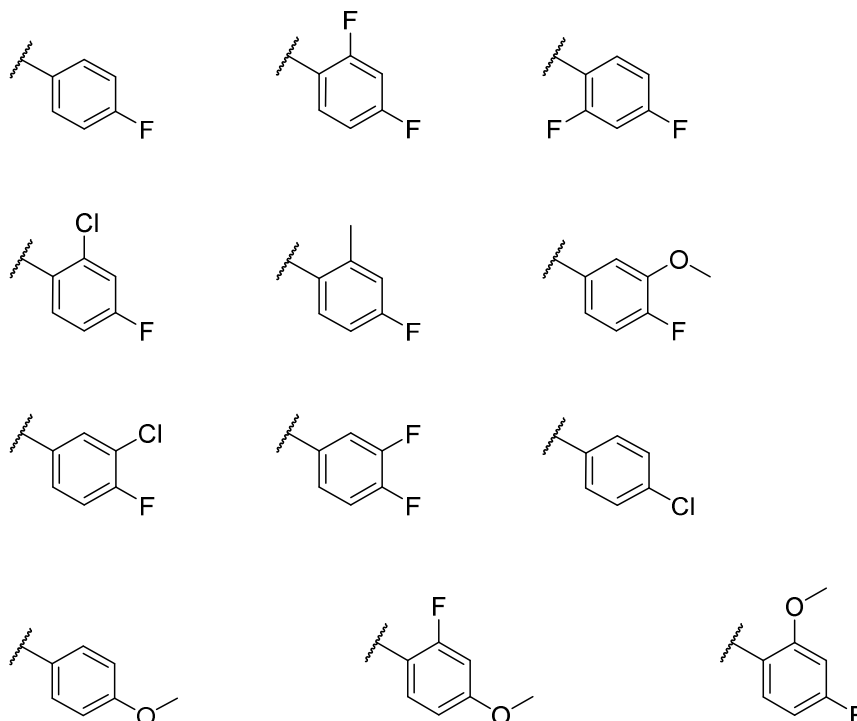
- [00641]** En algunas formas de realización de la Fórmula III, X¹ es N y X² es CH.
- [00642]** En algunas formas de realización de la Fórmula III, X¹ es CH y X² es N.
- [00643]** En algunas formas de realización de la Fórmula III, R² es hidrógeno.
- [00644]** En algunas formas de realización de la Fórmula III, R² es C1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R² es metoxi o etoxi. En algunas de estas formas de realización, R² es metoxi. En algunas de estas formas de realización, R² es etoxi.
- [00645]** En algunas formas de realización de la Fórmula III, R² es fluoroC1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R² es trifluorometoxi.
- [00646]** En algunas formas de realización de la Fórmula III, R² es halógeno. En algunas de estas formas de realización, R² es flúor.
- [00647]** En algunas formas de realización de la Fórmula III, R¹ es hidrógeno y R² es C1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R¹ es hidrógeno y R² es etoxi.
- [00648]** En algunas formas de realización de la Fórmula III, R¹ es hidrógeno y R² es fluoroC1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R¹ es hidrógeno y R² es trifluorometoxi.
- [00649]** En algunas formas de realización de la Fórmula III, R¹ es hidrógeno y R² es halógeno.
- [00650]** En algunas formas de realización de la Fórmula III, R¹ es hidrógeno y R² es (hetCyc¹)C1-C6 alcoxi-. En algunas de estas formas de realización, hetCyc¹ es morfolinilo. En algunas de estas formas de realización, R² es (morfolin-1-il)C1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R² es (morfolin-1-il)propoxi. En algunas de estas formas de realización, R¹ es hidrógeno y R² es (morfolin-1-il)propoxi.
- [00651]** En algunas formas de realización de la Fórmula III, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es hidrógeno. En algunas de estas formas de realización, R¹ es metoxi y R² es hidrógeno. En algunas formas de realización, R¹ es etoxi y R² es hidrógeno.
- [00652]** En algunas de estas formas de realización de la Fórmula III, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es C1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R¹ es metoxi y R² es metoxi.
- [00653]** En algunas formas de realización de la Fórmula III, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es halógeno. En algunas de estas formas de realización, R¹ es metoxi y R² es halógeno. En algunas de estas formas de realización, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es flúor. En algunas de estas formas de realización, R¹ es metoxi y R² es flúor.
- [00654]** En algunas formas de realización de la Fórmula III, R¹ es C1-C6 alcoxi y

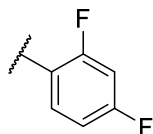
R² es (hetCyc¹)C1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, hetCyc¹ es morfolinilo. En algunas de estas formas de realización, R² es (morfolin-1-il)C1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R² es (morfolin-1-il)propoxi. En algunas de estas formas de realización, R¹ es metoxi y R² es (morfolin-1-il)propoxi.

[00655] En algunas formas de realización de la Fórmula III, R⁴ es hidrógeno.

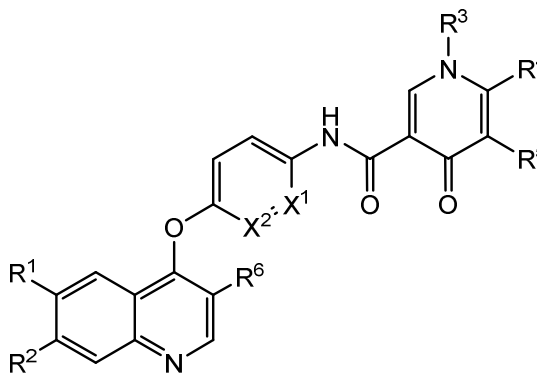
[00656] En algunas formas de realización de la Fórmula III, R⁴ es C1-C6 alquilo. En algunas de estas formas de realización, R⁴ es metilo o isopropilo.

[00657] En algunas formas de realización de la Fórmula III, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas de estas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas de estas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con flúor. En algunas de estas formas de realización, R⁵ se selecciona de los siguientes:





- [00658]** En algunas formas de realización de la Fórmula III, R⁶ es hidrógeno.
- [00659]** En algunas formas de realización de la Fórmula III, R⁶ es CN.
- [00660]** En algunas formas de realización de la Fórmula III, R⁷ es hidrógeno.
- [00661]** En algunas formas de realización de la Fórmula III, R⁷ es C1-C3 alquilo. En algunas de estas formas de realización, R⁷ es metilo.
- [00662]** En algunas formas de realización de la Fórmula III, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno.
- [00663]** En algunas formas de realización de la Fórmula III, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es C1-C3 alquilo. En algunas de estas formas de realización, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es metilo.
- [00664]** En algunas formas de realización de la Fórmula III, R⁶ es CN y R⁷ es hidrógeno.
- [00665]** Cualquiera de las formas de realización mencionadas anteriormente para la Fórmula III se pueden combinar entre sí.
- [00666]** En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula III se selecciona de un compuesto de los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 45, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 56, 57 y 58, y sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico.
- [00667]** En una forma de realización, en la presente se proporcionan compuestos de la Fórmula IV



IV

- [00668]** o sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

- [00669]** X¹ es N y X² es CH, o X¹ es CH y X² es N;
- [00670]** R¹ es hidrógeno o C1-C6 alcoxi;
- [00671]** R² es hidrógeno, C1-C6 alcoxi, fluoroC1-C6 alcoxi o halógeno;
- [00672]** R³ es C1-C6 alquilo;
- [00673]** R⁴ es hidrógeno o metilo;
- [00674]** R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi; y
- [00675]** R⁶ es hidrógeno o CN.
- [00676]** En algunas formas de realización de la Fórmula IV, X¹ es N y X² es CH.
- [00677]** En algunas formas de realización de la Fórmula IV, X¹ es CH y X² es N.
- [00678]** En algunas formas de realización de la Fórmula IV, R¹ es hidrógeno.
- [00679]** En algunas formas de realización de la Fórmula IV, R¹ es C1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R¹ es metoxi o etoxi. En una de estas formas de realización, R¹ es metoxi. En una de estas formas de realización, R² es etoxi.
- [00680]** En algunas formas de realización de la Fórmula IV, R² es hidrógeno.
- [00681]** En algunas formas de realización de la Fórmula IV, R² es C1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R² es metoxi o etoxi. En algunas de estas formas de realización, R² es metoxi. En algunas de estas formas de realización, R² es etoxi.
- [00682]** En algunas formas de realización de la Fórmula IV, R² es fluoroC1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R² es trifluorometoxi.
- [00683]** En algunas formas de realización de la Fórmula IV, R² es halógeno. En algunas de estas formas de realización, R² es flúor.
- [00684]** En algunas formas de realización de la Fórmula IV, R¹ es hidrógeno y R² es C1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R¹ es hidrógeno y R² es etoxi.
- [00685]** En algunas formas de realización de la Fórmula IV, R¹ es hidrógeno y R² es fluoroC1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R¹ es hidrógeno y R² es trifluorometoxi.
- [00686]** En algunas formas de realización de la Fórmula IV, R¹ es hidrógeno y R² es halógeno.
- [00687]** En algunas formas de realización de la Fórmula IV, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es hidrógeno. En algunas de estas formas de realización, R¹ es metoxi y R² es hidrógeno. En algunas formas de realización, R¹ es etoxi y R² es hidrógeno.

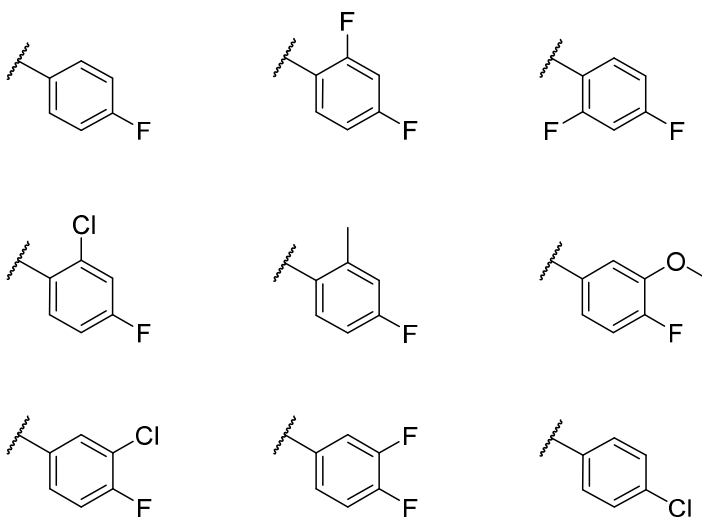
[00688] En algunas de estas formas de realización de la Fórmula IV, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es C1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R¹ es metoxi y R² es metoxi.

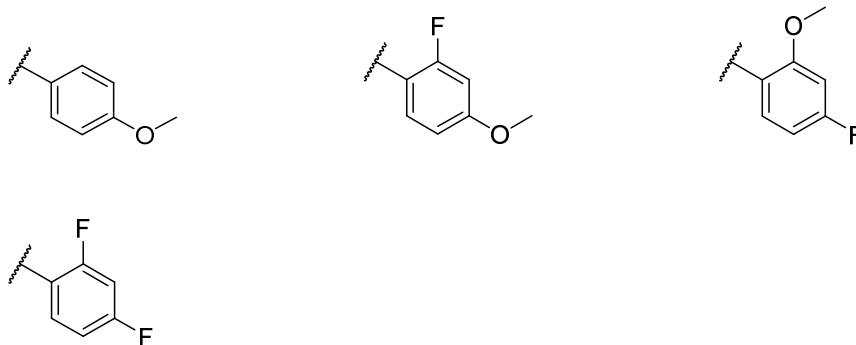
[00689] En algunas formas de realización de la Fórmula IV, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es halógeno. En algunas de estas formas de realización, R¹ es metoxi y R² es halógeno. En algunas de estas formas de realización, R¹ es C1-C6 alcoxi y R² es flúor. En algunas de estas formas de realización, R¹ es metoxi y R² es flúor.

[00690] En algunas formas de realización de la Fórmula IV, R⁴ es hidrógeno.

[00691] En algunas formas de realización de la Fórmula IV, R⁴ es C1-C6 alquilo. En algunas de estas formas de realización, R⁴ es metilo o isopropilo.

[00692] En algunas formas de realización de la Fórmula IV, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C1-C6 alquilo y C1-C6 alcoxi. En algunas de estas formas de realización, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas de estas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo y metoxi. En algunas de estas formas de realización, R⁵ es fenilo sustituido con flúor. En algunas de estas formas de realización, R⁵ se selecciona de los siguientes:





- [00693]** En algunas formas de realización de la Fórmula IV, R⁶ es hidrógeno.
- [00694]** En algunas formas de realización de la Fórmula IV, R⁶ es CN.
- [00695]** En algunas formas de realización de la Fórmula IV, R⁷ es hidrógeno.
- [00696]** En algunas formas de realización de la Fórmula IV, R⁷ es C1-C3 alquilo. En algunas de estas formas de realización, R⁷ es metilo.
- [00697]** En algunas formas de realización de la Fórmula IV, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno.
- [00698]** En algunas formas de realización de la Fórmula IV, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es C1-C3 alquilo. En algunas de estas formas de realización, R⁶ es hidrógeno y R⁷ es metilo.
- [00699]** En algunas formas de realización de la Fórmula IV, R⁶ es CN y R⁷ es hidrógeno.
- [00700]** Cualquiera de las formas de realización mencionadas anteriormente para la Fórmula IV se pueden combinar entre sí.
- [00701]** En una forma de realización, un compuesto de la Fórmula IV se selecciona de un compuesto del Ejemplo 1, 4, 5, 16, 18, 19, 21, 28, 30, 31, 33, 35, 39, 41, 48, 49, 51, 52, 57 y 58, y las sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico.
- [00702]** Cabe destacar que determinados compuestos proporcionados en la presente pueden contener uno o más centros de asimetría y, por lo tanto, se pueden preparar y aislar en una mezcla de isómeros tal como una mezcla racémica, o en una forma enantioméricamente pura.
- [00703]** Los compuestos de la Fórmula I, II, III y IV pueden existir en forma de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tales como sales de adición ácida y sales de adición básica de los compuestos de una de las fórmulas que se proporcionan en la presente. Como se usa en la presente, la expresión “sal aceptable

desde el punto de vista farmacéutico” se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas del compuesto de origen. A menos que se indique lo contrario, la frase “sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico”, como se usa en la presente, incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de las fórmulas descritas en la presente. Por ejemplo, los compuestos de la invención que son básicos en la naturaleza son capaces de formar una amplia variedad de sales con varios ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales deben ser aceptables desde el punto de vista farmacéutico para su administración a animales, en general, en la práctica, es conveniente aislar inicialmente el compuesto de la presente invención de la mezcla de reacción como una sal no aceptable desde el punto de vista farmacéutico para luego simplemente volver a convertirla en el compuesto de base libre mediante el tratamiento con un reactivo alcalino y, posteriormente, convertir la base libre en una sal de adición ácida aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Las sales de adición ácida de los compuestos de base de la presente invención se pueden preparar tratando el compuesto de base con una cantidad sustancialmente equivalente del mineral o ácido orgánico seleccionado en un medio de solvente acuoso o en un solvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Después de la evaporación del solvente, se obtiene la sal sólida deseada. La sal ácida deseada también se puede precipitar de una solución de la base libre en un solvente orgánico mediante la adición de un mineral o ácido orgánico apropiado a la solución.

[00704] Cabe apreciar que los compuestos de la Fórmula I, II, III y IV o sus sales se pueden aislar en forma de solvatos y, en consecuencia, que cualquier solvato de este tipo se incluye dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula I, II, III y IV, y las sales de estos, pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas con solventes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tales como agua, etanol y similares.

[00705] En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula I incluyen los compuestos de los Ejemplos 1-58 y sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, los compuestos de los Ejemplos 1-58 son en forma de base libre.

[00706] En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula II incluyen los compuestos de los Ejemplos 1-7, 9-11 y 13-58 y sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, los compuestos de los Ejemplos 1-7, 9-11 y 13-58 son en forma de base libre.

[00707] En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula III incluyen los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 45, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 56, 57 y 58. En algunas formas de realización, los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 45, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 56, 57 y 58 son en forma de base libre.

[00708] En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula IV incluyen los compuestos de los Ejemplos 1, 4, 5, 16, 18, 19, 21, 28, 30, 31, 33, 35, 39, 41, 48, 49, 51, 52, 57 y 58, y sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, los compuestos de los Ejemplos 1, 4, 5, 16, 18, 19, 21, 28, 30, 31, 33, 35, 39, 41, 48, 49, 51, 52, 57, y 58 son en forma de base libre.

[00709] En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I es un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00710] En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I es un compuesto del Ejemplo N.º 1, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00711] En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I es un compuesto del Ejemplo N.º 2, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00712] En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I es un compuesto del Ejemplo N.º 3, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00713] En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I es un compuesto del Ejemplo N.º 4, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00714] En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I es un compuesto del Ejemplo N.º 7, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00715] En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I es un compuesto del Ejemplo N.º 18, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00716] En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I es un compuesto del Ejemplo N.º 19, o una sal o un solvato de este aceptable desde el

punto de vista farmacéutico.

[00717] En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I es un compuesto del Ejemplo N.º 20, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00718] En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I es un compuesto del Ejemplo N.º 27, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00719] En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I es un compuesto del Ejemplo N.º 28, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00720] En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I es un compuesto del Ejemplo N.º 29, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00721] En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I es un compuesto del Ejemplo N.º 32, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00722] En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I es un compuesto del Ejemplo N.º 33, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00723] En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I es un compuesto del Ejemplo N.º 44, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00724] En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I es un compuesto del Ejemplo N.º 46, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00725] En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I es un compuesto del Ejemplo N.º 48, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00726] En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I es un compuesto del Ejemplo N.º 55, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00727] En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I es un compuesto del Ejemplo N.º 56, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

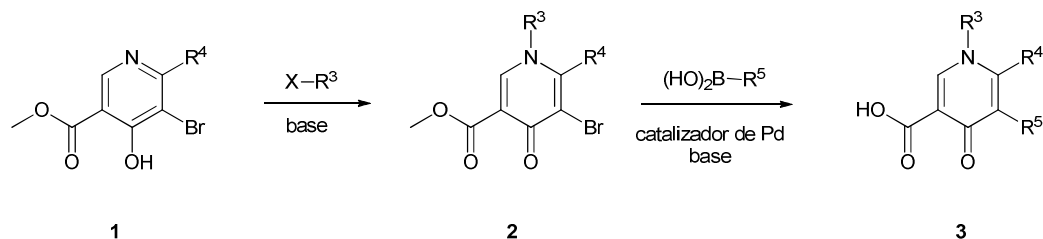
[00728] En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I es un

compuesto del Ejemplo N.º 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. La expresión “aceptable desde el punto de vista farmacéutico” indica que el compuesto, o la sal o composición de este, es química y/o toxicológicamente compatible con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o con el paciente que se trata con este.

[00729] Los compuestos proporcionados en la presente también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Es decir, un átomo, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, II, III o IV, comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de ese átomo, naturales o producidos sintéticamente, con abundancia natural o en forma enriquecida isotópicamente. Por ejemplo, cuando se menciona el hidrógeno, se entiende que se refiere a ^1H , ^2H , ^3H o mezclas de estos; cuando se menciona el carbono, se entiende que se refiere a ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C o mezclas de estos; cuando se menciona el nitrógeno, se entiende que se refiere a ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N o mezclas de estos; cuando se menciona el oxígeno, se entiende que se refiere a ^{14}O , ^{15}O , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O o mezclas de estos; y cuando se menciona el flúor, se entiende que se refiere a ^{18}F , ^{19}F o mezclas de estos. Los compuestos proporcionados en la presente, por lo tanto, también comprenden compuestos con uno o más isótopos de uno o más átomos, y mezclas de estos, que incluyen compuestos radiactivos, en donde uno o más átomos no radiactivos se reemplazaron por uno de sus isótopos enriquecidos radiactivos. Los compuestos radioetiquetados son útiles como agentes antineoplásicos adicionales, por ejemplo, agentes terapéuticos contra el cáncer, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo, y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de generación de imágenes *in vivo*. Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos proporcionados en la presente, ya sean radiactivos o no, estén comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

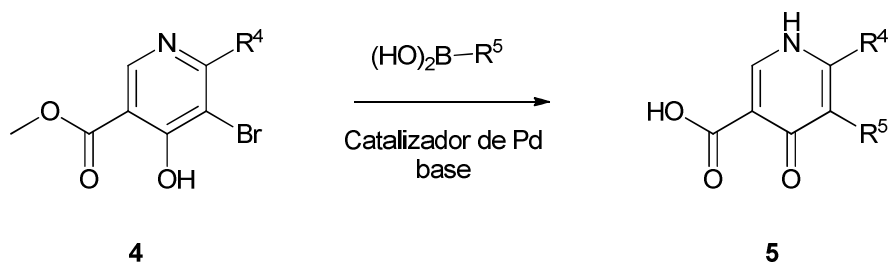
[00730] Con fines ilustrativos, los Esquemas 1-5 muestran métodos generales para preparar compuestos proporcionados en la presente así como métodos para preparar intermediarios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, ver la sección Ejemplos más adelante. Las personas del oficio de nivel medio entenderán que se pueden usar otras vías de síntesis para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque los materiales de inicio y reactivos específicos se ilustran en los Esquemas y se analizan más adelante, otros materiales de inicio y reactivos se pueden sustituir fácilmente para proporcionar una variedad de derivados

y/o condiciones de reacción. Asimismo, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos más adelante también se pueden modificar en vista de la presente divulgación usando procedimientos químicos convencionales conocidos por las personas del oficio de nivel medio.



Esquema 1

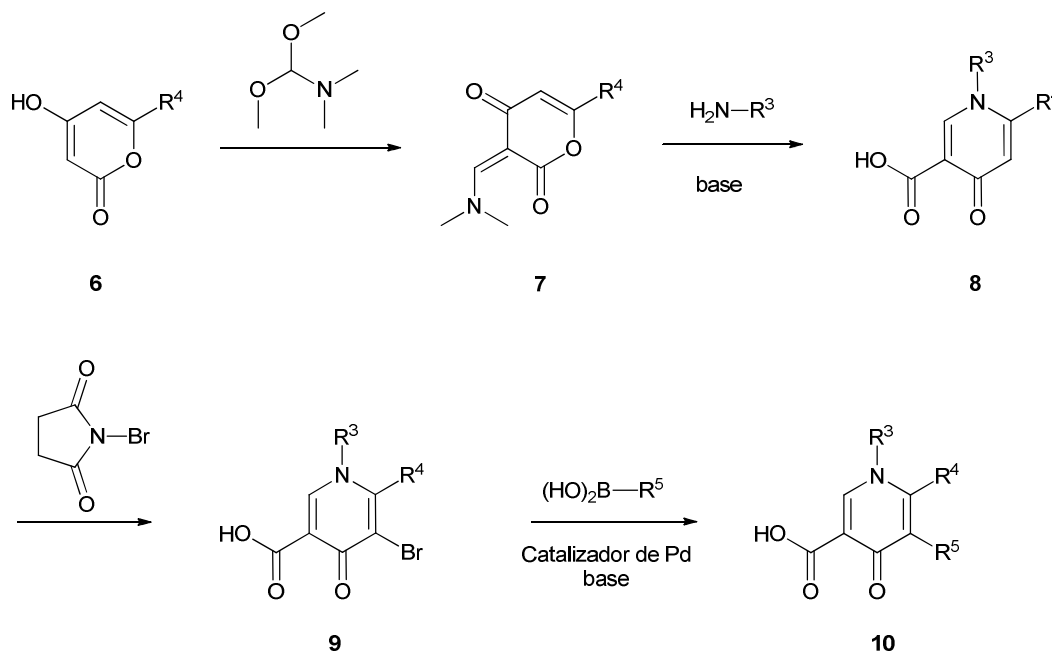
[00731] El Esquema 1 muestra un esquema general para la síntesis del Intermediario 3, en donde R^4 es hidrógeno y R^3 y R^5 son como se definen para la Fórmula I, que es útil para preparar compuestos de la Fórmula I. El Compuesto 1 disponible en el comercio, en donde R^4 es hidrógeno, se puede hacer reaccionar con un reactivo que tiene la Fórmula $X-R^3$ en donde X es un halógeno tal como yodo y R^3 es C1-C7 alquilo, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, hidroxilC1-C6 alquil-, $R^aR^bNC(=O)C1-C6$ alquil-, $(R^cR^dN)C1-C6$ alquil-, hetCyc² o (hetCyc²)C1-C6 alquil-, en presencia de una base tal como una base de carbonato alcalino, por ejemplo, carbonato de cesio, para proporcionar el Compuesto 2. El Compuesto 2 se puede hacer reaccionar con un ácido borónico que tiene la Fórmula $(HO)_2B-R^5$, en donde R^5 es como se definió para la Fórmula I, usando condiciones de reacción estándares de acoplamiento cruzado catalizado por paladio, por ejemplo, condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, un catalizador de paladio y, opcionalmente, un ligando en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$ y Na_2CO_3 en dioxano a temperaturas elevadas), para proporcionar el Compuesto 3.



Esquema 2

[00732] El Esquema 2 muestra un esquema general para la síntesis del Intermediario 5, en donde R^3 es hidrógeno, R^4 es hidrógeno, y R^5 es como se definió

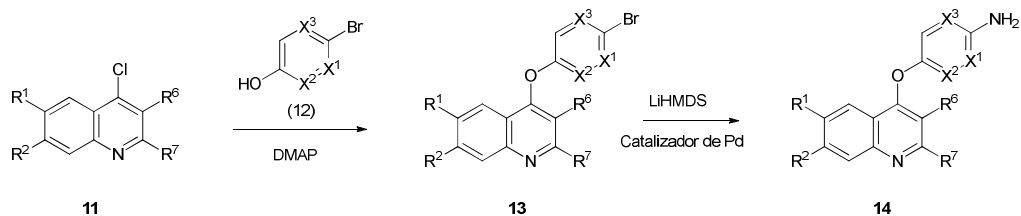
para la Fórmula I, que es útil para preparar los compuestos de la Fórmula I. El Compuesto **4** disponible en el comercio, en donde R^4 es hidrógeno, se puede hacer reaccionar con ácido borónico que tiene la Fórmula $(HO)_2B-R^5$, en donde R^5 es como se definió para la Fórmula I, usando condiciones de reacción estándares de acoplamiento cruzado catalizado por paladio, por ejemplo, condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, un catalizador de paladio y, opcionalmente, un ligando en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$ y Na_2CO_3 en dioxano a temperaturas elevadas), para proporcionar el Compuesto **5**.



Esquema 3

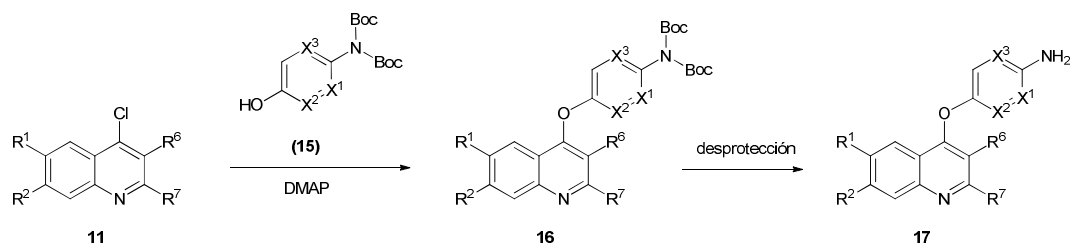
[00733] El Esquema 3 muestra un esquema general para la síntesis del Intermediario **10**, en donde R^3 , R^4 y R^5 son como se definieron para la Fórmula I, que es útil para preparar compuestos de la Fórmula I. El Compuesto **6** disponible en el comercio, en donde R^4 es como se definió para la Fórmula I, se puede hacer reaccionar con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina para proporcionar el Compuesto **7**. El Compuesto **7** se puede hacer reaccionar con un reactivo de amina que tiene la Fórmula H_2N-R^3 , en donde R^3 es como se definió para la Fórmula I, en presencia de una base fuerte tal como t-butoxido de sodio para proporcionar el Compuesto **8**. El Compuesto **8** se puede hacer reaccionar con N-bromosuccinimida para proporcionar el Compuesto **9**. El Compuesto **9** se puede hacer reaccionar con un ácido borónico que tiene la Fórmula $(HO)_2B-R^5$, en donde R^5 es como se definió para la Fórmula I, usando condiciones de reacción estándares de acoplamiento cruzado catalizado por paladio,

por ejemplo, condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, un catalizador de paladio y, opcionalmente, un ligando en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y Na_2CO_3 en dioxano a temperaturas elevadas), para proporcionar el Compuesto **10**.



Esquema 4

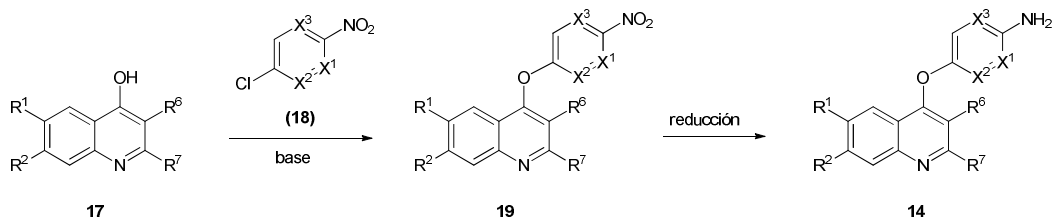
[00734] El Esquema 4 muestra un esquema general para la síntesis del Intermediario **14**, en donde R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , X^1 , X^2 y X^3 son como se definieron para la Fórmula I, que es útil para preparar los compuestos de la Fórmula I. El Compuesto **11** disponible en el comercio, en donde R^1 , R^2 , R^6 , y R^7 son como se definieron para la Fórmula I, se pueden hacer reaccionar con un reactivo disponible en el comercio que tiene la Fórmula **12** en donde X^1 , X^2 y X^3 son como se definieron para la Fórmula I, en presencia de una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina, para proporcionar el Compuesto **13**. El Compuesto **13** se puede tratar con hexametildisilazida de litio en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, Pd_2dba_3) en presencia de un ligando (por ejemplo, X-Phos) para proporcionar el Compuesto **14**.



Esquema 5

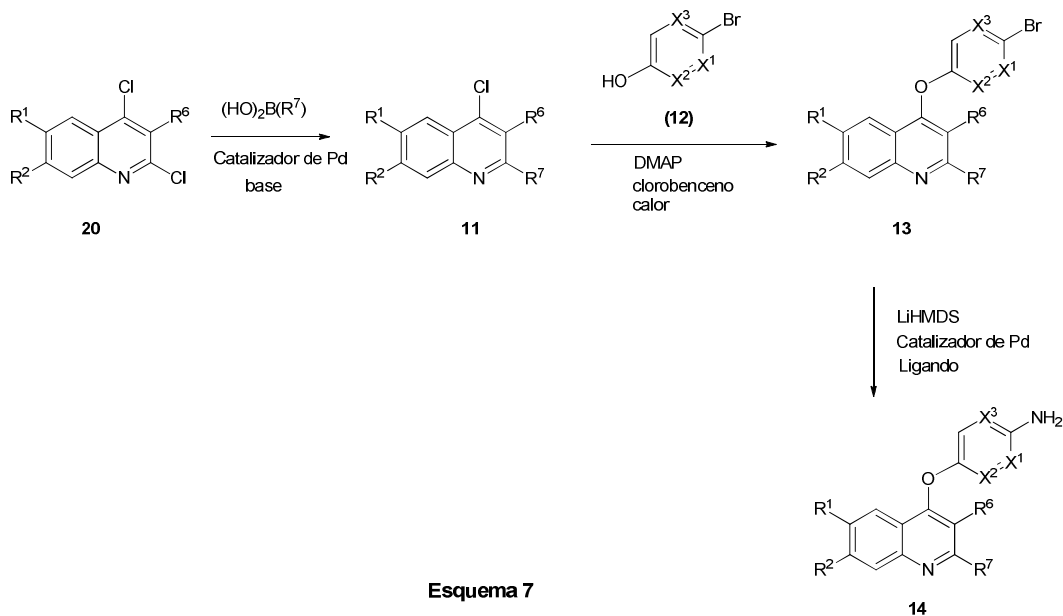
[00735] El Esquema 5 muestra un esquema general alternativo para la síntesis del Intermediario **17**, en donde R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , X^1 , X^2 y X^3 son como se definieron para la Fórmula I, que es útil para preparar los compuestos de la Fórmula I. El Compuesto **11** disponible en el comercio, en donde R^1 , R^2 , R^6 , y R^7 son como se definieron para la Fórmula I, se pueden hacer reaccionar con el reactivo **15** protegido por bis-Boc disponible en el comercio, en donde X^1 , X^2 y X^3 son como se definieron para la Fórmula I, a temperatura elevada en presencia de una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina, para proporcionar el Compuesto **16**. La eliminación de los grupos

protectores Boc en condiciones de reacción estándar (por ejemplo, en presencia de ácido trifluoroacético) proporciona el Compuesto **17**.



Esquema 6

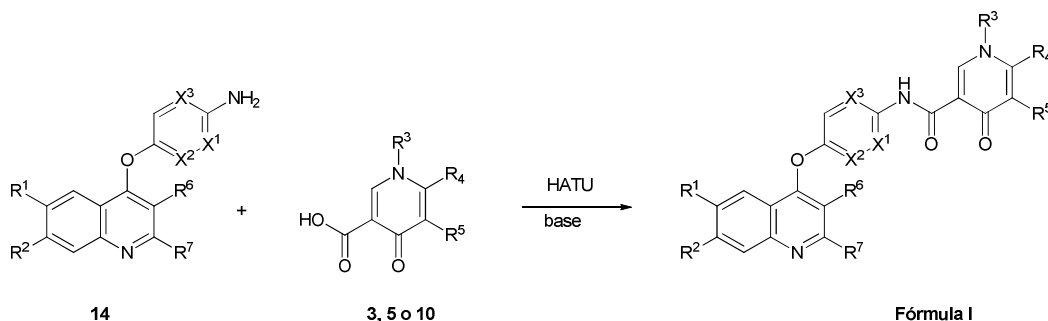
[00736] El Esquema 6 muestra un esquema general alternativo para la síntesis del Intermediario **14**, en donde R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , X^1 , X^2 y X^3 son como se definieron para la Fórmula I, que es útil para preparar los compuestos de la Fórmula I. El Compuesto **11** disponible en el comercio, en donde R^1 , R^2 , R^6 , y R^7 son como se definieron para la Fórmula I, se pueden hacer reaccionar con el compuesto **18** disponible en el comercio, en donde X^1 , X^2 y X^3 son como se definieron para la Fórmula I, en presencia de una base (por ejemplo, una base de carbonato alcalino, por ejemplo, Cs_2CO_3), para proporcionar el Compuesto **19**. La reducción de grupo nitro del Compuesto **9** en condiciones de reacción estándares (por ejemplo, Zn y cloruro de amonio) proporciona el Compuesto **14**.



Esquema 7

[00737] El Esquema 7 muestra un esquema general alternativo para la síntesis del Intermediario **14**, en donde R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , X^1 , X^2 y X^3 son como se definieron para la Fórmula I, que es útil para preparar los compuestos de la Fórmula I. El Compuesto **11** disponible en el comercio, en donde R^1 , R^2 , y R^6 son como se definieron para la

Fórmula I, se puede hacer reaccionar con un reactivo de ácido borónico disponible en el comercio que tiene la Fórmula $(HO)_2B(R^7)$ en donde R^7 es como se definió para la Fórmula I, usando condiciones de reacción estándares de acoplamiento cruzado catalizado por paladio, por ejemplo, condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, un catalizador de paladio y, opcionalmente, un ligando en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$ y Na_2CO_3 en dioxano a temperaturas elevadas), para proporcionar el Compuesto **11**. El Compuesto **11** se puede hacer reaccionar con un reactivo disponible en el comercio que tiene la Fórmula **12** en donde X^1 , X^2 y X^3 son como se definieron para la Fórmula I, en presencia de una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina, para proporcionar el Compuesto **13**. El Compuesto **13** se puede tratar con hexametildisilazida de litio en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, Pd_2dba_3) en presencia de un ligando (por ejemplo, X-Phos) para proporcionar el Compuesto **14**.

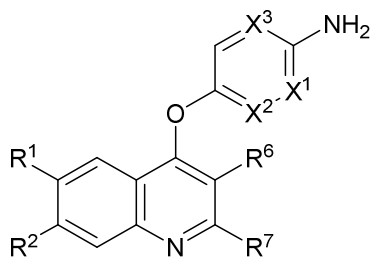


Esquema 8

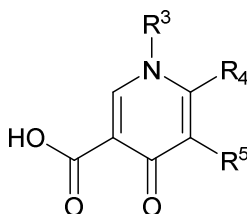
[00738] El Esquema 8 muestra un esquema general para la síntesis de compuestos de la Fórmula I. El Compuesto **14**, en donde R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , X^1 , X^2 y X^3 son como se definieron para la Fórmula I, preparado, por ejemplo, de acuerdo con el Esquema 4, 5, 6 o 7, se puede acoplar con el Compuesto **3** (en donde R^4 es hidrógeno y R^3 y R^5 son como se definieron para la Fórmula I), el Compuesto **5** (en donde R^3 es hidrógeno, R^4 es hidrógeno, y R^5 es como se definió para la Fórmula I) o el Compuesto **10** (en donde R^3 , R^4 y R^5 son como se definieron para la Fórmula I) en presencia de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) y una base amina tal como diisopropiletilamina, para proporcionar un compuesto de la Fórmula I.

[00739] En algunas formas de realización, en la presente se proporciona un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula I, que comprende:

[00740] hacer reaccionar un compuesto que tiene la Fórmula:



[00741] en donde R¹, R², R⁶, R⁷, X¹, X² y X³ son como se definieron para la Fórmula I, con un compuesto que tiene la Fórmula



[00742] en donde R³, R⁴ y R⁵ son como se definieron para la Fórmula I, en presencia de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido y una base amina.

[00743] Los compuestos de la Fórmula I o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden modular o inhibir la actividad de una o más quinasas TAM. La capacidad de los compuestos de la Fórmula I para actuar como inhibidores de una o más quinasas TAM se puede demostrar mediante los ensayos descritos en los Ejemplos A, B y C. Los valores IC₅₀ se muestran en la **Tabla 7**.

[00744] Los compuestos de la Fórmula I o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden modular o inhibir la actividad de quinasa c-Met. La capacidad de los compuestos de la Fórmula I para actuar como inhibidores de quinasas c-Met de tipo silvestre y determinadas mutantes se puede demostrar mediante el ensayo descrito en el Ejemplo D.

[00745] Como se usa en la presente, la expresión “una quinasa TAM” se refiere a una, dos o las tres tirosina quinasas receptoras TAM, es decir, TYRO3, AXL y MER.

[00746] Como se usa en la presente, la expresión “un inhibidor de quinasa TAM” se refiere a cualquier compuesto que presenta actividad de inhibición contra una, dos o las tres quinasas receptoras TAM, es decir, los compuestos presentan actividad inhibidora contra AXL y/o MER y/o TYRO3.

[00747] Como se usa en la presente, la expresión “un inhibidor de quinasa c-Met” se refiere a cualquier compuesto que presenta actividad inhibidora contra quinasas c-Met de tipo silvestre y determinadas mutantes. En una forma de

realización, la expresión “un inhibidor de quinasa c-met” se refiere a cualquier compuesto que presenta actividad inhibidora contra quinasa c-Met de tipo silvestre o quinasa c-Met mutante seleccionada de Del14, D1228H, D1228N, F1200I, L1195V, Y1230C, Y1230H y Y1230S.

[00748] En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula I, II, III y IV o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen actividad inhibidora contra AXL. En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula I, II, III y IV o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen actividad inhibidora contra MER. En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula I, II, III y IV tiene actividad inhibidora contra AXL y MER. En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula I, II, III y IV o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen actividad inhibidora contra AXL, MER y TYRO3. En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula I, II, III y IV o las sales de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico tienen actividad inhibidora contra quinasa c-Met. En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula I, II, III y IV o las sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen actividad inhibidora contra una o más tirosina quinasas receptoras seleccionadas de AXL, MER, TYRO3, y c-Met. En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula I, II, III y IV o las sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen actividad inhibidora contra una quinasa c-Met que no incluye los aminoácidos codificados por el exón 14. En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula I, II, III y IV o las sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen actividad inhibidora contra una c-Met mutada (por ejemplo, cualquiera de los ejemplos de proteínas c-Met mutadas descritas en la presente o conocidas en el estado de la técnica) (por ejemplo, una mutación en c-Met que genera resistencia a un inhibidor de c-Met tipo I).

[00749] En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula I, II, III y IV o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico presentan actividad inhibidora (IC_{50}) contra una quinasa TAM y/o c-Met de menos de alrededor de 300 nM, menos de alrededor de 250 nM, menos de alrededor de 200 nM, menos de alrededor de 150 nM, menos de alrededor de 100 nM, menos de alrededor de 50 nM, menos de alrededor de 25 nM, menos de alrededor de 10 nM, o menos de alrededor de 1 nM como se midió en un ensayo descrito en la presente. En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula I, II, III y IV o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico presentan actividad inhibidora (IC_{50}) contra una

quinasa TAM y/o c-Met de menos de alrededor de 25 nM, menos de alrededor de 10 nM, menos de alrededor de 5 nM, o menos de alrededor de 1 nM como se midió en un ensayo proporcionado en la presente.

[00750] En algunas formas de realización, los compuestos de ejemplo de la Fórmula I, II, III y IV o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico presentan actividad inhibidora (IC_{50}) contra AXL de menos de alrededor de 50 nM, menos de alrededor de 25 nM, menos de alrededor de 10 nM, o menos de alrededor de 1 nM como se midió en un ensayo descrito en la presente.

[00751] En algunas formas de realización, los compuestos de ejemplo de la Fórmula I, II, III y IV o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico presentan actividad inhibidora (IC_{50}) contra MER de menos de alrededor de 100 nM, menos de alrededor de 75 nM, menos de alrededor de 50 nM, o menos de alrededor de 25 nM, o menos de alrededor de 10 nM, como se midió en un ensayo descrito en la presente.

[00752] En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula I, II, III y IV o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico presentan actividad inhibidora (IC_{50}) contra TYRO3 de menos de alrededor de 300 nM, menos de alrededor de 250 nM, menos de alrededor de 200 nM, menos de alrededor de 100 nM, menos de alrededor de 50 nM, menos de alrededor de 25 nM, o menos de alrededor de 10 nM, como se midió en un ensayo descrito en la presente.

[00753] En una forma de realización, los compuestos de la Fórmula I, II, III y IV o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico presentan actividad inhibidora (IC_{50}) contra c-Met de menos de alrededor de 1000 nM, menos de alrededor de 750 nM, menos de alrededor de 500 nM, menos de alrededor de 250 nM, menos de alrededor de 200 nM, menos de alrededor de 100 nM, menos de alrededor de 50 nM, menos de alrededor de 25 nM, menos de alrededor de 10 nM, o menos de alrededor de 1 nM como se midió en un ensayo descrito en la presente.

[00754] En algunas formas de realización, en la presente se proporciona un método para inhibir la quinasa AXL, que comprende poner en contacto la quinasa AXL con un compuesto de la Fórmula I, II, III y IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00755] En algunas formas de realización, en la presente se proporciona un método para inhibir la quinasa MER, que comprende poner en contacto la quinasa MER con un compuesto de la Fórmula I, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00756] En algunas formas de realización, en la presente se proporciona un método para inhibir quinasa TYRO3, que comprende poner en contacto la quinasa TYRO3 con un compuesto de la Fórmula I, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00757] En algunas formas de realización, en la presente se proporciona un método para inhibir quinasa c-Met (por ejemplo, cualquiera de las quinasas c-Met de ejemplo descritas en la presente), que comprende poner en contacto la quinasa c-Met con un compuesto de la Fórmula I, II, III y IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00758] Los compuestos de la Fórmula I, II, III y IV o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico son útiles en el tratamiento de distintas enfermedades asociadas a mayor (por ejemplo, al menos 1 %, al menos 2 %, al menos 4 %, al menos 6 %, al menos 8 %, al menos 10 %, al menos 12 %, al menos 14 %, al menos 16 %, al menos 18 %, al menos 20 %, al menos 25 %, al menos 30 %, al menos 35 %, al menos 40 %, al menos 45 %, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 100 %, al menos 110 %, al menos 120 %, al menos 130 %, al menos 140 %, al menos 150 %, al menos 160 %, al menos 170 %, al menos 180 %, al menos 190 %, al menos 200 %, al menos 210 %, al menos 220 %, al menos 230 %, al menos 240 %, al menos 250 %, al menos 260 %, al menos 270 %, al menos 280 %, al menos 290 %, o al menos 300 % de) expresión, nivel y/o actividad de una o más de las quinasas TAM y/o quinasa c-Met (por ejemplo, en una célula cancerosa o en una célula inmunitaria) (por ejemplo, en comparación con un control, por ejemplo, un tejido o célula no canceroso, o una célula o tejido correspondiente de un sujeto de control que no tiene cáncer). En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula I, II, III y IV o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico son útiles para el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos, tales como distintos tipos de cáncer. En algunas formas de realización, los tumores con una mutación activadora (por ejemplo, una mutación puntual o una traslocación cromosómica) en un gen que codifica una tirosina quinasa receptora y/o regulación ascendente de la expresión de una tirosina quinasa receptora (por ejemplo, cualquiera de las quinasas TAM o quinasa c-Met descritas en la presente) puede ser particularmente sensible a los compuestos de la Fórmula I, II, III y IV. En una forma de realización, los tumores con una mutación en un gen MET que deriva en la omisión del exón 14 durante el empalme de mRNA son sensibles a los

compuestos de la Fórmula I, II, III y IV. En una forma de realización, los tumores que tienen una mutación en un gen MET que deriva en la expresión de una proteína c-Met que tiene resistencia a un inhibidor de c-Met tipo I son sensibles a los compuestos de la Fórmula I, II, III y IV.

[00759] Como se usa en la presente, los términos “tratar” o “tratamiento” se refieren a medidas terapéuticas o paliativas. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, entre otros, alivio, en todo o en parte, de los síntomas asociados a la enfermedad o trastorno o afección, disminución del alcance la enfermedad, estado estabilizado (es decir, no desmejorado) de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de enfermedad (por ejemplo, uno o más síntomas de la enfermedad), y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable. “Tratamiento” puede significar también prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada en caso de no recibir tratamiento.

[00760] Como se usa en la presente, los términos “sujeto”, “individuo” o “paciente” se usan de manera indistinta y se refieren a cualquier animal, que incluye mamíferos, tales como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos, primates, y seres humanos. En algunas formas de realización, el paciente es un ser humano. En algunas formas de realización, el sujeto experimentó y/o exhibió al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a tratar y/o prevenir. En algunas formas de realización, se identificó o diagnosticó que el sujeto tiene un trastorno o enfermedad asociado a TAM (por ejemplo, un tipo de cáncer asociado a TAM) y/o se identificó o diagnosticó que el sujeto tiene un trastorno o enfermedad asociada a c-Met (por ejemplo, un tipo de cáncer asociado a c-Met) (por ejemplo, según se determinó mediante un ensayo o kit aprobado por un ente regulador, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas formas de realización, se identificó o diagnosticó que el sujeto tiene un tipo de cáncer asociado a una o más quinasas TAM y/o quinasa c-met (por ejemplo, un tipo de cáncer asociado a TAK) (por ejemplo, según se determinó mediante un ensayo o kit aprobado por un ente regulador, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas formas de realización, el sujeto tiene un tumor que se asocia a una o más quinasas TAM y/o quinasa c-Met (por ejemplo, un aumento de expresión, nivel y/o actividad de una o más quinasas TAM y/o quinasa c-Met en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa o una célula inmunitaria) en comparación con un tejido de control, por ejemplo, no canceroso, o un tejido correspondiente de un sujeto de control que no tiene cáncer) (por ejemplo, según se

determinó mediante un ensayo o kit aprobado por un ente regulador). En algunas formas de realización, se cree que el sujeto tiene un tipo de cáncer asociado a TAM y/o un tipo de cáncer asociado a c-Met. En algunas formas de realización, el sujeto tiene una historia clínica que indica que el sujeto tiene un tumor asociado a una o más quinasas TAM (por ejemplo, un tipo de cáncer asociado a TAM) y/o quinasa c-Met (y, opcionalmente, la historia clínica indica que el sujeto debería tratarse con cualquiera de las composiciones proporcionadas en la presente). En algunas formas de realización, el paciente es un paciente pediátrico.

[00761] La expresión “paciente pediátrico” como se usa en la presente se refiere a un paciente menor de 21 años al momento de diagnóstico o tratamiento. El término “pediátrico” se puede dividir en distintas subpoblaciones que incluyen: neonatos (del nacimiento al primer mes de vida); infantes (1 mes a 2 años); niños (2 años a 12 años); y adolescentes (12 años a 21 años (hasta cumplir 22 años exclusive)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15.^a ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. *Rudolph's Pediatrics*, 21.^a ed. New York: McGraw-Hill, 2002; y Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 2.^a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. En algunas formas de realización, un paciente pediátrico es del nacimiento a los 28 días de vida, de 29 días de vida a menos de 2 años, de 2 años a menos de 12 años, o de 12 años a 21 años (hasta cumplir 22 años exclusive). En algunas formas de realización, un paciente pediátrico es del nacimiento a los 28 días de vida, de los 29 días a menos de 1 año, de 1 mes a menos de 4 meses, de 3 meses a menos de 7 meses, de 6 meses a menos de 1 año, de 1 año a menos de 2 años, de 2 años a menos de 3 años, de 2 años a menos de 7 años, de 3 años a menos de 5 años, de 5 años a menos de 10 años, de 6 años a menos de 13 años, de 10 años a menos de 15 años, o de 15 años a menos de 22 años.

[00762] La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un paciente que necesita dicho tratamiento, es suficiente para (i) tratar un trastorno o enfermedad asociado a TAM (por ejemplo, un tipo de cáncer asociado a TAM) y/o un trastorno o enfermedad asociado a quinasa c-Met (por ejemplo, un tipo de cáncer asociado a MET), (ii) atenuar, mejorar, o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) retrasar la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno descritos en la presente. La cantidad de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV que corresponderá a dicha cantidad variará según factores tales como el compuesto particular, la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, el peso) del

paciente que necesita el tratamiento; sin embargo, una persona del oficio de nivel medio puede determinarlo de manera rutinaria.

[00763] La expresión “ente regulador” se refiere a un organismo público para la aprobación del uso médico de los agentes farmacéuticos en el país. Un ejemplo no limitativo de un ente regulador es la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA).

[00764] La expresión “trastorno o enfermedad asociada a TAM”, como se usa en la presente, se refiere a enfermedades o trastornos asociados a o que tienen mayor expresión y/o actividad de una o más las quinasas TAM en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa o una célula inmunitaria) (por ejemplo, en comparación con un control, por ejemplo, un tejido o célula no canceroso, o una célula o tejido correspondiente de un sujeto de control que no tiene cáncer) y/o en donde la activación de una quinasa TAM expresada en células no cancerosas contribuye a la enfermedad. Los ejemplos no limitativos de un trastorno o enfermedad asociado a TAM incluyen, por ejemplo, cáncer (un tipo de cáncer asociado a TAM), por ejemplo, cualquiera de los distintos tipos de cáncer descritos en la presente. En algunas formas de realización, la enfermedad es un tipo de cáncer que sobreexpresa una o más quinasas TAM después del tratamiento con al menos un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, uno o más de cualquiera de los agentes antineoplásicos adicionales descritos en la presente), por ejemplo, un agente terapéutico dirigido a quinasas y/o un agente quimioterapéutico descritos en la presente). En algunas formas de realización, la enfermedad se asocia a la señalización a través de una o más quinasas TAM expresadas en células del sistema inmunitario (por ejemplo, células inmunitarias seleccionadas del grupo de macrófagos asociados al tumor, células *natural killer* (NK), y subconjuntos de células dendríticas asociadas a tumores), en donde la expresión de una o más quinasas TAM en el sistema inmunitario puede limitar la capacidad del sistema inmunitario del paciente para crear una respuesta antitumoral eficaz.

[00765] La expresión “cáncer asociado a TAM”, como se usa en la presente, se refiere a tipos de cáncer asociados a o que tienen mayor expresión y/o actividad de una o más las quinasas TAM en una célula cancerosa o una célula inmunitaria (por ejemplo, en comparación con un control, por ejemplo, un tejido o célula no canceroso, o un tejido o célula correspondiente de un sujeto de control que no tiene cáncer). Los ejemplos no limitativos de cáncer asociado a TAM se describen en la presente. En algunas formas de realización, el cáncer asociado a TAM es un tipo de cáncer que

tiene una traslocación cromosómica que deriva en la expresión de una proteína de fusión TMEM87B-MERTK (por ejemplo, aminoácidos 1-55 de TMEM87B y aminoácidos 433-1000 de MERTK) o una proteína de fusión AXL-MBIP. Una descripción de una traslocación cromosómica de ejemplo que deriva en la expresión de una proteína de fusión TMEM87B-MERTK se proporciona en Shaver et al. (*Cancer Res.* 76(16):4850-4860, 2016). Una descripción de una traslocación cromosómica de ejemplo que deriva en la expresión de una proteína de fusión AXL-MBIP se proporciona en Seo et al. (*Genome Res.* 22:2109-2119, 2012). Las traslocaciones cromosómicas o la expresión resultante de las proteínas de fusión TMEM87B-MERTK o AXL-MBIP se pueden detectar usando hibridación *in situ* (por ejemplo, hibridación fluorescente *in situ* (FISH)). Las traslocaciones cromosómicas que derivan en la expresión de TMEM87B-MERTK o AXL-MBIP se pueden detectar mediante la secuenciación de ADN de una muestra obtenida del sujeto (por ejemplo, sangre, plasma, orina, líquido cefalorraquídeo, saliva, esputo, lavado broncoalveolar, bilis, líquido linfático, líquido del quiste, ascitis de heces, o una biopsia tumoral obtenidos del sujeto). Los métodos de ejemplo que se pueden usar para secuenciar el ADN son conocidos en el estado de la técnica e incluyen, por ejemplo, secuenciación de nueva generación (NGS), PCR tradicional, PCR digital y análisis de micromatrices. Los métodos adicionales que se pueden usar para detectar las traslocaciones cromosómicas que derivan en la expresión de las proteínas de fusión TMEM87B-MERTK o AXL-MBIP, o la expresión de las proteínas de fusión TMEM87B-MERTK o AXL-MBIP, son conocidos en el estado de la técnica.

[00766] La expresión “trastorno o enfermedad asociada a c-Met”, como se usa en la presente, se refiere a enfermedades o trastornos asociados a o que tienen mayor expresión, nivel, y/o actividad de quinasa c-Met en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa o una célula inmunitaria) (por ejemplo, en comparación con un control, por ejemplo, un tejido o célula no canceroso, o un tejido o célula correspondiente de un sujeto de control que no tiene cáncer) y/o en donde la activación de una quinasa c-Met expresada en células no cancerosas contribuye a la enfermedad. Los ejemplos no limitativos de un trastorno o enfermedad asociada a c-Met incluyen, por ejemplo, cáncer (un tipo de cáncer asociado a c-Met), por ejemplo, cualquiera de los distintos tipos de cáncer descritos en la presente. En una forma de realización, la enfermedad es un tipo de cáncer que sobreexpresa quinasa c-Met después del tratamiento con al menos un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, uno o más de cualquiera de los agentes antineoplásicos adicionales descritos en la presente). En algunas formas

de realización, la enfermedad es un tipo de cáncer que tiene un nivel de proteína mayor de quinasa c-Met (por ejemplo, debido a la mutación en un gen MET que deriva en menor degradación por proteasoma de c-quinasa MET en una célula de mamífero). En algunas formas de realización, la enfermedad es un tipo de cáncer que tiene un mayor nivel de actividad de quinasa c-Met debido a una mutación activadora en un gen c-Met (por ejemplo, cualquiera de las mutaciones activadoras en un gen c-Met descrito en la presente) o un aumento en la expresión de una quinasa c-Met en una célula de mamífero. En algunas formas de realización, la enfermedad es un tipo de cáncer que expresa una quinasa c-Met que es resistente (por ejemplo, al menos en cierta medida en comparación con una quinasa c-Met de tipo silvestre) a un inhibidor de c-Met tipo I.

[00767] Las tirosina quinasas receptoras (RTK) son proteínas de superficie celular que transmiten señales del entorno extracelular al citoplasma celular y el núcleo para regular eventos celulares tales como supervivencia, crecimiento, proliferación, diferenciación, adhesión y migración. Todas las RTK contienen un dominio extracelular de fijación al ligando y un dominio de tirosina quinasa de proteína citoplasmática. La fijación al ligando deriva en la dimerización de RTK, que desencadena la activación de la quinasa citoplasmática e inicia la vía de transducción de señal corriente abajo. RTK se puede clasificar en distintas subfamilias en función de su similitud de secuencia. Las tirosina quinasas receptoras TAM (TYRO3, AXL (también conocida como UFO) y MER) constituyen una clase emergente de puntos de control inmunitarios innatos que participan en etapas clave de inmunidad antitumoral (Akalu, T, et al., Immunological Reviews 2017; 276:165-177). Las quinasas TAM se caracterizan por un dominio extracelular de fijación al ligando que consiste en dos dominios tipo inmunoglobulina y dos dominios tipo III de fibronectina. Se identificaron dos ligandos, específico de detención del crecimiento 6 (GAS6) y proteína S (ProS), para quinasas TAM. GAS6 se puede fijar a y activar las tres quinasas TAM, mientras que ProS1 es un ligando para MER y TYRO3 (Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785).

[00768] Las quinasas TAM se expresan ectópicamente o sobreexpresan en una amplia variedad de tipos de cáncer, que incluye cáncer de mama, de colon, renal, de piel, de pulmón, de hígado, del SNC (por ejemplo, glioblastomas, neuroblastomas), de ovario, de próstata, y neoplasias tiroideas, y cáncer metastásico que incluye cáncer de mama, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, carcinoma hepatocelular, cáncer de tiroides, cáncer de vejiga, sarcoma de

Kaposi, mesotelioma, cáncer de esófago, glioblastoma, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, neuroblastoma y osteosarcoma (Graham et al., 2014, *Nature Reviews Cancer* 14, 769-785; y Linger et al., 2008, *Oncogene* 32, 3420-3431) y tienen una función importante en el inicio y mantenimiento del tumor. Cuando se activan, AXL y MER pueden regular la supervivencia, proliferación, migración e invasión de células tumorales, la angiogénesis y las interacciones tumor-huésped (Schoumacher, M. et al., *Curr. Oncol. Rep.* 2017; 19(3);19) En consecuencia, el bloqueo de la señalización de TAM puede promover el acoplamiento de inmunidad adaptiva y complementar el bloqueo del punto de control del linfocito T (Akalu, T, et al., *Immunological Reviews* 2017; 276:165-177). Por lo tanto, la inhibición de TAM representa un enfoque atractivo para actuar sobre otra clase de RTK oncogénicas (Graham et al., 2014, *Nature Reviews Cancer* 14, 769-785; y Linger et al., 2008, *Oncogene* 32, 3420-3431).

[00769] Originalmente, AXL se identificó como un gen de transformación de ADN de pacientes con leucemia mielógena crónica (O'Bryan et al., 1991, *Molecular and Cellular Biology* 11, 5016-5031). GAS6 se fija a AXL e induce la posterior autofosforilación y activación de tirosina quinasa AXL. El AXL activa varias vías de señalización corriente abajo que incluyen PI3K-AKT, RAF-MAPK, PLC-PKC (Feneyrolles et al., 2014, *Molecular Cancer Therapeutics* 13, 2141-2148; Linger et al., 2008, *Oncogene* 32, 3420-3431). La sobreexpresión o sobreactivación de la proteína AXL se correlacionó con la promoción de múltiples procesos oncógenos. Los altos niveles de expresión de AXL se asociaron a un mal pronóstico en diferentes tipos de cáncer, tales como glioblastoma multiforme (Hutterer, M., et al., *Clin. Cancer Res.* 2008, 14, 130-138), cáncer de mama (Wang, X., *Cancer Res.* 2013, 73, 6516-6525), cáncer de pulmón (Niederst, M. et al., *Sci. Signaling*, 2013, 6, re6), osteosarcoma (Han, J., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013, 435, 493-500), y leucemia mieloide aguda (Ben-Batalla, L., et al., *Blood* 2013, 122, 2443-2452). El AXL se sobreexpresa o amplifica en una variedad de neoplasias que incluyen cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de mama, melanoma y carcinoma de células renales (Linger et al., 2008, *Oncogene* 32, 3420-3431), y la sobreexpresión de AXL se correlaciona con un mal pronóstico (Linger et al., 2008, *Oncogene* 32, 3420-3431). La activación de AXL promueve la supervivencia, proliferación, angiogénesis, metástasis y resistencia de las células cancerosas a la quimioterapia y los tratamientos dirigidos. La reducción de la expresión de AXL o el anticuerpo contra AXL pueden inhibir la migración del cáncer de mama y el cáncer NSCLC *in vitro*, y bloquear el crecimiento tumoral en los modelos de xenoinjerto tumoral (Li et al., 2009, *Oncogene* 28, 3442-

3455). En las células de cáncer de páncreas, la inhibición de AXL disminuyó la proliferación y supervivencia celular (Koorstra et al., 2009, *Cancer Biology & Therapy* 8, 618-626). En el cáncer de próstata, la inhibición de AXL disminuyó la migración, invasión y proliferación celular (Tai et al., 2008, *Oncogene* 27, 4044-4055). En el cáncer de mama triple negativo, los pacientes generalmente presentan un desafío clínico significativo, ya que no responden a los distintos tratamientos dirigidos contra el cáncer debido a una aparente falta de activación de RTK. Sin embargo, los pacientes con cáncer de mama triple negativo sí muestran cierta respuesta a la quimioterapia a base de taxanos y los estudios sugieren que combinar fármacos antimitóticos (por ejemplo, docetaxel) con células cancerosas sensibilizadas por inhibidores de AXL, y AXL en combinación con un fármaco antimitótico pueden ser un tratamiento conjunto apropiado en el contexto de esta enfermedad (Wilson, et al., *Cancer Res.* 2014, 74(20), 5878-5890).

[00770] Las quinasas TAM pueden contribuir a una resistencia terapéutica mediante al menos tres mecanismos: señalización de supervivencia intrínseca en células tumorales, inducción de quinasas TAM como un mecanismo de escape para tumores que se trataron con agentes de diana oncógena, e inmunosupresión en el microentorno tumoral (Graham, et al., *Nature Reviews Cancer*, 2014, 14, 769-785).

[00771] Se descubrió que las quinasas TAM promueven la resistencia a quimioterapias citotóxicas (quimiorresistencia) en células de leucemia y células tumorales sólidas (Graham, et al., *Nature Reviews Cancer*, 2014, 14, 769-785). Se descubrió que los linfocitos transgénicos que expresan MER ectópicamente son más resistentes a la dexametasona que los linfocitos de tipo silvestre (Keating, A.K., et al., *Oncogene*, 2006, 25, 6092-6100), y la estimulación de células B-ALL con resistencia aumentada por GAS6 a citarabina (Shiozawa, Y., et al., *Neoplasia*, 2010, 12, 116-127). El AXL se induce en células de leucemia mieloide aguda (AML) que se trataron con quimioterapias citotóxicas, y media una mayor quimiorresistencia (Hong, C.C., et al., *Cancer Lett.*, 2008, 268, 314-324). Las líneas celulares de leucemia mieloide crónica (CML) resistente a quimioterapia tienen niveles de regulación ascendente de AXL, y la reducción de la expresión de AXL mediada por shARN aumenta la quimiosensibilidad en células CML y modelos de xenoinjerto (Zhao, Y., et al., *Cancer Invest.* 2012, 30, 287-294). De manera similar, la reducción de MER mediada por shARN sensibiliza las células de leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B (B-ALL) y la leucemia linfoblástica aguda del linaje T (T-ALL) a un rango de quimioterapias (Linger, R.M., et al., *Blood*, 2013, 122, 1599-1609; Brandao, L.N., et al., *Blood Cancer J.*, 2013, 3,

e101). En los tumores sólidos, tales como cáncer pulmonar de células no pequeñas, adenocarcinoma ductal pancreático, astrocitoma, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de ovario, melanoma y glioblastoma multiforme, la sobreexpresión de AXL o MER promueve la quimiorresistencia, y la inhibición mediada por shARN sensibiliza las células al tratamiento con quimioterapias citotóxicas (Linger, R.N., et al., *Oncogene*, 2013, 32, 3420-3431; Song, X., et al., *Cancer*, 2011, 117, 734-743; Keating, A.K., et al., *Mol. Cancer Ther.* 2010, 9, 1298-1307; Lay, J.D., et al., *Cancer Res.* 2007, 67, 3878-3887; Zhao, Y., et al., *Cancer Invest*, 2012, 30, 287-294; Macleod, K., *Cancer Res.* 2005, 65, 6789-6800; Zhu, S., et al., *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2009, 106, 17025-17030; Wang, Y., et al., *Oncogene* 2013, 32, 872-882).

[00772] En contraste con la quimiorresistencia, los ejemplos de resistencia adquirida para quinasas TAM actualmente se limitan a AXL. El AXL se reguló de manera ascendente en CML resistente a imatinib y líneas celulares de tumor del estroma gastrointestinal (GIST) y muestras tumorales (Mahadevan, D., et al., *Oncogene*, 2007, 26, 3909-3919; Dufies, M., et al., *Oncotarget* 2011, 2, 874-885; Gioia, R., et al., *Blood*, 2011, 118, 2211-2221), y la reducción de la expresión de AXL mediada por siARN restauró la sensibilidad a imatinib en líneas celulares resistentes (Dufies, M., et al.). De manera similar, el AXL se indujo en líneas celulares de cáncer de mama HER2 (también conocido como ERBB2) positivo resistentes a lapatinib, y la inhibición de AXL restauró la sensibilidad a lapatinib (Liu, L., et al., *Cancer Res.* 2009, 69, 6871-6878). AXL se asoció a la resistencia adquirida a inhibidores de tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (por ejemplo, lapatinib y erlotinib) y anticuerpos terapéuticos (por ejemplo, cetuximab) en cáncer de mama triple negativo (Meyer, A.S. et al., *Sci. Signal* 2013, 6, ra66), cáncer colorrectal (Brand, et al., *Cancer Res.* 2014, 74:5152-5164), líneas celulares de cáncer de cabeza y cuello (Kiles, K.M, et al., *Mol. Cancer Ther.* 2013, 12, 2541-2558), y cáncer pulmonar de células no pequeñas (Zhang, *Nat. Genet.* 2013, 44(8), 852-860). AXL también se asoció a la resistencia adquirida a inhibidores que actúan sobre otras quinasas, que incluyen los inhibidores de PI3K α tales como alpelisib (BYL719) en carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello y de esófago (Elkabets, et al., *Cancer Cell* 2015, 27:533-546), inhibidores de MEK (por ejemplo, U0126 (1,4-diamino-2,3-diciano-1,4-bis(o-aminofenilmercapto)butadieno) y PD 325901 (1,4-diamino-2,3-diciano-1,4-bis(o-aminofenilmercapto)butadieno) en líneas celulares de cáncer de mama triple negativo y líneas celulares de melanoma (Miller, et al., *Cancer Discovery* 2016, 6:382-39), factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) (Ware, K.E., *Oncogenesis* 2013, 2,

e39), quinasa de linfoma anaplásico (ALK) (Kim, H.R., et al., Mol. Oncol. 2013, 7, 1093-1102) y receptor del factor de crecimiento 1 tipo insulina (IGF1R) (Huang, R., Cancer Res. 2010, 70, 7221-7231), y se demostró que la inhibición de AXL supera o retrasa la resistencia a estos inhibidores. AXL se regula de manera ascendente en líneas celulares NSCLC y xenoinjertos que son resistentes a los inhibidores de tirosina quinasa EGFR (erlotinib) y los fármacos de anticuerpos (cetuximab) (Brad, T.M., et al., Cancer Res. 2014, 74, 5152-5164; Zhang, Z., et al., Nature Genet. 2012, 44, 852-860), y se induce en 20 % de las muestras tumorales emparejadas que se obtienen de pacientes con NSCLC después de desarrollar resistencia al inhibidor de EGFR erlotinib.

[00773] Con respecto a los inhibidores duales de MER y AXL, la función normal de MER y AXL en la prevención y terminación de las respuestas innatas a células *natural killer* (NK) e inflamación mediada por el sistema inmunitario se subvierten en el microambiente tumoral. MER y AXL disminuyen la actividad antitumoral de las células NK, que permiten mayor metástasis.

[00774] MER se identificó originalmente como una fosfoproteína de una genoteca de expresión de linfoblastoides (Graham et al., 1995, Oncogene 10, 2349-2359). Tanto GAS6 como ProS se pueden fijar a MER e inducir la fosforilación y activación de quinasa MER (Lew et al., 2014. eLife, 3 :e03385). Del mismo modo que AXL, la activación de MER también transmite vías de señalización corriente abajo que incluyen PI3K-Akt y Raf-MAPK (Linger et al., 2008, Oncogene 32, 3420-3431). MER se sobreexpresa en muchos tipos de cáncer, que incluyen mieloma múltiple, gástrico, de próstata, de mama, melanoma y rhabdomyosarcoma (Linger et al., 2008, Oncogene 32, 3420-3431). La reducción de la expresión de MER inhibe el crecimiento tumoral de mieloma múltiple *in vitro* y en modelos de xenoinjerto (Waizenegger et al., 2014, Leukemia, 1-9). En la leucemia mieloide aguda, la reducción de la expresión de MER indujo apoptosis, disminuyó la formación de colonias, y aumentó la supervivencia en un modelo de ratón (Lee-Sherick et al., 2013, Oncogene 32, 5359-5368). La inhibición de MER aumentó la apoptosis, disminuyó la formación de colonias, aumentó la quimiosensibilidad, y disminuyó el crecimiento tumoral en NSCLC (Linger et al., 2013, Oncogene 32, 3420-3431). Se observaron efectos similares para la reducción de la expresión de MER en melanoma (Schlegel et al., 2013) y glioblastoma (Wang et al., 2013, Oncogene 32, 872-882).

[00775] Originalmente, TYRO3 se identificó a través de un estudio de clonación a base de PCR (Lai and Lemke, 1991, Neuron 6, 691-704). Ambos ligandos, GAS6 y

ProS, se pueden fijar a y activar Tyro3. TYRO3 también tiene una función en el crecimiento y proliferación del cáncer. TYRO3 se sobreexpresa en células de melanoma, y la reducción de la expresión de TYRO3 induce la apoptosis en estas células (Demarest et al., 2013, *Biochemistry* 52, 3102-3118).

[00776] Las quinasas TAM surgieron como una diana inmunooncológica potencial. Las respuestas clínicas duraderas al bloqueo de puntos de control inmunitarios observado en pacientes con cáncer indican claramente que el sistema inmunitario tiene una función fundamental en el inicio y mantenimiento del tumor. Las mutaciones genéticas de las células cancerosas pueden proporcionar un conjunto diverso de antígenos que las células inmunitarias pueden usar para distinguir células tumorales de su contraparte normal. Sin embargo, las células cancerosas desarrollaron múltiples mecanismos para evadir la vigilancia inmunitaria del huésped. De hecho, una característica distintiva del cáncer humano es su capacidad de evitar la destrucción inmunitaria. Las células cancerosas pueden inducir un microambiente inmunosupresor al promover la formación de macrófagos asociados al tumor M2, células supresoras derivadas de mielóide (MDSC), y linfocitos T reguladores. Las células cancerosas también pueden producir altos niveles de proteínas de puntos de control inmunitarios tales como PD-L1 para inducir anergia o agotamiento de los linfocitos T. Ahora está claro que los tumores incorporan determinadas vías de puntos de control inmunitarios como un mecanismo principal de resistencia inmunitaria (Pardoll, 2012, *Cancer* 12, 252-264). Antagonizar estos reguladores negativos de la función de los linfocitos T con anticuerpos demostró una eficacia notable en ensayos clínicos de una cantidad de neoplasias que incluyen melanoma avanzado, cáncer de vejiga y cáncer pulmonar de células no pequeñas. Si bien estos tratamientos mostraron resultados alentadores, no todos los pacientes generan una respuesta antitumoral, lo que sugiere que otras vías inmunosupresoras también pueden ser importantes.

[00777] Se demostró que las quinasas TAM funcionan como puntos de control para la activación inmunitaria en el microambiente tumoral. Todas las quinasas TAM se expresan en células NK, y las quinasas TAM inhiben la actividad antitumoral de las células NK. LDC1267, un inhibidor de quinasa TAM de molécula pequeña, activa las células NK, y bloquea la metástasis en modelos tumorales con histologías diferentes (Paolino et al., 2014, *Nature* 507, 508-512). Además, la quinasa MER disminuye la actividad de macrófagos asociados a tumores a través de mayor secreción de citocinas inmunosupresoras, tales como IL10 y IL4, y menor producción de citocinas

inmunoactivadoras, tales como IL12 (Cook et al., 2013, *The Journal of Clinical Investigation* 123, 3231-3242). Se demostró que la inhibición de MER revierte este efecto. Como resultado, los ratones *knockout* MER son resistentes a la formación del tumor PyVmT (Cook et al., 2013, *Journal of Clinical Investigation* 123, 3231-3242). La función de las quinasas TAM en la respuesta inmunitaria también se apoya en estudios de ratones *knockout*. Son viables los ratones knockout de TAM triple (TKO). Sin embargo, estos ratones mostraron signos de enfermedad autoinmunitaria que incluyen bazo y ganglios linfáticos expandidos, producción de autoanticuerpos, almohadillas y articulaciones hinchadas, lesiones cutáneas, y lupus eritematoso sistémico (Lu and Lemke, 2001, *Science* 293, 306-311). Esto coincide con el fenotipo *knockout* para dianas inmunooncológicas tales como CTLA4 y PD-1. Tanto los ratones *knockout* CTLA-4 como PD-1 mostraron signos de enfermedad autoinmunitaria, y estos ratones murieron pocas semanas después de nacer (Chambers et al., 1997, *Immunity* 7, 885-895; y Nishimura et al., 2001, *Science* 291, 319-322). Por lo tanto, la inhibición de quinasas TAM solas o en combinación con otros tratamientos inmunitarios puede aumentar la capacidad del sistema inmunitario de generar una respuesta inmunitaria terapéuticamente beneficiosa contra el cáncer.

[00778] Las tirosina quinasas receptoras MET (por ejemplo, c-Met) controlan el crecimiento, invasión y metástasis en células cancerosas. La c-Met se activa en cáncer humano mediante una variedad de mecanismos moleculares diferentes (ver, por ejemplo, Zhang et al., *Carcinogenesis* 4:345-355, 2016). Por ejemplo, una afección o enfermedad asociada a c-Met (por ejemplo, un tipo de cáncer asociado a c-Met) incluye (i) mutaciones que alteran la secuencia y aumentan la actividad de quinasa c-Met; (ii) mutaciones en secuencias reguladoras que controlan la expresión de c-Met o reguladores de la expresión de c-Met que confieren mayor expresión de c-Met; (iii) mutaciones que alteran la secuencia de polipéptidos de c-Met para conferir mayor semivida de quinasa c-Met (por ejemplo, una mutación en un gen MET que deriva en la omisión del exón 14 durante el empalme de mRNA que deriva en un mayor nivel de c-Met en una célula de mamífero); (iv) metilación de un gen *MET* (ver, por ejemplo, Nones et al., *Int. J. Cancer* 135:1110-8, 2014); (v) metilación de elemento nuclear intercalado largo (L1) presente en el intrón Met entre el exón 2 y el exón 3 (Weber et al., *Oncogene* 29:5775-5784, 2010); (vi) amplificación del gen *MET*; o (vii) mediante la expresión simultánea de receptor y ligando, que genera estimulación autocrina de células cancerosas (Birchmeier et al., *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 4:915-925, 2003).

[00779] Las mutaciones de ejemplo en un gen MET que alteran la secuencia de una quinasa c-Met y aumentan la actividad de quinasa c-Met (por ejemplo, en comparación con quinasa c-Met de tipo silvestre) incluyen, entre otras, aquellas enumeradas en la Tabla 1.

Tabla 1. Lista de ejemplo de mutaciones en un gen MET que alteran la secuencia de una quinasa c-Met y aumentan la actividad de la quinasa c-Met

MET Mutación de la isoforma 1	Mutación de la isoforma 2 de MET	Referencia
V1092I	V1110I	Schmidt <i>et al.</i> , <i>Oncogene</i> 18:2343-2350, 1999
H1094L	H1112L	Schmidt <i>et al.</i> , <i>Oncogene</i> 18:2343-2350, 1999
H1094R	H1112R	Schmidt <i>et al.</i> , <i>Cancer Research</i> 58: 1719-1722, 1998
H1094Y	H1112Y	Schmidt <i>et al.</i> , <i>Oncogene</i> 18:2343-2350, 1999
H1106D	H1124D	Schmidt <i>et al.</i> , <i>Oncogene</i> 18:2343-2350, 1999
D1228H	D1246H	Bardelli <i>et al.</i> , <i>Proc. Natl. Acad. Sci.</i> 95: 14379-14383, 2002
D1228N	D1246N	Bardelli <i>et al.</i> , <i>Proc. Natl. Acad. Sci.</i> 95: 14379-14383, 2002
Y1230C	Y1248C	Bardelli <i>et al.</i> , <i>Proc. Natl. Acad. Sci.</i> 95: 14379-14383, 2002
Y1230D	Y1248D	Schmidt <i>et al.</i> , <i>Oncogene</i> 18:2343-2350, 1999
Y1230H	Y1248H	Bardelli <i>et al.</i> , <i>Proc. Natl. Acad. Sci.</i> 95: 14379-14383, 2002
M1250T	M1268T	Bardelli <i>et al.</i> , <i>Proc. Natl. Acad. Sci.</i> 95: 14379-14383, 2002

[00780] Los ejemplos de mutaciones que alteran la secuencia de polipéptidos de c-Met para conferir mayor semivida de quinasa c-Met (en comparación con una quinasa c-Met de tipo silvestre) incluyen, entre otras, las mutaciones enumeradas en la Tabla 2 que promueven omitir el exón 14 de MET durante el empalme de mRNA. Otros ejemplos de mutaciones que se prevé que promueven la omisión del exón 14 de MET durante el empalme de mRNA incluyen, entre otras, aquellas que se divulgan en Frampton *et al.*, *Cancer Discovery* 5(8):850-9, 2015; y Heist *et al.*, *Oncologist* 21(4):481-6, 2016. La porción de la proteína c-Met codificada por el exón 14, más notablemente, Y1003 en un motivo DpYR, se requiere para un reclutamiento eficaz de la proteína E3 ubiquitina ligasa CBL, que actúa sobre MET para la degradación mediada por ubiquitina (Lee *et al.*, *J. Biol. Chem.* 269:19457-61, 1994; Lee *et al.*, *Exp. Mol. Med.* 38:565-73, 2006; Lee *et al.*, *Oncogene* 33:34-43, 2014). La omisión del exón 14 de MET en el empalme de mRNA produce una quinasa c-Met que mantiene el marco de lectura y que demuestra mayor estabilidad de la proteína c-Met y señalización prolongada después de la estimulación de HGF, lo que aumenta el potencial oncogénico (Peschard *et al.*, *Mol. Cell.* 8:995-1004, 2001; Abella *et al.*, *Mol. Cell. Biol.* 25:9632-45, 2005). Otros ejemplos de mutaciones que alteran la secuencia

de polipéptidos de c-Met para conferir mayor semivida de quinasa c-Met incluyen, entre otras, una sustitución de aminoácido en Y1003 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido Y1003F) (Peschard *et al.*, Mol. Cell. 8:995-1004, 2001).

Tabla 2. Lista de ejemplo de mutaciones que confieren omisión del exón 14 de MET

Ubicación cromosómica	Secuencia de referencia	Secuencia alterada ('-' indica eliminación)	Referencia
chr7:116411875-116411897	AAGCTCTTT CTTTCTCTCTGTT	-	Kong-Beltran <i>et al.</i> , <i>Cancer Res.</i> 66(1):283-289, 2006
chr7:116412022-116412050	ACCGAGCTA CTTTTCCAG AAGGTATATT	-	Kong-Beltran <i>et al.</i> , <i>Cancer Res.</i> 66(1):283-289, 2006
chr7:116412043-116412044	G	T	Kong-Beltran <i>et al.</i> , <i>Cancer Res.</i> 66(1):283-289, 2006
chr7:116411854-116411874	CCCATGATA GCCGTCTTTAA	-	Onozato <i>et al.</i> , <i>J. Thorac. Oncol.</i> 4:5-11, 2009.
chr7:116411884-116411895	CTTTCTCTCTG	-	Onozato <i>et al.</i> , <i>J. Thorac. Oncol.</i> 4:5-11, 2009.
chr7:116411886-116411905	TTCTCTCT GTTTAAAGATC	-	Onozato <i>et al.</i> , <i>J. Thorac. Oncol.</i> 4:5-11, 2009.
chr7:116412043-116412044	G	A	Onozato <i>et al.</i> , <i>J. Thorac. Oncol.</i> 4:5-11, 2009.
chr7:116412043-116412044	G	T	Asaoka <i>et al.</i> , <i>Biochem. Biophys. Res. Comm.</i> 394:1042-6, 2010.
chr7:116411884-116411896	CTTTCTCTCTGT	-	Jenkins <i>et al.</i> , <i>Clin. Lung Cancer</i> 16:e101-e104, 2015.
chr7:116412042-116412043	G	C	Waqar <i>et al.</i> , <i>J. Thorac. Oncol.</i> 10:e29-31, 2015.
chr7:116412042-116412043	G	C	Mendenhall <i>et al.</i> , <i>J. Thorac. Oncol.</i> 10:e23-34, 2015.

[00781] Los ejemplos de tipos de cáncer asociados a c-Met incluyen, entre otros, aquellos que se enumeran en la Tabla 3.

Tabla 3. Ejemplos de tipos de cáncer asociados a c-Met que exhiben mayor expresión y/o actividad de c-Met

Tipo de cáncer	Tipo de alteraciones genéticas	Referencia
Cáncer gastrointestinal (GI); cáncer gástrico	Amplificación del gen <i>MET</i> ; Sustitución de aminoácido en el dominio de quinasa (por ejemplo, una sustitución de aminoácido en la posición 1108, por ejemplo, una sustitución de	Mo <i>et al.</i> , <i>Chronic Dis. Transl. Med.</i> 3(3):148-153, 2017; Tovar <i>et al.</i> , <i>Ann. Transl. Med.</i> 5(10):205, 2017; Asaoka <i>et al.</i> , <i>Biochem. Biophys. Res. Comm.</i> 394:1042-6, 2010.

	aminoácido A1108S); mutación puntual que confiere la omisión del exón 14 de <i>MET</i> durante el empalme de mARN (por ejemplo, chr7:116412043- 116412044, mutación G a T)	
Adenocarcinoma colorrectal	La sustitución de aminoácido en la posición 375 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido N375S); una sustitución de aminoácido en la posición 1010 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido T1010I); una sustitución de aminoácido en la posición 988 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido R988C); una sustitución de aminoácido en la posición 1253 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido Y1253D); y una sustitución de aminoácido en la posición 1248 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido Y1248H)	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Carcinoma colorrectal (CRC)	Amplificación del gen <i>MET</i> ; sobreexpresión de <i>MET</i> ; sustituciones de aminoácidos en el dominio JM de la quinasa c-Met (por ejemplo, una sustitución de aminoácido en la posición 970 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido R970C) y una sustitución de aminoácido en la posición 992 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido T992I)	Zeng <i>et al.</i> , <i>Cancer Lett.</i> 265:258-269, 2008; Kong- Beltran <i>et al.</i> , <i>Cancer Res.</i> 66:283-9, 2006; Tovar <i>et al.</i> , <i>Ann. Transl. Med.</i> 5(10):205, 2017.
Cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC)	Mutación puntual que confiere omisión del exón 14 de <i>MET</i> durante el empalme de mARN; Amplificación del gen <i>MET</i> ; sustituciones de aminoácidos en el dominio de quinasa c-Met (por ejemplo, una sustitución de	Ichimura <i>et al.</i> , <i>Jpn J.</i> <i>Cancer Res.</i> 87:1063- 1069, 1996; Ma <i>et al.</i> , <i>Cancer Res.</i> 63:6272-81, 2003; Kong-Beltran <i>et al.</i> , <i>Cancer Res.</i> 66:283-9, 2006; Tovar <i>et al.</i> , 2017, <i>Ann. Transl. Med.</i> 5(10):205, 2017

	aminoácido en la posición 970 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido R970C), una sustitución de aminoácido en la posición 988 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido R988C); una sustitución de aminoácido en la posición 1010 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido T1010I); una sustitución de aminoácido en la posición 1058 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido S1058P)); sustitución de aminoácido en el dominio JM de quinasa c-Met (por ejemplo, una sustitución de aminoácido en la posición 988 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido R988C), una sustitución de aminoácido en la posición 1010 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido T1010I), una sustitución de aminoácido en la posición 1058 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido S1058P), una sustitución de aminoácido en la posición 970 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido R970C) y una sustitución de aminoácido en la posición 992 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido T992I)).	
Carcinoma hepatocelular (HCC)	Sobreexpresión de <i>MET</i>; Sustituciones de aminoácidos en el dominio quinasa de c-Met (por ejemplo, una sustitución de aminoácido en la posición 1191 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido T1191I), una sustitución de aminoácido en la posición 1262 (por ejemplo, una	Goyal <i>et al.</i>, <i>Clin. Cancer Res.</i> 19:2310-2318, 2013; Tovar <i>et al.</i>, <i>Ann. Transl. Med.</i> 5(10):205, 2017; Zenali <i>et al.</i>, <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015

		sustitución de aminoácido J1262R) o una sustitución de aminoácido en la posición 1268 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido M1268T y M1268I)); una sustitución de aminoácido en la posición 375 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido N375S); una sustitución de aminoácido en la posición 988 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido R988C)	
Carcinoma hereditario de papilar células renales (HPRC)	Sustituciones de aminoácidos en el dominio quinasa de c-Met (por ejemplo, una sustitución de aminoácido en la posición 112 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido H112R, H112L o H112I), una posición de aminoácido como la posición 1230 (por ejemplo, sustitución de aminoácido Y1230C, Y1230H o Y1230D), una sustitución de aminoácido en la posición 1246 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido D1246N), una sustitución de aminoácido en la posición 1248 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido Y1248C), una sustitución de aminoácido en la posición 1268 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido M1268T o una sustitución de aminoácido M1268I).	Tovar <i>et al.</i> , <i>Ann. Transl. Med.</i> 5(10):205, 2017	
Carcinoma papilar de células renales	Sustituciones de aminoácidos en el dominio quinasa de c-Met (por ejemplo, aquellos enumerados en la Tabla 1)	Jeffers <i>et al.</i> , <i>Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.</i> 94(21):11445-11450, 1997; Schmidt <i>et al.</i> , <i>Nat. Genet.</i> 16:68-73, 1997; Schmidt <i>et al.</i> , <i>Oncogene</i> 18:2343-50, 1991.	
Melanoma	Una sustitución de aminoácido en la posición	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.	

	375 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido N375S); una sustitución de aminoácido en la posición 988 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido R988C); una sustitución de aminoácido en la posición 1010 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido T1010I).	
Adenocarcinoma gástrico	Una sustitución de aminoácido en la posición 375 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido N375S).	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Adenocarcinoma de apéndice	Una sustitución de aminoácido en la posición 375 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido N375S); una sustitución de aminoácido en la posición 988 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido R988C)	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Adenocarcinoma duodenal	Una sustitución de aminoácido en la posición 375 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido N375S)	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Adenocarcinoma pancreático	Una sustitución de aminoácido en la posición 375 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido N375S)	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Adenocarcinoma pulmonar	Una sustitución de aminoácido en la posición 375 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido N375S); una sustitución de aminoácido en la posición 988 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido R988C); una sustitución de aminoácido en la posición 1010 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido T1010I)	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Carcinoma papilar de tiroides	Una sustitución de aminoácido en la posición 375 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.

	N375S)	
Carcinoma medular de tiroides	Una sustitución de aminoácido en la posición 1010 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido T1010I)	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Sarcoma de Ewing	Una sustitución de aminoácido en la posición 1010 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido T1010I)	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Adenocarcinoma de próstata	Una sustitución de aminoácido en la posición 375 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido N375S)	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y de cuello uterino	Una sustitución de aminoácido en la posición 375 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido N375S); una sustitución de aminoácido en la posición 988 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido R988C); una sustitución de aminoácido en la posición 1010 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido T1010I)	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Carcinoma de células renales	Una sustitución de aminoácido en la posición 375 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido N375S); una sustitución de aminoácido en la posición 1092 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido V1092I); una sustitución de aminoácido en la posición 1094 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido H1094L, H1094R o H1094Y); una sustitución de aminoácido en la posición 1106 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido H1106D); una sustitución de aminoácido en la posición 1228 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido D1228H o D1228N); una sustitución	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015; Schmidt <i>et al.</i> , <i>Oncogene</i> 18:2343-2350, 1999; Schmidt <i>et al.</i> , <i>Cancer Research</i> 58:1719-1722, 1998; Bardelli <i>et al.</i> , <i>Proc. Natl. Acad. Sci.</i> 95: 14379-14383, 2002.

	de aminoácido en la posición 1230 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido Y1230C, Y1230D o Y1230H); una sustitución de aminoácido en la posición 1250 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido M1250T)	
Feocromocitoma y feocromocitoma compuesto	Una sustitución de aminoácido en la posición 375 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido N375S); una sustitución de aminoácido en la posición 988 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido R988C)	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Carcinoma seroso de ovario	Una sustitución de aminoácido en la posición 375 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido N375S); una sustitución de aminoácido en la posición 1010 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido 1010I)	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Carcinoma de células claras de ovario	Una sustitución de aminoácido en la posición 375 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido N375S)	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Carcinoma mixto de ovario	Una sustitución de aminoácido en la posición 1010 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido T1010I)	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Carcinoma seroso peritoneal	Una sustitución de aminoácido en la posición 1010 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido T1010I)	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Adenocarcinoma ductal de mama	Una sustitución de aminoácido en la posición 375 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido N375S); una sustitución de aminoácido en la posición 1010 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido T1010I)	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Leiomiomas uterino	Una sustitución de	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i>

	aminoácido en la posición 375 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido N375S); una sustitución de aminoácido en la posición 1010 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido T1010I)	2(5):533-541, 2015.
Adenocarcinoma endometrioide uterino	Una sustitución de aminoácido en la posición 375 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido N375S); una sustitución de aminoácido en la posición 1010 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido T1010I).	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Tumor mulleriano mixto maligno de útero	Una sustitución de aminoácido en la posición 375 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido N375S)	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Glioblastoma	Una sustitución de aminoácido en la posición 375 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido N375S)	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Glioma anaplásico	Una sustitución de aminoácido en la posición 375 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido N375S)	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Oligodendroglioma	Una sustitución de aminoácido en la posición 1010 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido T1010I)	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas	Una sustitución de aminoácido en la posición 375 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido N375S)	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Carcinoma de células escamosas del recto	Una sustitución de aminoácido en la posición 375 (por ejemplo, sustitución de aminoácido N375S)	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Carcinoma de glándulas salivales	Una sustitución de aminoácido en la posición 375 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido N375S)	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.

Angiosarcoma cardíaco	Una sustitución de aminoácido en la posición 375 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido N375S); una sustitución de aminoácido en la posición 1010 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido T1010I)	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Tumor del estroma gastrointestinal (GIST)	Una sustitución de aminoácido en la posición 1010 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido T1010I); una sustitución de aminoácido en la posición 988 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido R988C)	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Timoma invasivo	Una sustitución de aminoácido en la posición 375 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido N375S)	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Sarcoma de células fusiformes	Una sustitución de aminoácido en la posición 375 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido N375S)	Zenali <i>et al.</i> , <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.

[00782] En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula I, II, III o IV se pueden usar para tratar un tipo de cáncer asociado a c-Met que expresa una quinasa c-Met que es resistente (por ejemplo, al menos en cierta medida en comparación con una quinasa c-Met de tipo silvestre) a un inhibidor de c-Met (por ejemplo, un inhibidor de c-Met tipo I). Los ejemplos no limitativos de sustituciones de aminoácidos que producen resistencia de c-Met a un inhibidor de c-Met (por ejemplo, un inhibidor de c-Met tipo I) incluyen: una sustitución de aminoácido en la posición 1092 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido V1092I en la isoforma 1 de c-Met o una sustitución de aminoácido V1110I en la isoforma 2 de c-Met); una sustitución de aminoácido en la posición 1094 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido H1094L en la isoforma 1 de c-Met o una sustitución de aminoácido H1112L en la isoforma 2 de c-Met); una sustitución de aminoácido H1094Y en la isoforma 1 de c-Met o una sustitución de aminoácido H1112Y en la isoforma 2 de c-Met); una sustitución de aminoácido en la posición 1155 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido V1155L en la isoforma 1 o una sustitución de aminoácido V1173L en la isoforma 2 de c-Met);

una sustitución de aminoácido en la posición 1163 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido G1163R en la isoforma 1 de c-Met o una sustitución de aminoácido G1181R en la isoforma 2 de c-Met); una sustitución de aminoácido en la posición 1195 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido L1195F en la isoforma 1 de c-Met o una sustitución de aminoácido L1213F en la isoforma 2 de c-Met; una sustitución de aminoácido L1195V en la isoforma 1 de c-Met o una sustitución de aminoácido L1213V en la isoforma 2 de c-Met); una sustitución de aminoácido en la posición 1200 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido F1200I en la isoforma 1 de c-Met o una sustitución de aminoácido F1218I en la isoforma 2 de c-Met); una sustitución de aminoácido en la posición 1211 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido M1211L en la isoforma 1 de c-Met o una sustitución de aminoácido M1229L en la isoforma 2 de c-Met); una sustitución de aminoácido en la posición 1228 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido D1228A en la isoforma 1 de c-Met o una sustitución de aminoácido D1246A en la isoforma 2 de c-Met; una sustitución de aminoácido D1228G en la isoforma 1 de c-Met o una sustitución de aminoácido D1246G en la isoforma 2 de c-Met; una sustitución de aminoácido D1228H en la isoforma 1 de c-Met o una sustitución de aminoácido D1246H en la isoforma 2 de c-Met; una sustitución de aminoácido D1228N en la isoforma 1 de c-Met o una sustitución de aminoácido D1246N en la isoforma 2 de c-Met; una sustitución de aminoácido D1228V en la isoforma 1 de c-Met o una sustitución de aminoácido D1246V en la isoforma 2 de c-Met; o una sustitución de aminoácido D1228Y en la isoforma 1 de c-Met o una sustitución de aminoácido D1246Y en la isoforma 2 de c-Met); una sustitución de aminoácido en la posición 1230 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido Y1230C en la isoforma 1 de c-Met o una sustitución de aminoácido Y1248C en la isoforma 2 de c-Met; una sustitución de aminoácido Y1230H en la isoforma 1 de c-Met o una sustitución de aminoácido Y1248H en la isoforma 2 de c-Met; o una sustitución de aminoácido Y1230S en la isoforma 1 de c-Met o una sustitución de aminoácido Y1248S en la isoforma 2 de c-Met); o una sustitución de aminoácido en la posición 1250 (por ejemplo, una sustitución de aminoácido M1250T en la isoforma 1 de c-Met o una sustitución de aminoácido M1268T en la isoforma 2 de c-Met). Los ejemplos no limitativos de inhibidores tipo I incluyen crizotinib (PF-02341066), capmatinib, NVP-BVU972, AMG 337, bozitinib, glumetinib, savolitinib y tepotinib. En algunas formas de realización, las sustituciones de aminoácidos que producen resistencia de c-Met a un inhibidor de c-Met tipo I incluyen L1195V, F1200I, D1228H, D1228N, Y1230C, Y1230H e Y1230S.

[00783] En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula I, II, III o IV se pueden usar para tratar un tipo de cáncer asociado a c-Met que tiene una traslocación cromosómica que produce una proteína de fusión que incluye el dominio de quinasa c-Met, en donde la proteína de fusión aumentó la actividad de c-Met en comparación con una quinasa c-Met de tipo silvestre (por ejemplo, una proteína de fusión Met-TPR (Rodrigues *et al.*, Mol. Cell. Biol. 13:6711-6722, 1993) y la proteína de fusión/traslocación cromosómica descrita en Cooper *et al.*, Nature 311(5981):29-33, 1984).

[00784] En consecuencia, en algunas formas de realización, en la presente se proporciona un método para tratar un trastorno o enfermedad asociado a TAM (por ejemplo, un tipo de cáncer asociado a TAM), un trastorno o enfermedad asociado a c-Met (por ejemplo, un tipo de cáncer asociado a c-Met), o ambos, en un paciente que lo necesita, en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica de este.

[00785] En la presente, también se proporcionan métodos para tratar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos, que incluyen administrar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este.

[00786] En la presente, también se proporcionan métodos para tratar a un paciente que tiene un tipo de cáncer que incluyen: (a) identificar que el paciente tiene un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos, y (b) administrar al paciente en el que se identificó un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este.

[00787] En la presente, también se proporcionan métodos para disminuir el riesgo de desarrollar metástasis o una metástasis adicional en un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos, que incluyen administrar al paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o

ambos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este. En algunas formas de realización, los métodos producen al menos 1 % de reducción (por ejemplo, al menos 2 % de reducción, al menos 3 % de reducción, al menos 4 % de reducción, al menos 5 % de reducción, al menos 6 % de reducción, al menos 8 % de reducción, al menos 10 % de reducción, al menos 12 % de reducción, al menos 14 % de reducción, al menos 16 % de reducción al menos 18 % de reducción, al menos 20 % de reducción, al menos 25 % de reducción, al menos 30 % de reducción, al menos 35 % de reducción, al menos 40 % de reducción, al menos 45 % de reducción, al menos 50 % de reducción, al menos 55 % de reducción, al menos 60 % de reducción, al menos 65 % de reducción, al menos 70 % de reducción, al menos 75 % de reducción, al menos 80 % de reducción, al menos 85 % de reducción, al menos 90 % de reducción, al menos 95 % de reducción o al menos 99 % de reducción) en el riesgo del paciente de desarrollar metástasis o una metástasis adicional, por ejemplo, en comparación con una población de sujetos que tienen un tipo de cáncer asociado a TAM y/o cáncer asociado a c-Met similar pero que reciben un tratamiento diferente o no reciben tratamiento.

[00788] También se proporcionan métodos para disminuir el riesgo de desarrollar metástasis o una metástasis adicional en un paciente que tiene un tipo de cáncer que incluye: (a) identificar que el paciente tiene un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos; y (b) administrar al paciente en el que se identificó un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este. En algunas formas de realización, los métodos producen al menos 1 % de reducción (por ejemplo, al menos 2 % de reducción, al menos 3 % de reducción, al menos 4 % de reducción, al menos 5 % de reducción, al menos 6 % de reducción, al menos 8 % de reducción, al menos 10 % de reducción, al menos 12 % de reducción, al menos 14 % de reducción, al menos 16 % de reducción al menos 18 % de reducción, al menos 20 % de reducción, al menos 25 % de reducción, al menos 30 % de reducción, al menos 35 % de reducción, al menos 40 % de reducción, al menos 45 % de reducción, al menos 50 % de reducción, al menos 55 % de reducción, al menos 60 % de reducción, al menos 65 % de reducción, al menos 70 % de reducción, al menos 75 % de reducción, al menos 80 % de reducción, al menos 85 % de reducción, al menos 90 % de reducción, al menos 95 % de reducción

o al menos 99 % de reducción) en el riesgo del paciente de desarrollar metástasis o una metástasis adicional, por ejemplo, en comparación con una población de sujetos que tienen un tipo de cáncer asociado a TAM y/o cáncer asociado a c-Met similar pero que reciben un tratamiento diferente o no reciben tratamiento.

[00789] También se proporcionan métodos para disminuir la migración y/o invasión de una célula cancerosa en un paciente en el que se identificó un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos, que incluyen administrar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este. En algunas formas de realización, los métodos producen al menos 1 % de disminución (por ejemplo, al menos 2 % de disminución, al menos 3 % de disminución, al menos 4 % de disminución, al menos 5 % de disminución, al menos 6 % de disminución, al menos 8 % de disminución, al menos 10 % de disminución, al menos 12 % de disminución, al menos 14 % de disminución, al menos 16 % de disminución, al menos 18 % de disminución, al menos 20 % de disminución, al menos 25 % de disminución, al menos 30 % de disminución, al menos 35 % de disminución, al menos 40 % de disminución, al menos 45 % de disminución, al menos 50 % de disminución, al menos 55 % de disminución, al menos 60 % de disminución, al menos 65 % de disminución, al menos 70 % de disminución, al menos 75 % de disminución, al menos 80 % de disminución, al menos 85 % de disminución, al menos 90 % de disminución, al menos 95 % de disminución o al menos 99 % de disminución) en la migración y/o invasión de una célula cancerosa en el paciente, por ejemplo, en comparación con la migración y/o invasión de una célula cancerosa o una población de células cancerosas en un sujeto que tiene un tipo de cáncer asociado a TAM y/o un tipo de cáncer asociado a c-Met similar pero que recibe un tratamiento diferente o no recibe tratamiento.

[00790] En la presente, también se proporcionan métodos para disminuir la migración y/o invasión de una célula cancerosa en un paciente que tiene un tipo de cáncer que incluyen: (a) identificar que el paciente tiene un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos; y (b) administrar al paciente en el que se identificó un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una

composición farmacéutica de este. En algunas formas de realización, los métodos producen al menos 1 % de disminución (por ejemplo, al menos 2 % de disminución, al menos 3 % de disminución, al menos 4 % de disminución, al menos 5 % de disminución, al menos 6 % de disminución, al menos 8 % de disminución, al menos 10 % de disminución, al menos 12 % de disminución, al menos 14 % de disminución, al menos 16 % de disminución, al menos 18 % de disminución, al menos 20 % de disminución, al menos 25 % de disminución, al menos 30 % de disminución, al menos 35 % de disminución, al menos 40 % de disminución, al menos 45 % de disminución, al menos 50 % de disminución, al menos 55 % de disminución, al menos 60 % de disminución, al menos 65 % de disminución, al menos 70 % de disminución, al menos 75 % de disminución, al menos 80 % de disminución, al menos 85 % de disminución, al menos 90 % de disminución, al menos 95 % de disminución o al menos 99 % de disminución) en la migración y/o invasión de una célula cancerosa en el paciente, por ejemplo, en comparación con la migración y/o invasión de una célula cancerosa o una población de células cancerosas en un sujeto que tiene un tipo de cáncer asociado a TAM y/o un tipo de cáncer asociado a c-Met similar pero que recibe un tratamiento diferente o no recibe tratamiento.

[00791] Algunas formas de realización de estos métodos además incluyen administrar al paciente al menos un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, cualquiera de los agentes antineoplásicos adicionales de ejemplo descritos en la presente o conocidos en el estado de la técnica). Por ejemplo, en algunos ejemplos, el al menos un agente o tratamiento antineoplásico se puede seleccionar del grupo de: un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor de quinasa, quimioterapia, radiación y cirugía.

[00792] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el paciente se trató previamente con al menos un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, cualquiera de los agentes antineoplásicos adicionales descritos en la presente) y el tratamiento previo con el al menos un agente antineoplásico adicional no fue exitoso (por ejemplo, el paciente desarrolló previamente resistencia a uno o más del al menos un agente antineoplásico adicional).

[00793] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el al menos un agente antineoplásico adicional se selecciona del grupo de: un agente quimioterapéutico, un inhibidor de quinasa PI-3, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de HER2/neu, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de ALK, un inhibidor de IGF1R, un inhibidor de VEGFR, un inhibidor de PDGFR, un

glucocorticoide, un inhibidor de BRAF, un inhibidor de MEK, un inhibidor de HER4, un inhibidor de MET (por ejemplo, un inhibidor de quinasa c-Met tipo I), un inhibidor de RAF, un inhibidor de Akt, un inhibidor de FTL-3 y un inhibidor de la vía de quinasa MAP.

[00794] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el al menos un agente antineoplásico adicional puede incluir un inhibidor de quinasa, y el paciente desarrolló previamente resistencia al inhibidor de quinasa. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el al menos un agente antineoplásico incluye un inhibidor de quinasa seleccionado del grupo de: bozitinib, 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N3-[7(S)-(1-pirrolidinil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (BGB324), crizotinib, foretinib, (N-[4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (BMS-777607), amuvatinib, BMS-796302, cabozantinib, glesatinib (MGCD265), 2-(4-fluorofenil)-N-[3-fluoro-4-(3-fenil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-iloxi]fenil]-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (NPS-1034), N-[4-[(6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi]-3-fluorofenil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazol-3-carboxamida clorhidrato (LDC1267), gilteritinib, [3-(2-[[3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-metil-7H-pirrol-2-il)pirimidin-4-il]fenil]acetónitrilo (SGI-7079), duberminib (TP-0903), trans-4-[2-(butilamino)-5-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]-7H-pirrol-2-il]ciclohexanol (UNC2025), 3-[3-[4-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-2-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]tiazolidin-2,4-diona clorhidrato (S49076), sunitinib, 12A11, Mab173, YW327.6S2, D9, E8, merestinib, [3-(2-[[3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-metil-7H-pirrol-2-il)pirimidin-4-il]fenil]acetónitrilo (SGI-7079), N-[4-[(6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi]-3-fluorofenil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazol-3-carboxamida clorhidrato, capmatinib, NVP-BVU972, AMG 337, bozitinib, glumetinib, savolitinib y tepotinib.

[00795] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el al menos un agente antineoplásico adicional incluye dexametasona, y el paciente desarrolló previamente resistencia a dexametasona. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el al menos un agente antineoplásico adicional incluye citarabina, y el paciente desarrolló previamente resistencia a citarabina. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el al menos un agente antineoplásico adicional incluye imatinib, y el paciente desarrolló previamente

resistencia a imatinib. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el al menos un agente antineoplásico adicional incluye lapatinib, y el paciente desarrolló previamente resistencia a lapatinib. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el al menos un agente antineoplásico adicional incluye cetuximab, y el paciente desarrolló previamente resistencia a cetuximab. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el al menos un agente antineoplásico adicional incluye erlotinib, y el paciente desarrolló previamente resistencia a erlotinib. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el al menos un agente antineoplásico adicional incluye alpelisib, y el paciente desarrolló previamente resistencia a alpelisib. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el al menos un agente antineoplásico adicional incluye cisplatino, y el paciente desarrolló previamente resistencia a cisplatino. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el al menos un agente antineoplásico adicional incluye sunitinib, y el paciente desarrolló previamente resistencia a sunitinib. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el al menos un agente antineoplásico adicional incluye metformina, y el paciente desarrolló previamente resistencia a metformina.

[00796] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el al menos un agente antineoplásico adicional incluye un anticuerpo anti-PD1, y el paciente desarrolló previamente resistencia al anticuerpo anti-PD1. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el al menos un agente antineoplásico adicional incluye docetaxel, y el paciente desarrolló previamente resistencia a docetaxel. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el al menos un agente antineoplásico adicional incluye un inhibidor de EGFR, y el paciente desarrolló previamente resistencia al inhibidor de EGFR.

[00797] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el al menos un agente antineoplásico adicional es un inhibidor de c-Met tipo 1, y el paciente desarrolló previamente resistencia al inhibidor de c-Met. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el al menos un inhibidor de c-Met tipo 1 adicional incluye crizotinib, y el paciente desarrolló previamente resistencia a crizotinib. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el al menos un

inhibidor de c-Met tipo 1 adicional incluye capmatinib, y el paciente desarrolló previamente resistencia a capmatinib. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el al menos un inhibidor de c-Met tipo 1 adicional incluye NVP-BVU972, y el paciente desarrolló previamente resistencia a NVP-BVU972. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el al menos un inhibidor de c-Met tipo 1 adicional incluye AMG 337, y el paciente desarrolló previamente resistencia a AMG 337. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el al menos un inhibidor de c-Met tipo 1 adicional incluye bozitinib, y el paciente desarrolló previamente resistencia a bozitinib. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el al menos un inhibidor de c-Met tipo 1 adicional incluye glumetinib, y el paciente desarrolló previamente resistencia a glumetinib. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el al menos un inhibidor de c-Met tipo 1 adicional incluye savolitinib, y el paciente desarrolló previamente resistencia a savolitinib. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el al menos un inhibidor de c-Met tipo 1 adicional incluye tepotinib, y el paciente desarrolló previamente resistencia a tepotinib.

[00798] En algunas formas de realización, el tumor desarrolló una mutación de resistencia después del tratamiento con el inhibidor de c-Met tipo 1. En algunas formas de realización, la mutación de resistencia en c-Met produce la expresión de una proteína c-Met que incluye una o más de las siguientes sustituciones de aminoácidos: L1195V, F1200I, D1228H, D1228N, D1230C, Y1230H y Y1230S.

[00799] En la presente, también se proporcionan métodos para seleccionar un tratamiento para un paciente en el que se identificó un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos, que incluyen seleccionar un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este para el paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos. Algunas formas de realización también comprenden administrar al paciente el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV seleccionado o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o la composición farmacéutica de este.

[00800] En la presente, también se proporcionan métodos para seleccionar un tratamiento para un paciente que incluyen: (a) identificar que el paciente tiene un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos; y (b)

seleccionar un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este para el paciente en el que se identificó un tipo de cáncer asociado a TAM. Algunas formas de realización también comprenden administrar el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV seleccionado o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o la composición farmacéutica de este al paciente en el que se identificó un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos.

[00801] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, en el sujeto se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM (por ejemplo, cualquiera de los tipos de cáncer asociados a TAM descritos en la presente, por ejemplo, que tiene cualquiera de las mutaciones de TAM de ejemplo descritas en la presente). En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, en el sujeto se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM (por ejemplo, cualquiera de los tipos de cáncer asociados a TAM descritos en la presente, por ejemplo, que tiene cualquiera de las mutaciones de TAM de ejemplo descritas en la presente) y un tipo de cáncer asociado a c-Met (por ejemplo, cualquiera de los tipos de cáncer asociados a c-Met de ejemplo descritos en la presente, por ejemplo, que tienen cualquiera de las mutaciones de c-Met de ejemplo descritas en la presente). En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, en el sujeto se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a c-Met (por ejemplo, cualquiera de los tipos de cáncer asociados a c-Met de ejemplo descritos en la presente, por ejemplo, que tiene cualquiera de las mutaciones asociadas a c-Met de ejemplo descritas en la presente).

[00802] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el cáncer asociado a c-Met es un tipo de cáncer que tiene una mutación que aumenta la actividad de una quinasa c-Met. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, la mutación que aumenta la actividad de una quinasa c-Met produce una o más sustituciones de aminoácidos en la quinasa c-Met. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el cáncer asociado a c-Met es un tipo de cáncer que tiene una mutación que aumenta la expresión de c-Met en una célula de mamífero. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el cáncer asociado a c-Met es un tipo de cáncer que tiene una mutación que confiere mayor semivida de quinasa c-Met en una célula de mamífero. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la

presente, la mutación que confiere mayor semivida de quinasa c-Met en una célula de mamífero es una mutación que produce la omisión del exón 14 de c-Met durante el empalme de mRNA. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el cáncer asociado a c-Met es un tipo de cáncer que tiene una amplificación del gen MET. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el cáncer asociado a c-Met es un tipo de cáncer asociado a c-Met que tiene resistencia a un inhibidor de c-Met tipo I.

[00803] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el cáncer asociado a c-Met se selecciona del grupo de: cáncer gastrointestinal (GI), cáncer gástrico, adenocarcinoma colorrectal, carcinoma colorrectal (CRC), cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma hepatocelular (HCC), carcinoma papilar hereditario de células renales (HPRC), carcinoma papilar de células renales, melanoma, adenocarcinoma gástrico, adenocarcinoma de apéndice, adenocarcinoma duodenal, adenocarcinoma pancreático, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma medular de tiroides, sarcoma de Ewing, adenocarcinoma de próstata, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y de cuello uterino, carcinoma de células renales, feocromocitoma y feocromocitoma compuesto, carcinoma seroso de ovario, carcinoma de células claras de ovario, carcinoma mixto de ovario, carcinoma seroso peritoneal, adenocarcinoma ductal de mama, leiomiomasarcoma uterino, adenocarcinoma endometriode uterino, tumor mulleriano mixto maligno de útero, glioblastoma, glioma anaplásico, oligodendroglioma, tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas, carcinoma de células escamosas del recto, carcinoma de glándulas salivales, angiosarcoma cardíaco, tumor del estroma gastrointestinal, timoma invasivo y sarcoma de células fusiformes.

[00804] En la presente, también se proporcionan métodos para seleccionar un tratamiento para un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer que incluyen: (a) administrar un agente antineoplásico adicional al paciente (por ejemplo, cualquiera de los agentes antineoplásicos adicionales descritos en la presente); (b) después de (a), detectar mayor expresión, nivel y/o actividad de una quinasa TAM y/o quinasa c-Met en una célula cancerosa o una célula inmunitaria del paciente; y (c) después de (b), seleccionar un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este para el paciente.

[00805] En la presente, también se proporcionan métodos para tratar a un

paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer que incluyen: (a) administrar al paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer una o más dosis de al menos un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, al menos uno de cualquiera de los agentes antineoplásicos adicionales descritos en la presente); (b) después de (a), detectar un aumento en la expresión, el nivel y/o la actividad de una quinasa TAM y/o una quinasa c-Met en una célula cancerosa o una célula inmunitaria del paciente; y (c) después de (b), administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este. En algunas formas de realización, la Etapa (c) además incluye administrar al paciente el al menos un agente antineoplásico adicional.

[00806] En la presente, también se proporcionan métodos para tratar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer que incluyen: (a) detectar un aumento en la expresión, el nivel y/o la actividad de una quinasa TAM y/o quinasa c-Met en una célula cancerosa o una célula inmunitaria de un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer y al que se administraron previamente una o más dosis del al menos un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, cualquiera de los agentes antineoplásicos adicionales descritos en la presente); y (b) después de (a), administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este. En algunas formas de realización, la Etapa (b) además incluye administrar al paciente el al menos un agente antineoplásico adicional.

[00807] En la presente, también se proporcionan métodos para tratar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer, al que anteriormente se le administró una o más dosis de al menos un agente antineoplásico adicional y en el que se identificó una célula cancerosa o una célula inmunitaria que tiene mayor expresión, nivel y/o actividad de una quinasa TAM y/o quinasa c-Met que incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica de este, al paciente. En algunas formas de realización, el método también incluye administrar al paciente el al menos un agente antineoplásico adicional.

[00808] En la presente, también se proporcionan métodos para tratar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer que incluyen: (a)

seleccionar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó mayor expresión, nivel y/o actividad de una quinasa TAM y/o quinasa c-Met en una célula cancerosa o una célula inmunitaria; y (b) después de (a) administrar al paciente seleccionado una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este. En algunas formas de realización, la Etapa (b) además incluye administrar al paciente al menos un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, cualquiera de los agentes antineoplásicos adicionales descritos en la presente).

[00809] También se proporcionan métodos para tratar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer que incluyen: (a) seleccionar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer al que se administró previamente una o más dosis de un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, cualquiera de los agentes antineoplásicos adicionales descritos en la presente) y en el que se identificó una célula cancerosa o una célula inmunitaria que tiene mayor expresión y/o actividad de una quinasa TAM y/o quinasa c-Met; y (b) después de (a), administrar al paciente seleccionado una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este. En algunas formas de realización, la Etapa (b) además incluye administrar al paciente el al menos un agente antineoplásico adicional.

[00810] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, se detecta mayor expresión, nivel y/o actividad de una quinasa TAM en una célula cancerosa o una célula inmunitaria. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, se identificó o diagnosticó que el paciente tiene una célula cancerosa o una célula inmunitaria que tiene mayor expresión, nivel y/o actividad de una quinasa TAM.

[00811] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, se detecta mayor expresión, nivel y/o actividad de una quinasa TAM y una quinasa c-Met en una célula cancerosa o una célula inmunitaria. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, se identificó o diagnosticó que el paciente tiene una célula cancerosa o una célula inmunitaria que tiene mayor expresión, nivel y/o actividad de una quinasa TAM y una quinasa c-Met.

[00812] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el aumento de expresión, nivel y/o actividad de una quinasa

TAM en una célula cancerosa o una célula inmunitaria surge como resultado de una traslocación cromosómica que produce la expresión de una proteína de fusión TREM87B-MERTK o una proteína de fusión AXL-MBIP.

[00813] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, se detecta mayor expresión, nivel y/o actividad de una quinasa c-Met en una célula cancerosa o una célula inmunitaria. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, se identificó o diagnosticó que el paciente tiene una célula cancerosa o una célula inmunitaria que tiene mayor expresión, nivel y/o actividad de una quinasa c-Met.

[00814] También se proporcionan métodos para tratar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM que incluyen: (a) administrar al paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM una o más dosis de un inhibidor de TAM quinasa; (b) después de (a), detectar resistencia del cáncer asociado a TAM en el paciente al inhibidor de TAM quinasa; y (c) después de (b), administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica de este. En algunas formas de realización, la Etapa (c) además incluye administrar al paciente al menos un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, cualquiera de los agentes antineoplásicos adicionales descritos en la presente).

[00815] También se proporcionan métodos para tratar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM que incluyen: (a) detectar resistencia del cáncer asociado a TAM en el paciente a un inhibidor de quinasa TAM que se administró previamente al paciente; y (b) después de (a), administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este. En algunas formas de realización, la Etapa (b) además incluye administrar al paciente al menos un agente antineoplásico adicional.

[00816] En la presente, también se proporcionan métodos para tratar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM y se determinó que tenía una resistencia previamente desarrollada a un inhibidor de quinasa TAM que incluyen administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este. Algunas formas de realización de estos métodos además incluyen administrar al paciente al menos un

agente antineoplásico adicional (por ejemplo, cualquiera de los agentes antineoplásicos adicionales descritos en la presente o conocidos en el estado de la técnica).

[00817] En la presente, también se proporcionan métodos para tratar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a c-Met que incluyen: (a) administrar al paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a c-Met una o más dosis de un inhibidor de quinasa c-Met; (b) después de (a), detectar resistencia del cáncer asociado a c-Met en el paciente al inhibidor de quinasa c-Met; y (c), después de (b), administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este. Algunas formas de realización de estos métodos además incluyen administrar al paciente al menos un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, cualquiera de los agentes antineoplásicos adicionales descritos en la presente o conocidos en el estado de la técnica). En una forma de realización, el inhibidor de c-Met administrado en la Etapa (a) es un inhibidor de c-Met tipo I. En una forma de realización, el inhibidor de c-Met tipo 1 es crizotinib, capmatinib, NVP-BVU972, AMG 337, bozitinib, glumetinib, savolitinib o tepotinib.

[00818] En la presente, también se proporcionan métodos para tratar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a c-Met que incluyen: (a) detectar resistencia del cáncer asociado a c-Met en el paciente a un inhibidor de quinasa c-Met que se administró previamente al paciente; y (b) después de (a), administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este. En algunas formas de realización de estos métodos, la Etapa (b) además incluye administrar al paciente al menos un agente antineoplásico adicional. En una forma de realización, el inhibidor de c-Met administrado en la Etapa (a) es un inhibidor de c-Met tipo I. En una forma de realización, el inhibidor de c-Met tipo 1 es crizotinib, capmatinib, NVP-BVU972, AMG 337, bozitinib, glumetinib, savolitinib o tepotinib.

[00819] En la presente, también se proporcionan métodos para tratar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a c-Met y se determinó que tenía una resistencia previamente desarrollada a un inhibidor de quinasa c-Met que incluyen administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el

punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este. Algunas formas de realización de estos métodos además incluyen administrar al paciente al menos un agente antineoplásico adicional. En una forma de realización, el paciente desarrolló resistencia a un inhibidor de c-Met tipo I. En una forma de realización, el inhibidor de c-Met tipo 1 es crizotinib, capmatinib, NVP-BVU972, AMG 337, bozitinib, glumetinib, savolitinib o tepotinib.

[00820] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, la etapa de identificar que el paciente tiene un tipo de cáncer asociado a TAM y/o un tipo de cáncer asociado a c-Met incluye llevar a cabo un ensayo sobre una muestra de biopsia obtenida del paciente. En algunas formas de realización, el ensayo se selecciona del grupo de secuenciación, inmunohistoquímica, ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas e hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH). En algunas formas de realización, el ensayo se selecciona del grupo de: electroforesis en gel de gradiente desnaturizante (DGGE), electroforesis en gel de gradiente de temperatura (TGGE), electroforesis capilar de gradiente de temperatura, ensayo de polimorfismo conformacional de cadena simple, un ensayo de balizas moleculares, un ensayo de hibridación dinámica, un ensayo basado en PCR y cromatografía de líquidos de alta resolución desnaturizante. Algunas formas de realización de estos métodos también pueden incluir obtener la muestra de biopsia del paciente.

[00821] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, un compuesto de la Fórmula I se selecciona de los compuestos descritos en los Ejemplos N.^{os} 1-49 o sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula I se selecciona de i) Ejemplos N.^{os} 1-10; ii) Ejemplos N.^{os} 11-20; iii) Ejemplos N.^{os} 21-30; iv) Ejemplos N.^{os} 31-40; v) Ejemplos N.^{os} 41-49; Ejemplos 50-58; o sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[00822] Los compuestos y métodos descritos en la presente son útiles para el tratamiento de tumores y tipos de cáncer (por ejemplo, tipos de cáncer asociados a TAM y/o tipos de cáncer asociados a c-Met). El tipo de cáncer asociado a TAM y/o el tipo de cáncer asociado a c-Met tratado puede ser un tumor primario o un tumor metastásico. En un aspecto, los métodos descritos en la presente se usan para tratar un tumor sólido asociado a TAM, por ejemplo, melanoma, cáncer de pulmón (que incluye adenocarcinoma pulmonar, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células grandes, carcinoma bronquioloalveolar,

carcinoma broncogénico, carcinoma de células no pequeñas, carcinoma de células pequeñas, mesotelioma); cáncer de mama (que incluye carcinoma ductal, carcinoma lobular, cáncer de mama inflamatorio, carcinoma de células claras, carcinoma mucinoso, carcinoma de mama de las cavidades serosas); cáncer colorrectal (cáncer de colon, cáncer rectal, adenocarcinoma colorrectal); cáncer anal; cáncer de páncreas (que incluye adenocarcinoma pancreático, carcinoma de células de islotes, tumores neuroendocrinos); cáncer de próstata; adenocarcinoma de próstata; cáncer de vías urinarias; cáncer o carcinoma de ovario (carcinoma epitelial de ovario o tumor superficial de epitelio y estroma que incluye tumor seroso, tumor endometrioide y cistadenocarcinoma mucinoso); carcinoma de hígado y de las vías biliares (que incluye carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, hemangioma); carcinoma o cáncer de esófago (que incluye adenocarcinoma de esófago y carcinoma de células escamosas); carcinoma oral y orofaríngeo de células escamosas; carcinoma quístico adenoide de glándulas salivales: cáncer de vejiga; carcinoma de vejiga; carcinoma de útero (que incluye cáncer de endometrio o adenocarcinoma de endometrio, ocular, carcinoma seroso papilar de útero, carcinoma de células claras de útero, sarcomas uterinos y leiomiosarcomas, tumores mullerianos mixtos); glioma, glioblastoma, meduloblastoma, y otros tumores del SNC; tipos de cáncer de riñón (que incluyen cáncer renal, carcinoma de células renales, carcinoma de células claras, tumor de Wilm); adenoma pituitario; cáncer de cabeza y cuello (que incluye carcinomas de células escamosas); cáncer de estómago (tipos de cáncer gástrico, adenocarcinoma de estómago, tumor de estroma gastrointestinal (GIST)); cáncer de testículo; tumor de células germinales; tumor neuroendocrino; cáncer de cuello uterino; carcinoides del tubo gastrointestinal, mama y otros órganos; carcinoma de células en anillo de sello; tumores mesenquimatosos que incluyen sarcomas (por ejemplo, sarcoma de Kaposi), fibrosarcomas, hemangioma, angiomas, hemangiopericitoma, hiperplasia estromal pseudoangiomatosa, miofibroblastoma, fibromatosis, tumor miofibroblástico inflamatorio, lipoma, angiolipoma, tumor de células granulares, neurofibroma, schwannoma, angiosarcoma, liposarcoma, rabdomiosarcoma, osteosarcoma, leiomioma, leiomiosarcoma, tipos de cáncer de piel (por ejemplo, cáncer de células escamosas de la piel), que incluyen melanoma, cáncer de cuello uterino, retinoblastoma, cáncer de cabeza y cuello, de páncreas, del SNC, de tiroides, de testículo, renal, de vejiga, de tejido blando, de glándula suprarrenal, de uretra, tipos de cáncer de pene, mixosarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma, cordoma, histiocitoma fibroso maligno, linfangiosarcoma, mesotelioma, carcinoma de células escamosas;

carcinoma epidermoide, tumores anexiales malignos de piel, adenocarcinoma, hepatoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales, hipernefoma, colangiocarcinoma, carcinoma de células de transición, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma de células embrionarias, glioma anaplásico; glioblastoma multiforme, neuroblastoma, meduloblastoma, meningioma maligno, schwannoma maligno, neurofibrosarcoma, carcinoma de paratiroides, carcinoma medular de tiroide, carcinoide bronquial, feocromocitoma, carcinoma de células de islotes, carcinoide maligno, paraganglioma maligno, melanoma, neoplasia de células de Merkel, cistosarcoma filoides, tipos de cáncer de las glándulas salivales, carcinomas tímicos, y tipos de cáncer de vagina, entre otros.

[00823] Los compuestos de la Fórmula I, II, III o IV o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico también se pueden usar para tratar el linfoma o trastorno o anormalidad de proliferación mielocítica (por ejemplo, un linfoma asociado a TAM o trastorno o anormalidad de proliferación linfocítica o mielocítica). Por ejemplo, el cáncer asociado a TAM puede ser un linfoma de Hodgkin o un linfoma no Hodgkin. Por ejemplo, el sujeto puede tener un linfoma no Hodgkin asociado a TAM, tal como, entre otros: un linfoma relacionado con el SIDA; linfoma anaplásico de células grandes; linfoma angioinmunoblástico; linfoma de células NK blástico; linfoma de Burkitt; linfoma tipo Burkitt (linfoma de células pequeñas no escindidas); leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño; linfoma cutáneo de linfocitos T; linfoma difuso de linfocitos B grandes; linfoma de linfocitos T asociado a enteropatía; linfoma folicular; linfoma hepatoesplénico de linfocitos T gamma-delta; linfoma linfoblástico; linfoma de células del manto; linfoma de zona marginal; linfoma nasal de linfocitos T; linfoma pediátrico; linfomas periféricos de linfocitos T; linfoma primario del sistema nervioso central; leucemias de linfocitos T; linfomas transformados; linfomas de linfocitos T relacionados con el tratamiento; o macroglobulinemia de Waldenström.

[00824] De manera alternativa, el sujeto puede tener un linfoma de Hodgkin asociado a TAM, tal como, entre otros: linfoma de Hodgkin clásico (CHL) con esclerosis nodular; CHL con celularidad mixta; CHL con disminución de linfocitos; CHL rico en linfocitos; linfoma de Hodgkin; o HL nodular con predominio linfocítico.

[00825] En algunas formas de realización, los métodos descritos en la presente pueden ser útiles para tratar a un paciente que tiene una anormalidad, trastorno proliferativo o linfoma a base de células NK, linfocitos B o linfocitos T asociado a TAM específico. Por ejemplo, el paciente puede tener un linfoma de células NK o linfocitos T asociado a TAM, por ejemplo, entre otros: linfoma periférico de linfocitos T, por

ejemplo, linfoma periférico de linfocitos T y linfoma periférico de linfocitos T no especificado de otro modo (PTCL-NOS); linfoma anaplásico de células grandes, por ejemplo, positivo para la quinasa de linfoma anaplásico (ALK). Linfoma anaplásico de células grandes ALK negativo, linfoma de células del manto o linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes; linfoma angioinmunoblástico; linfoma cutáneo de linfocitos T, por ejemplo, micosis fungoide, síndrome de Sézary, linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes, trastorno linfoproliferativo cutáneo primario de linfocitos T CD30+; linfoma primario cutáneo agresivo epidermotrópico de linfocitos T citotóxicos CD8+; linfoma primario cutáneo de linfocitos T gamma-delta; linfoma cutáneo primario de linfocitos T CD4+ pequeños/medianos, y papulosis linfomatoide; leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto (ATLL); linfoma blástico de células NK; linfoma de linfocitos T asociado a enteropatía; linfoma hematoesplénico de linfocitos T gamma-delta; linfoma linfoblástico; linfomas nasales de células NK/T; linfomas de linfocitos T relacionados con el tratamiento; por ejemplo, linfomas que aparecen después del trasplante de órgano sólido o médula ósea; leucemia prolinfocítica de linfocitos T; leucemia linfocítica granular de linfocitos T grandes; trastorno linfoproliferativo crónico de células NK; leucemia de células NK agresivas; enfermedad linfoproliferativa de linfocitos T EBV+ sistémica de la niñez (asociada a la infección activa crónica por EBV); linfoma cutáneo tipo hidroa vacciniiforme; leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto; linfoma de linfocitos T asociado a enteropatía; linfoma hepatoesplénico de linfocitos T; o linfoma subcutáneo de linfocitos T tipo paniculitis.

[00826] En algunas formas de realización, los métodos descritos en la presente pueden ser útiles para tratar a un paciente que tiene un linfoma de linfocitos B asociado a TAM o trastorno proliferativo específico, tal como, entre otros: mieloma múltiple; linfoma de linfocitos B grandes difusos; linfoma folicular; linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT); linfoma linfocítico de células pequeñas; linfoma de células del manto (MCL); linfoma de Burkitt; linfoma mediastinal de linfocitos B grandes; macroglobulinemia de Waldenström; linfoma nodal de zona marginal de linfocitos B (NMZL); linfoma esplénico de zona marginal (SMZL); linfoma intravascular de linfocitos B grandes; linfoma de efusión primaria; o granulomatosis linfomatoide; leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño; leucemia prolinfocítica de linfocitos B; leucemia de tricoleucocitos; linfoma/leucemia esplénicos, inclasificable; linfoma esplénico difuso de linfocitos B pequeños de pulpa roja; variante de leucemia de tricoleucocitos; linfoma linfoplasmocítico; enfermedades de las cadenas pesadas, por ejemplo, enfermedad de cadenas pesadas alfa, enfermedad de cadenas pesadas

gamma, enfermedad de cadenas pesadas mu; mieloma de células plasmáticas; plasmocitoma solitario de hueso; plasmocitoma extraóseo; linfoma cutáneo primario centrofolicular; linfoma de linfocitos B grandes rico en células/histiocitos; DLBCL asociado a inflamación crónica; DLBCL virus Epstein-Barr (EBV)+ en ancianos; linfoma mediastinal (tímico) primario de linfocitos B grandes; DLBCL cutáneo primario, de las piernas; linfoma ALK+ de linfocitos B grandes; linfoma plasmoblástico; linfoma de linfocitos B grandes que surge en enfermedad de Castleman multicéntrica asociada a HHV8; linfoma de linfocitos B, clasificable, con características intermedias entre linfoma difuso de linfocitos B grandes y linfoma de Burkitt; linfoma de linfocitos B, clasificable, con características intermedias entre linfoma difuso de linfocitos B grandes y linfoma de Hodgkin clásico; linfoma de Hodgkin clásico con esclerosis nodular; linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos; linfoma de Hodgkin clásico con celularidad mixta; o linfoma de Hodgkin clásico con disminución de linfocitos.

[00827] En algunas formas de realización, los métodos descritos en la presente pueden ser útiles para tratar a un paciente que tiene una leucemia asociada a TAM. Por ejemplo, el sujeto puede tener una leucemia aguda o crónica asociada a TAM de origen linfocítico o mielógeno, tal como, entre otras: leucemia linfoblástica aguda (ALL); leucemia mielógena aguda (AML); leucemia linfocítica crónica (CLL); leucemia mielógena crónica (CML); leucemia mielomonocítica juvenil (JMML); leucemia de tricoleucocitos (HCL); leucemia promielocítica aguda (un subtipo de AML); leucemia prolinfocítica de linfocitos T (TPLL); o leucemia crónica de linfocitos T del adulto; leucemia de linfocitos granulares grandes (LGL). En algunas formas de realización, el paciente tiene una leucemia mielógena aguda, por ejemplo, una AML indiferenciada (MO); leucemia mieloblástica (M1 ; con/sin maduración celular mínima); leucemia mieloblástica (M2; con maduración celular); leucemia promielocítica (M3 o variante de M3 [M3V]); leucemia mielomonocítica (M4 o variante de M4 con eosinofilia [M4E]); leucemia monocítica (M5); eritroleucemia (M6); o leucemia megacarioblástica (M7).

[00828] En algunas formas de realización, los compuestos y métodos descritos en la presente son útiles para tratar un tipo de cáncer asociado a TAM en un paciente, en donde el tipo de cáncer sobreexpresa AXL, MER o TYRO3, o una combinación de estos, por ejemplo, en comparación con un tejido no canceroso de control o una célula de control (por ejemplo, del mismo sujeto o de uno diferente). En algunas formas de realización, el cáncer sobreexpresa AXL. En algunas formas de realización, el cáncer sobreexpresa MER. En una forma de realización alternativa, el cáncer expresa MER de manera ectópica. En algunas formas de realización, el tipo de cáncer asociado a

TAM es cáncer de mama, de colon, renal, de piel, de pulmón (que incluye cáncer pulmonar de células no pequeñas), de hígado, gástrico, del SNC (que incluye glioblastoma), de ovario, de páncreas, de próstata, glioblastoma multiforme, osteosarcoma, neoplasias tiroideas, rabdomiosarcoma, melanoma, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda de linfocitos T, leucemia linfocítica aguda de linfocitos B, schwannoma y linfoma de células del manto.

[00829] En algunas formas de realización, el tipo de cáncer asociado a TAM se selecciona de cáncer de mama, de colon, renal, de piel, de pulmón (que incluye cáncer pulmonar de células no pequeñas), de hígado, gástrico, del SNC (que incluye glioblastoma), de ovario, de páncreas, de próstata, glioblastoma multiforme, osteosarcoma, neoplasias tiroideas, rabdomiosarcoma y melanoma.

[00830] En algunas formas de realización, el tipo de cáncer asociado a TAM se selecciona de leucemias (que incluye leucemia mieloide aguda y leucemia mieloide crónica, leucemia mieloide de linfocitos B (B-CLL), leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B, eritroleucemia y leucemia linfoblástica aguda de linaje T), cáncer pulmonar de células no pequeñas, adenocarcinoma ductal pancreático, astrocitoma, adenocarcinoma pulmonar, cáncer de ovario, melanoma y glioblastoma multiforme.

[00831] En algunas formas de realización, el tipo de cáncer asociado a TAM se selecciona de leucemia mieloide crónica, tumores de estroma gastrointestinal (GIST), cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 positivo y cáncer de mama triple negativo), cáncer de cabeza y cuello, y cáncer pulmonar de células no pequeñas.

[00832] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el tipo de cáncer asociado a TAM es un tipo de cáncer que tiene sobreexpresión de una quinasa TAM, por ejemplo, en comparación con un tejido o célula no canceroso en el mismo paciente o en un sujeto diferente. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el tipo de cáncer asociado a TAM es un tipo de cáncer que tiene expresión ectópica de una quinasa TAM.

[00833] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el tipo de cáncer asociado a TAM es un tipo de cáncer que tiene sobreexpresión o expresión ectópica de una proteína TYRO3. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el tipo de cáncer asociado a TAM tiene una o más mutaciones puntuales en un gen que codifica TYRO3 que produce la expresión de TYRO3 que incluye una o más sustituciones de aminoácidos. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos

en la presente, el tipo de cáncer asociado a TAM tiene una traslocación cromosómica que produce la expresión de una proteína de fusión que incluye el dominio quinasa de TYRO3 y un componente de fusión. Los ejemplos no limitativos de un tipo de cáncer asociado a TAM que tiene sobreexpresión o expresión ectópica de TYRO3, o una mutación en un gen TYRO3 que produce la expresión de TYRO3 que tiene una o más mutaciones puntuales o una proteína de fusión TYRO3 incluyen: AML, mieloma múltiple, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de endometrio, cáncer de tiroides, schwannoma, cáncer de páncreas y cáncer del SNC. Los aspectos no limitativos de los tipos de cáncer asociados a TAM que tienen mayor expresión y/o actividad de TYRO3 se enumeran en la Tabla 4.

Tabla 4. Tipos de cáncer asociados a TAM que tienen mayor expresión y/o actividad de TYRO3

Melanoma	Sustituciones de aminoácidos en: Q67 y/o R462Q, y/o W708fs*5
Cáncer de pulmón	Sustitución de aminoácido en E340 o N615K en TYRO3
Cáncer de páncreas	Sustitución de aminoácido R514Q en TYRO3
Cáncer de colon	Sustitución de aminoácido G809D y/o M592I en TYRO3
Cáncer de SNC (cáncer de cerebro)	Sustitución de aminoácido A709T en TYRO3
AML, mieloma múltiple, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de endometrio, cáncer de tiroides y schwannoma	Sobreexpresión o expresión ectópica de TYRO3

[00834] Los agentes antineoplásicos adicionales que son inhibidores de TYRO3 incluyen, por ejemplo, 6g, merestinib (LY2801653), ASLAN002 (BMS-777607; (N-[4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida), LDC1267 (N-[4-[(6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi]-3-fluorofenil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazol-3-carboxamida clorhidrato y UNC2025 (trans-4-[2-(butilamino)-5-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-il]ciclohexanol).

[00835] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el tipo de cáncer asociado a TAM es un tipo de cáncer que tiene sobreexpresión o expresión ectópica de una proteína AXL. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el tipo de cáncer asociado a TAM tiene una o más mutaciones puntuales en un gen que codifica AXL que produce la expresión de AXL que incluye una o más sustituciones de

aminoácidos. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el tipo de cáncer asociado a TAM tiene una traslocación cromosómica que produce la expresión de una proteína de fusión que incluye el dominio quinasa de AXL y un componente de fusión. Los ejemplos no limitativos de un tipo de cáncer asociado a TAM que tiene sobreexpresión o expresión ectópica de AXL, o una mutación en un gen AXL que produce la expresión de AXL que tiene una o más mutaciones puntuales o una proteína de fusión AXL incluyen: AML, CML, B-CLL, cáncer de pulmón, glioblastoma, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, melanoma, cáncer de células escamosas de la piel, cáncer de próstata, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, carcinoma oral de células escamosas, cáncer de tiroides, cáncer de vejiga, cáncer renal, schwannoma, mesotelioma, sarcoma de Kaposi, osteosarcoma, eritroleucemia, cáncer de colon, cáncer de hígado, carcinoma de células renales, osteosarcoma, cáncer de riñón, CML PH+, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer de mama metastásico triple negativo y cáncer de mama HER2+. Los aspectos no limitativos de los tipos de cáncer asociados a TAM que tienen mayor expresión y/o actividad de AXL se enumeran en la Tabla 5.

Tabla 5. Tipos de cáncer asociados a TAM que tienen mayor expresión y/o actividad de AXL

Cáncer de ovario	Sustituciones de aminoácidos C24G y/o A358V en AXL
Melanoma	Una o más de las sustituciones de aminoácidos de P36L, R236C, G413W, E431K, A451T, E535K, G829E, I610V, A666T, S685F y R784Q en AXL
Cáncer de colon	Una o más de las sustituciones de aminoácidos de N43T, M580K y L684P en AXL
Cáncer de piel	Una sustitución de aminoácido de P238L en AXL
Cáncer gástrico	Una o más de las sustituciones de aminoácidos de V289M, R492C, S842F y P636H en AXL
Cáncer de pulmón	Una o más de las sustituciones de aminoácidos de R295W, L423Q, K526N y S599F en AXL
Cáncer de mama	Una o más de las sustituciones de aminoácidos de T343M, E745K y S747R en AXL
Cáncer de próstata	Una sustitución de aminoácido de R368Q en AXL
Cáncer de páncreas	Una sustitución de aminoácido de E484D en AXL

Cáncer de riñón	Una sustitución de aminoácido de P742T en AXL
AML, CML, B-CLL, cáncer de pulmón, glioblastoma, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, melanoma, cáncer de células escamosas de la piel, cáncer de próstata, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, carcinoma oral de células escamosas, cáncer de tiroides, cáncer de vejiga, cáncer renal, schwannoma, mesotelioma, sarcoma de Kaposi y osteosarcoma	Sobreexpresión o expresión ectópica de AXL

[00836] Los agentes antineoplásicos adicionales que son inhibidores de AXL incluyen, por ejemplo, bozitinib (SKI-606, PF-5208765, Bosulif), bemcentinib (BGB324; R428), crizotinib (PF-2341066, Xalkon), foretinib (GSK1363089, XL880), (N-[4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (BMS-777607; ASLAN002), LY2801653 (merestinib), amuvatinib (MP-470), cabozantinib (XL184, BMS-907351, cometriq), glesatinib (MGCD265), NPS-1034 (2-(4-fluorofenil)-N-[3-fluoro-4-(3-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-iloxi]fenil]-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida), LDC1267 (N-[4-[(6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi]-3-fluorofenil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazol-3-carboxamida clorhidrato), gilteritinib (ASP2215), SGI-7079 ([3-(2-[[3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-metil-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)fenil]acetonitrilo), duberminib (TP-0903), trans-4-[2-(butilamino)-5-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-il]ciclohexanol (UNC2025), 3-[3-[4-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-2-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]tiazolidin-2,4-diona clorhidrato (S49076), sunitinib (SU11248, Sutent), y los anticuerpos monoclonales de 12A11, Mab173, YW327.6S2, D9 y E8.

[00837] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el tipo de cáncer asociado a TAM es un tipo de cáncer que tiene sobreexpresión o expresión ectópica de una proteína MER. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el tipo de cáncer asociado a TAM tiene una o más mutaciones puntuales en un gen que codifica MER que produce la expresión de MER que incluye una o más sustituciones de aminoácidos. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el tipo de cáncer asociado a TAM tiene una traslocación cromosómica que produce la expresión de una proteína de fusión que incluye el dominio quinasa de

MER y un componente de fusión. Los ejemplos no limitativos de un tipo de cáncer asociado a TAM que tiene sobreexpresión o expresión ectópica de MER, o una mutación en un gen MER que produce la expresión de MER que tiene una o más mutaciones puntuales o una proteína de fusión MER incluyen: AML, ALL (B-ALL, T-ALL), cáncer de pulmón, glioma, melanoma, cáncer de próstata, schwannoma, linfoma de células del manto, rabdomiosarcoma, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer gástrico, adenoma pituitario, cáncer de vías urinarias, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de colon y cáncer de mama. Los aspectos no limitativos de los tipos de cáncer asociados a MER que tienen mayor expresión y/o actividad de MER se enumeran en la Tabla 6.

Tabla 6. Tipos de cáncer asociados a TAM que tienen mayor expresión y/o actividad de MER

Melanoma	Una o más sustituciones de aminoácidos de P40S, V861I, K923R y P802S en MER
Cáncer de pulmón	Una o más sustituciones de aminoácidos de S159F, I431F, S905F, P672S, N718Y y M790V en MER
Cáncer de vías urinarias	Una o más sustituciones de aminoácidos de E204K, L586F y S626C en MER
Cáncer gástrico	Una sustitución de aminoácido de S428G en MER
Cáncer de riñón	Sustituciones de aminoácidos de A446G y/o P958L en MER
Cáncer de hígado	Una o más sustituciones de aminoácidos de N454S, V873I y D983N en MER
Linfoma	Una sustitución de aminoácido de W485S/C en MER
Cáncer de colon	Una o más sustituciones de aminoácidos de D990N, L688M y R722 en MER
Cáncer de mama	Una sustitución de aminoácido de G594R en MER
Cáncer de cabeza y cuello	Una sustitución de aminoácido de A708S en MER
AML, ALL, cáncer de pulmón, glioma, melanoma, cáncer de próstata, schwannoma, linfoma de células del manto y rabdomiosarcoma	Sobreexpresión o expresión ectópica de MER

[00838] Los agentes antineoplásicos adicionales que son inhibidores de MER incluyen, por ejemplo, foretinib, merestinib (LY2801653), (N-[4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (ASLAN002; BMS-777607), [3-(2-[[3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenil]acetronitrilo (SGI-7079), duberminib (TP-0903), trans-4-[2-(butilamino)-5-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-

7-il]ciclohexanol (UNC2025) y 3-[3-[4-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]tiazolidin-2,4-diona clorhidrato (S49076).

[00839] Se encontró inesperadamente que un subconjunto de compuestos de la Fórmula I, es decir, compuestos de la Fórmula IV, tenían bajas relaciones de eflujo de MDR1 con respecto a otros compuestos de la Fórmula I, como se muestra en el Ejemplo E y la Tabla E1, lo que indica que los compuestos de la Fórmula IV tendrán mayor penetración cerebral en comparación con los compuestos determinados de la Fórmula I. En una forma de realización, los compuestos de la Fórmula IV incluyen los siguientes compuestos de los Ejemplos 1, 4, 5, 16, 18, 19, 21, 28, 30, 31, 33, 35, 39, 41, 48, 49, 51, 52, 57 y 58:

[00840] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

[00841] 5-(2,4-difluorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

[00842] 5-(4-clorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

[00843] 5-(2,4-difluorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-1-(pentan-3-il)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

[00844] 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

[00845] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

[00846] 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

[00847] 5-(3,4-difluorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-isopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

[00848] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-isopropil-5-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

[00849] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

[00850] 5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-N-(5-((6-metoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

[00851] 5-(3,4-difluorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-isopentil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

[00852] 1-etil-5-(4-fluorofenil)-N-(5-((6-metoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-

1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

[00853] 5-(4-fluorofenil)-N-(5-((6-metoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

[00854] N-(5-((7-fluoro-6-metoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

[00855] N-(5-((7-fluoro-6-metoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

[00856] N-(5-((6-etoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

[00857] N-(5-((7-etoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

[00858] N-(5-((3-ciano-6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida; y

[00859] N-(6-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-3-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida;

[00860] y las sales de aquel aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[00861] En consecuencia, en algunas formas de realización, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer del SNC en un paciente que necesita el tratamiento, en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas de tales formas de realización, el compuesto de la Fórmula IV se selecciona de un compuesto de los Ejemplos 1, 4, 5, 16, 18, 19, 21, 28, 30, 31, 33, 35, 39, 41, 48, 49, 51, 52, 57 y 58 y sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[00862] La expresión “cáncer del SNC”, como se usa en la presente, se refiere a un tipo de cáncer (es decir, un tumor maligno) del SNC, que incluye tipos de cáncer de cerebro (también conocidos como tumores intracraneales), tipos de cáncer de la médula espinal, y tipos de cáncer de las meninges que rodean el cerebro y la médula espinal.

[00863] En una forma de realización, el cáncer del SNC es un cáncer de cerebro metastásico. El cáncer de cerebro metastásico puede ser el resultado de cualquier tipo de cáncer descrito en la presente, en donde el sujeto desarrolló al menos una metástasis cerebral. En una forma de realización, el cáncer del SNC es neuroblastoma con al menos una metástasis cerebral.

[00864] El término “metástasis” es un término conocido en el estado de la

técnica que se refiere a la diseminación de células cancerosas del lugar donde se formaron originalmente (el sitio primario) a uno o más sitios diferentes en un sujeto (uno o más sitios secundarios). En la metástasis, las células cancerosas se separan del tumor original (primario), se trasladan a través de la sangre o el sistema linfático, y forman un nuevo tumor (un tumor metastásico) en otros órganos o tejidos del cuerpo. Los tumores nuevos y metastásicos incluyen células cancerosas iguales o similares a las del tumor primario. En el sitio secundario, la célula tumoral puede proliferar y comenzar el crecimiento o colonización de un tumor secundario en este sitio distante.

[00865] La expresión “cáncer metastásico” (también conocido como “cáncer secundario”), como se usa en la presente, se refiere a un tipo de cáncer que se origina en un tipo de tejido, pero luego se disemina a uno o más tejidos fuera del origen del cáncer (primario). “Cáncer de cerebro metastásico” se refiere al cáncer en el cerebro, es decir, el cáncer que se origina en un tejido que no es del cerebro y que hizo metástasis en el cerebro.

[00866] En una forma de realización, el cáncer del SNC es un tumor cerebral primario. Los tumores cerebrales primarios son tumores que comienzan en el cerebro o la médula espinal y se conocen en conjunto como gliomas. El término "glioma" se usa para describir tumores que se originan en células gliales presentes en el SNC. De acuerdo con la clasificación de la OMS de tumores cerebrales, los gliomas se clasifican según la actividad celular y la agresividad en una escala que incluye el Grado I (tumores benignos del SNC) y Grados II a IV (tumores malignos del SNC):

[00867] Glioma de Grado I (astrocitoma pilocítico): en general, se presentan en niños en el cerebelo o el tronco encefálico, y en ocasiones, en los hemisferios cerebrales, y son de crecimiento lento. El Grado I se puede presentar en adultos. Aunque son benignos (OMS Grado I), la dificultad para curar esta enfermedad hace que su crecimiento tenga comportamiento maligno y presente altas tasas de morbilidad (Rostami, *Acta Neurochir (Wien)*. 2017; 159(11): 2217-2221).

[00868] Glioma de Grado II (gliomas de bajo grado): incluye astrocitoma, oligodendroglioma y oligoastrocitoma mixto. Los gliomas de Grado II generalmente se presentan en adultos jóvenes (de 20 a 59 años) y se encuentran, con mayor frecuencia, en los hemisferios cerebrales. Debido a la naturaleza infiltrante de estos tumores, se pueden presentar recaídas. Algunos gliomas de Grado II resurgen y evolucionan a tumores más agresivos (Grado III o IV).

[00869] Glioma de Grado III (glioma maligno): incluye astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico y oligoastrocitoma mixto anaplásico. Los tumores de

Grado III son tipos de cáncer agresivos de alto grado e invaden el tejido cerebral próximo con protuberancias similares a tentáculos, lo que dificulta aún más la eliminación quirúrgica completa.

[00870] Glioma de Grado IV: incluye glioblastoma multiforme (GBM) y gliosarcoma; GBM es un glioma maligno. GBM es el tumor cerebral primario más agresivo y más común. En general, el glioblastoma multiforme se disemina rápidamente e invade otras partes del cerebro, con prolongaciones similares a tentáculos, lo que dificulta aún más la extirpación quirúrgica completa. El gliosarcoma es un cáncer maligno y se define como un glioblastoma que consiste en componentes gliomatosos y sarcomatosos.

[00871] En una forma de realización, el cáncer del SNC es un cáncer del sistema nervioso periférico. En una forma de realización, el cáncer del sistema nervioso periférico es neuroblastoma.

[00872] También se proporcionan métodos para tratar un tipo de cáncer (por ejemplo, un tipo de cáncer asociado a TAM y/o un tipo de cáncer asociado a c-Met) en un paciente que lo necesita, en donde el método comprende: (a) determinar si el cáncer en el paciente es un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos; y (b) si se determina que el cáncer es un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos, administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este. Algunas formas de realización de estos métodos además incluyen administrar al sujeto al menos un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, inmunoterapia). En algunas formas de realización, el sujeto se trató previamente con al menos un agente o tratamiento antineoplásico adicional, por ejemplo, un inhibidor de quinasa, una inmunoterapia, quimioterapia, radioterapia y/o cirugía. En algunas formas de realización, el paciente tiene un tipo de cáncer que es resistente al al menos un agente antineoplásico adicional. En algunas formas de realización, el al menos un agente antineoplásico adicional no incluye un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV.

[00873] En la presente también se proporciona un método para tratar a un paciente en el que se diagnosticó o identificó un tipo de cáncer asociado a TAM, (por ejemplo, cualquiera de los tipos de cáncer asociados a TAM divulgados en la presente), un tipo de cáncer asociado a c-Met (por ejemplo, cualquiera de los tipos de cáncer asociados a c-Met de ejemplo divulgados en la presente), o ambos, que

comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente. Algunas formas de realización de estos métodos además incluyen administrar al sujeto al menos un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, inmunoterapia). En algunas formas de realización, el sujeto se trató previamente con al menos un agente o tratamiento antineoplásico adicional, por ejemplo, un inhibidor de quinasa, una inmunoterapia, quimioterapia, radioterapia y/o cirugía. En algunas formas de realización, el paciente tiene un tipo de cáncer que es resistente al al menos un agente antineoplásico adicional. En algunas formas de realización, el al menos un agente antineoplásico adicional no incluye un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV.

[00874] En algunas formas de realización, en la presente se proporcionan métodos para tratar a un paciente en el que se diagnosticó (o identificó) un tipo de cáncer (por ejemplo, un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos) que incluyen administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En la presente también se proporcionan métodos para tratar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos, que incluyen administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este. En algunas formas de realización, se identificó o diagnosticó en el paciente un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos, mediante el uso de una prueba o ensayo aprobado por un ente regulador, por ejemplo, aprobado por la FDA, para identificar expresión, nivel y/o actividad anormales (por ejemplo, mayores) de una o más de las quinasas TAM y/o quinasa c-Met, en un paciente o una muestra de biopsia del paciente, o realizando cualquiera de los ejemplos no limitativos de ensayos descritos en la presente. En algunas formas de realización, la prueba o ensayo se proporciona como un kit. Algunas formas de realización de estos métodos además incluyen administrar al paciente al menos un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, inmunoterapia). En algunas formas de realización, el paciente se trató previamente con al menos un agente o tratamiento antineoplásico adicional, por ejemplo, un inhibidor de quinasa, una inmunoterapia (por ejemplo, un inhibidor del punto de control inmunitario), quimioterapia, radioterapia y/o cirugía. En algunas formas de realización, el paciente

tiene un tipo de cáncer que es resistente al al menos un agente antineoplásico adicional. En algunas formas de realización, el al menos un agente antineoplásico adicional no incluye un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV.

[00875] También se proporciona un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para usar en el tratamiento de un tipo de cáncer en un paciente que lo necesita o un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM (por ejemplo, cualquiera de los tipos de cáncer asociados a TAM descritos en la presente), un tipo de cáncer asociado a c-Met (por ejemplo, cualquiera de los tipos de cáncer asociados a c-Met descritos en la presente), o ambos. En la presente también se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico para la fabricación de un medicamento para tratar un tipo de cáncer en un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos. En algunas formas de realización, el cáncer es un tipo de cáncer asociado a TAM. En algunas formas de realización, el cáncer es un tipo de cáncer asociado a c-Met. En algunas formas de realización, el cáncer es un tipo de cáncer asociado a TAM y un tipo de cáncer asociado a c-Met. En algunas formas de realización, se identificó o diagnosticó en un paciente un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos, mediante el uso de un kit aprobado por un ente regulador, por ejemplo, aprobado por la FDA, para identificar expresión, nivel y/o actividad anormales (por ejemplo, mayores) de una o más de las quinasas TAM y/o quinasa c-Met, por ejemplo, en comparación con un tejido o célula no canceroso del mismo sujeto o de uno diferente. Algunas formas de realización de estos métodos además incluyen administrar al paciente al menos un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, inmunoterapia). En algunas formas de realización, el sujeto se trató previamente con al menos un agente o tratamiento antineoplásico adicional, por ejemplo, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor de quinasa, una inmunoterapia, quimioterapia, radioterapia y/o cirugía. En algunas formas de realización, el paciente tiene un tipo de cáncer que es resistente a uno o más del al menos un agente antineoplásico adicional. En algunas formas de realización, el al menos un agente antineoplásico adicional no incluye un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV.

[00876] En algunas formas de realización de los métodos o usos descritos en la presente, se identificó o diagnosticó en un paciente un tipo de cáncer asociado a o que tiene expresión, nivel y/o actividad anormales (por ejemplo, mayores) de una o más de

las quinasas TAM y/o quinasa c-Met, por ejemplo, en comparación con un tejido o célula no canceroso en el mismo sujeto o en uno diferente. En algunas formas de realización, en la presente se proporcionan métodos para tratar un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos, en un paciente que necesita el tratamiento, en donde el método comprende a) detectar expresión y/o actividad anormales (por ejemplo, mayores) de una o más de las quinasas TAM y/o quinasa c-Met, por ejemplo, en comparación con un tejido o célula no canceroso en el mismo sujeto o en uno diferente; y b) después de a), administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Algunas formas de realización de estos métodos además incluyen administrar al paciente al menos un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, inmunoterapia). En algunas formas de realización, el paciente se trató previamente con al menos un agente o tratamiento antineoplásico adicional, por ejemplo, un inhibidor de quinasa, una inmunoterapia, quimioterapia, radioterapia y/o cirugía. En algunas formas de realización, el paciente tiene un tipo de cáncer que es resistente a uno o más del al menos un agente antineoplásico adicional. En algunas formas de realización, el al menos un agente antineoplásico adicional no incluye un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV.

[00877] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el paciente tiene una historia clínica que indica que el paciente tiene un tumor asociado a o que tiene expresión, nivel y/o actividad anormales (por ejemplo, mayores) de una o más de las quinasas TAM y/o quinasa c-Met, por ejemplo, en comparación con un tejido o célula no canceroso en el mismo paciente o en un sujeto diferente. En algunas formas de realización, la historia clínica indica que el paciente se debería tratar con uno o más de los compuestos de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o composiciones proporcionadas en la presente. Algunas formas de realización de estos métodos además incluyen administrar al paciente al menos un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, inmunoterapia). En algunas formas de realización, el sujeto se trató previamente con al menos un agente o tratamiento antineoplásico adicional, por ejemplo, un inhibidor de quinasa, una inmunoterapia, quimioterapia, radioterapia y/o cirugía. En algunas formas de realización, el paciente tiene un tipo de cáncer que es resistente a uno o más del al menos un agente antineoplásico adicional. En algunas formas de realización, el al menos un agente antineoplásico adicional no incluye un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV.

[00878] También se proporcionan métodos para tratar a un paciente que incluyen administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico a un paciente que tiene una historia clínica que indica que el paciente tiene un tipo de cáncer asociado a o que tiene expresión, nivel y/o actividad anormales (por ejemplo, mayores) de una o más de las quinasas TAM y/o quinasa c-Met, por ejemplo, en comparación con un tejido o célula no canceroso del paciente o de un sujeto diferente. También se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico para la elaboración de un medicamento para tratar un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos, en un paciente que tiene una historia clínica que indica que el paciente tiene un tipo de cáncer asociado a o que tiene expresión, nivel y/o actividad anormales (por ejemplo, mayores) de una o más de las quinasas TAM y/o quinasa c-Met, por ejemplo, en comparación con un tejido o célula no canceroso del paciente o de un sujeto diferente. Algunas formas de realización de estos métodos y usos también pueden incluir: una etapa de llevar a cabo un ensayo en una muestra (por ejemplo, una muestra de biopsia) obtenida del paciente para determinar si el paciente tiene expresión, nivel y/o actividad anormales (por ejemplo, mayores) de una o más de las quinasas TAM y/o quinasa c-Met (por ejemplo, en comparación con un tejido o célula no canceroso del paciente o de un sujeto diferente), y registrar la información en un expediente clínico del paciente (por ejemplo, un medio legible por computadora) con respecto a que se identificó que el paciente tiene expresión y/o actividad anormales (por ejemplo, mayores) de una o más de las quinasas TAM y/o quinasa c-Met. En algunas formas de realización, el ensayo es un ensayo *in vitro*. Algunas formas de realización de estos métodos además incluyen administrar al paciente al menos un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, inmunoterapia). En algunas formas de realización, el sujeto se trató previamente con al menos un agente o tratamiento antineoplásico adicional, por ejemplo, un inhibidor de quinasa, una inmunoterapia, quimioterapia, radioterapia y/o cirugía. En algunas formas de realización, el paciente tiene un tipo de cáncer que es resistente a uno o más del al menos un agente antineoplásico adicional. En algunas formas de realización, el al menos un agente antineoplásico adicional no incluye un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV.

[00879] En la presente, también se proporciona un método para tratar a un paciente que lo necesita. El método incluye llevar a cabo un ensayo en una muestra

obtenida del paciente para determinar si el sujeto tiene expresión, nivel y/o actividad anormales (por ejemplo, mayores) de una o más de las quinasas TAM y/o quinasa c-Met, por ejemplo, en comparación con un tejido o célula no canceroso del mismo paciente o de un sujeto diferente). El método también incluye administrar a un paciente en el que se determinó que tenía expresión, nivel, y/o actividad anormales (por ejemplo, mayores) de una o más de las quinasas TAM y/o quinasa c-Met (por ejemplo, en comparación con un tejido o célula no canceroso del mismo paciente o de un sujeto diferente) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Algunas formas de realización de estos métodos además incluyen administrar al paciente al menos un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, inmunoterapia). En algunas formas de realización, el paciente se trató previamente con al menos un agente o tratamiento antineoplásico adicional, por ejemplo, un inhibidor de quinasa, una inmunoterapia, quimioterapia, radioterapia y/o cirugía. En algunas formas de realización, el paciente tiene un tipo de cáncer que es resistente a uno o más del al menos un agente antineoplásico adicional. En algunas formas de realización, el al menos un agente antineoplásico adicional no incluye un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV.

[00880] También se proporcionan métodos (por ejemplo, métodos *in vitro*) para seleccionar un tratamiento para un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos. Algunas formas de realización también pueden incluir administrar el tratamiento seleccionado al paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos. Por ejemplo, el tratamiento seleccionado puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Algunas formas de realización también pueden incluir: una etapa de llevar a cabo un ensayo en una muestra (por ejemplo, una muestra de biopsia) obtenida del paciente para determinar si el paciente tiene expresión y/o actividad anormales (por ejemplo, mayores) de una o más de las quinasas TAM y/o quinasa c-Met (por ejemplo, en comparación con un tejido o célula no canceroso del mismo paciente o de un sujeto diferente), e identificar y diagnosticar que el paciente en el que se determinó expresión, nivel y/o actividad anormales (por ejemplo, mayores) de una o más de las quinasas TAM y/o quinasa c-Met, tiene un tipo de cáncer asociado a TAM y/o un tipo de cáncer asociado a c-Met, respectivamente. En algunas formas de realización, se identificó o diagnosticó en el paciente un tipo de cáncer asociado a

TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos, mediante el uso de un kit aprobado por un ente regulador, por ejemplo, aprobado por la FDA, para identificar expresión, nivel y/o actividad anormales (por ejemplo, mayores) de una o más de las quinasas TAM y/o quinasa c-Met, en un paciente o una muestra de biopsia del paciente. En algunas formas de realización, el tipo de cáncer asociado a TAM es un tipo de cáncer descrito en la presente o conocido en el estado de la técnica. En algunas formas de realización, el tipo de cáncer asociado a c-Met es un tipo de cáncer descrito en la presente o conocido en el estado de la técnica. En algunas formas de realización, el ensayo es un ensayo *in vitro*. Por ejemplo, un ensayo que utiliza secuenciación de nueva generación, inmunohistoquímica o análisis FISH de separación. En algunas formas de realización, el ensayo es un kit aprobado por un ente regulador, por ejemplo, aprobado por la FDA. Algunas formas de realización de estos métodos además incluyen administrar al paciente al menos un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, inmunoterapia). Algunas formas de realización de estos métodos además incluyen administrar al sujeto al menos un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, inmunoterapia). En algunas formas de realización, el paciente se trató previamente con al menos un agente o tratamiento antineoplásico adicional, por ejemplo, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor de quinasa, una inmunoterapia, quimioterapia, radioterapia y/o cirugía. En algunas formas de realización, el paciente tiene un tipo de cáncer que es resistente a uno o más del al menos un agente antineoplásico adicional. En algunas formas de realización, el al menos un agente antineoplásico adicional no incluye un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV.

[00881] En la presente, también se proporcionan métodos para seleccionar un tratamiento para un paciente, en donde los métodos incluyen una etapa de llevar a cabo un ensayo en una muestra obtenida del paciente para determinar si el paciente tiene expresión, nivel y/o actividad anormales (por ejemplo, mayores) de una o más de las quinasas TAM y/o quinasa c-Met, por ejemplo, en comparación con un tejido o célula no canceroso del paciente o de un sujeto diferente. Algunas formas de realización también incluyen administrar el tratamiento seleccionado al paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos. Por ejemplo, el tratamiento seleccionado puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico al paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM. En

algunas formas de realización, el ensayo es un ensayo *in vitro*. Algunas formas de realización de estos métodos además incluyen administrar al paciente al menos un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, inmunoterapia). En algunas formas de realización, el paciente se trató previamente con al menos un agente o tratamiento antineoplásico adicional, por ejemplo, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor de quinasa, una inmunoterapia, quimioterapia, radioterapia y/o cirugía. En algunas formas de realización, el paciente tiene un tipo de cáncer que es resistente a uno o más del al menos un agente antineoplásico adicional. En algunas formas de realización, el al menos un agente antineoplásico adicional no incluye un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV.

[00882] También se proporcionan métodos para seleccionar a un paciente para el tratamiento, en donde los métodos incluyen seleccionar, identificar o diagnosticar a un paciente que tiene un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos, y seleccionar al paciente para el tratamiento que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, identificar o diagnosticar a un paciente que tiene un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos, puede incluir una etapa de llevar a cabo un ensayo en una muestra obtenida del paciente para determinar que el paciente que tiene expresión, nivel y/o actividad anormales (por ejemplo, mayores) de una o más de las quinasas TAM y/o quinasa c-Met (por ejemplo, en comparación con un tejido o célula no canceroso del paciente o de un sujeto diferente), tiene un tipo de cáncer asociado a TAM y/o un tipo de cáncer asociado a c-Met, respectivamente. En algunas formas de realización, el método para seleccionar un tratamiento se puede usar como parte de un estudio clínico que incluye la administración de diversos tratamientos de un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos. En algunas formas de realización, el ensayo es un ensayo *in vitro*. Algunas formas de realización de estos métodos también incluyen administrar al sujeto al menos un agente o tratamiento antineoplásico adicional, por ejemplo, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor de quinasa, una inmunoterapia, quimioterapia, radioterapia y/o cirugía. En algunas formas de realización, el paciente tiene un tipo de cáncer que es resistente a uno o más del al menos un agente antineoplásico adicional. En algunas formas de realización, el al menos un agente antineoplásico adicional no incluye un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV.

[00883] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, se puede usar un ensayo para determinar si el paciente tiene expresión, nivel y/o actividad anormales (por ejemplo, mayores) de una o más de las quinasas TAM y/o quinasa c-Met. En algunas formas de realización, la muestra es una muestra biológica o una muestra de biopsia (por ejemplo, una muestra de biopsia incluida en parafina) del paciente. En algunas formas de realización, el paciente es un paciente que se cree que tiene un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos, un paciente que tiene uno o más síntomas de un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos, y/o un paciente que tiene un mayor riesgo de desarrollar un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos).

[00884] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se administra en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente antineoplásico adicional seleccionado de uno o más de los tratamientos o agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, un agente que funciona mediante el mismo mecanismo de acción o uno diferente. En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I se selecciona de los compuestos descritos en los Ejemplos N.^{os} 1-58 o sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula I se selecciona de i) Ejemplos N.^{os} 1-10; ii) Ejemplos N.^{os} 11-20; iii) Ejemplos N.^{os} 21-30; iv) Ejemplos N.^{os} 31-40; v) Ejemplos N.^{os} 41-49; vi) Ejemplos N.^{os} 50-58; o sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[00885] Los ejemplos no limitativos de agentes antineoplásicos adicionales incluyen agentes inmunitarios que incluyen agentes inmunoterapéuticos, agentes antivirales, agentes terapéuticos que actúan sobre quinasa, vacunas antivirales, agentes antihormonales, inhibidores de la vía de transducción de señal, agentes quimioterapéuticos u otros agentes antineoplásicos, inhibidores de la angiogénesis y radioterapia.

[00886] Uno o más de cualquiera de los agentes antineoplásicos adicionales descritos en la presente se pueden combinar con los compuestos de la presente en una forma de dosis única, o los compuestos de la presente y el al menos un agente antineoplásico adicional se pueden administrar de manera simultánea o secuencial como formas de dosis separadas.

[00887] En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I, II, III o

IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se administra diariamente durante 28 días consecutivos en un ciclo de 28 días.

[00888] En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula I, II, III o IV o sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico se pueden combinar con agentes inmunitarios que incluyen fármacos inmunoterapéuticos.

[00889] La expresión “agentes inmunoterapéuticos” se refiere a un agente que modula el sistema inmunitario. En algunas formas de realización, una inmunoterapia puede aumentar la expresión y/o actividad de un regulador del sistema inmunitario. En algunas formas de realización, una inmunoterapia puede disminuir la expresión y/o actividad de un regulador del sistema inmunitario. En algunas formas de realización, una inmunoterapia puede reclutar y/o mejorar la actividad de una célula inmunitaria.

[00890] En algunas formas de realización, el agente inmunoterapéutico es un inhibidor del punto de control inmunitario. Como se usa en la presente, la expresión “inhibidor del punto de control inmunitario” o “inhibidor del punto de control” se refiere a moléculas que reducen, inhiben, interfieren en o modulan, total o parcialmente, la expresión y/o actividad de una o más proteínas del punto de control. En algunas formas de realización, la inmunoterapia incluye uno o más inhibidores del punto de control inmunitario. En algunas formas de realización, el inhibidor del punto de control inmunitario es un inhibidor de CTLA-4 (por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA-4), un inhibidor de PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1) o un inhibidor de PD-L1 (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1). En algunas formas de realización, el inhibidor de CTLA-4 es ipilimumab (Yervoy®) o tremelimumab (CP-675,206). En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 es pembrolizumab (Keytruda®), nivolumab (Opdivo®) o pidilizumab. En algunas formas de realización, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab o pembrolizumab. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-L1 es atezolizumab (Tecentriq®), avelumab (Bavencio®), durvalumab (Imfinzi™), MEDI4736 o MPDL3280A. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 o PD-L1 es una molécula pequeña (por ejemplo, aquellas divulgadas en US2018/305313 y WO 2018/195321). En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-L1 es atezolizumab (Tecentriq®), avelumab (Bavencio®) o durvalumab (Imfinzi™). En algunas formas de realización, un inhibidor del punto de control puede actuar sobre 4-1BB (por ejemplo, urelumab (BMS-663513) y PF-05082566 (PF-2566)), CD27 (por ejemplo, varlilumab (CDX-1127), CD40 (por ejemplo, CP-870,893), OX40, TIM-3, ICOS, BTLA, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, IDO,

KIR, LAG3, TIM-3 y VISTA. Los ejemplos no limitativos adicionales de inhibidores del punto de control inmunitario incluyen ulocuplumab, urelumab, PF 05082566, TRX518, varlilumab, CP 870893, PDR001MEDI4736, avelumab, , BMS 986016, MGA271, IPH2201, emactuzumab, INCB024360, MEDI6469, galunisertib, BKT140, bavituximab, lirilumab, bevacizumab, MNRP1685A, lambroizumab, CC 90002, BMS-936559 y MGA271.

[00891] En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se combina con un inhibidor del punto de control inmunitario, en donde el inhibidor del punto de control inmunitario se administra uno o más días en un ciclo de 28 días. En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se administra diariamente durante 28 días consecutivos en un ciclo de 28 días.

[00892] En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se combina con un inhibidor del punto de control inmunitario, en donde el inhibidor del punto de control inmunitario se administra una vez por semana. En algunas formas de realización, el inhibidor del punto de control inmunitario se administra cada dos semanas. En una forma de realización, el inhibidor del punto de control inmunitario se administra cada tres semanas. En una forma de realización, el inhibidor del punto de control inmunitario se administra cada cuatro semanas. En algunas formas de realización, el inhibidor del punto de control inmunitario se administra el día 1 de un ciclo de 28 días. En algunas formas de realización, el inhibidor del punto de control inmunitario se administra los días 1 y 7 en un ciclo de 28 días. En algunas formas de realización, el inhibidor del punto de control inmunitario se administra los días 1, 7 y 14 en un ciclo de 28 días. En algunas formas de realización, el inhibidor del punto de control inmunitario se administra los días 1, 7, 14 y 21 en un ciclo de 28 días. En algunas formas de realización, el inhibidor del punto de control inmunitario se administra los días 1, 7, 14 y 28 en un ciclo de 28 días. En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se administra diariamente durante 28 días consecutivos en un ciclo de 28 días. En algunas formas de realización, el inhibidor del punto de control inmunitario se administra por infusión intravenosa.

[00893] En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se combina con

un inhibidor del punto de control inmunitario, en donde el inhibidor del punto de control inmunitario se administra el día 1 de los ciclos 1 a 13. En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se administra diariamente durante 28 días consecutivos en un ciclo de 28 días.

[00894] En algunas formas de realización, el agente inmunoterapéutico es inmunoterapia celular (por ejemplo, tratamiento adoptivo de linfocitos T, tratamiento con células dendríticas o un tratamiento con células *natural killer*). En algunas formas de realización, la inmunoterapia celular es sipuleucel-T (APC8015; Provenge™; Plosker (2011) Drugs 71(1): 101-108). En algunas formas de realización, la inmunoterapia celular incluye células que expresan un receptor de antígeno quimérico (CAR). En algunas formas de realización, la inmunoterapia celular es un tratamiento con linfocitos T con CAR. En algunas formas de realización, el tratamiento con linfocitos T con CAR es tisagenlecleucel (Kymriah™).

[00895] En algunas formas de realización, el agente inmunoterapéutico es un tratamiento con anticuerpos (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo conjugado). En algunas formas de realización, el tratamiento con anticuerpos es bevacizumab (Mvasti™, Avastin®), trastuzumab (Herceptin®), avelumab (Bavencio®), rituximab (MabThera™, Rituxan®), edrecolomab (Panorex), daratumumab (Darzalex®), olatumumab (Lartruvo™), ofatumumab (Arzerra®), alemtuzumab (Campath®), cetuximab (Erbix®), oregovomab, pembrolizumab (Keytruda®), dinutuximab (Unituxin®), obinituzumab (Gazyva®), tremelimumab (CP-675,206), ramucirumab (Cyramza®), ublituximab (TG-1101), panitumumab (Vectibix®), elotuzumab (Empliciti™), avelumab (Bavencio®), necitumumab (Portrazza™), cirmtuzumab (UC-961), ibritumomab (Zevalin®), isatuximab (SAR650984), nimotuzumab, fresolimumab (GC1008), lirilumab (INN), mogamulizumab (Poteligeo®), ficlatuzumab (AV-299), denosumab (Xgeva®), ganitumab, pidilizumab o amatuximab.

[00896] En algunas formas de realización, el agente inmunoterapéutico es un conjugado anticuerpo-fármaco. En algunas formas de realización, el conjugado anticuerpo-fármaco es gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg™), inotuzumab ozogamicina (Besponsa®), brentuximab vedotina (Adcetris®), ado-trastuzumab emtansina (TDM-1; Kadcyla®), mirvetuximab soravtansina (IMGN853) o anetumab ravtansina.

[00897] En algunas formas de realización, la inmunoterapia incluye blinatumomab (AMG103; Blincyto®) o midostaurina (Rydapt).

[00898] En algunas formas de realización, el agente inmunoterapéutico incluye una toxina. En algunas formas de realización, la inmunoterapia es la denileucina diftitox (Ontak®).

[00899] En algunas formas de realización, el agente inmunoterapéutico es un tratamiento con citocinas. En algunas formas de realización, el tratamiento con citocinas es un tratamiento con interleucina 2 (IL-2), un tratamiento con interferón alfa (IFN α), un tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), tratamiento con interleucina 12 (IL-12), tratamiento con interleucina 15 (IL-15), tratamiento con interleucina 7 (IL-7) o tratamiento con eritropoyetina alfa (EPO). En algunas formas de realización, el tratamiento con IL-2 es aldesleucina (Proleucina®). En algunas formas de realización, el tratamiento con IFN α es IntronA® (Roferon-A®). En algunas formas de realización, el tratamiento con G-CSF es filgrastim (Neupogen®).

[00900] En algunas formas de realización, el agente inmunoterapéutico es un agente inmunoterapéutico a base de ácido nucleico inhibidor (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido, ARN pequeños de interferencia (siARN) y ARN de horquilla corta (shARN). En algunas formas de realización, la inmunoterapia a base de ácido nucleico inhibidor es CV9104 (ver, por ejemplo, Rausch *et al.* (2014) Human Vaccine Immunother. 10(11): 3146-52; y Kubler *et al.* (2015) J. Immunother. Cancer 3:26).

[00901] En algunas formas de realización, el agente inmunoterapéutico es un tratamiento con bacilo de Calmette-Guerin (BCG). En algunas formas de realización, el agente inmunoterapéutico es un tratamiento con virus oncolítico. En algunas formas de realización, el tratamiento con virus oncolítico es talimogén laherparepvec (T-VEC; ImLygic®).

[00902] En algunas formas de realización, el agente inmunoterapéutico es una vacuna contra el cáncer. En algunas formas de realización, la vacuna contra el cáncer es una vacuna contra el virus del papiloma humano (HPV). En algunas formas de realización, la vacuna contra HPV es Gardasil®, Gardasil9® o Cervarix®. En algunas formas de realización, la vacuna contra el cáncer es una vacuna contra el virus de la hepatitis B (HBV). En algunas formas de realización, la vacuna contra HBV es Engerix-B®, Recombivax HB® o GI-13020 (Tarmogen®). En algunas formas de realización, la vacuna contra el cáncer es Twinrix® o Pediarix®. En algunas formas de realización, la vacuna contra el cáncer es BiovaxID®, Oncophage®, GVAX, ADXS11-001, ALVAC-CEA, PROSTVAC®, Rindopepimut®, CimaVax-EGF, lapuleucel-T (APC8024;

Neuvenge™), GRNVAC1, GRNVAC2, GRN-1201, hepcortespenlisimut-L (Hepko-V5), DCVAX®, SCIB1, BMT CTN 1401, PrCa VBIR, PANVAC, ProstAtak®, DPX-Survivac o viagenpumatucl-L (HS-110).

[00903] En algunas formas de realización, el agente inmunoterapéutico es una vacuna peptídica. En algunas formas de realización, la vacuna peptídica es nelipepimut-S (E75) (NeuVax™), IMA901 o SurVaxM (SVN53-67). En algunas formas de realización, la vacuna contra el cáncer es una vacuna contra neoantígenos personales inmunógenos (ver, por ejemplo, Ott et al. (2017) Nature 547: 217-221; Sahin et al. (2017) Nature 547: 222-226). En algunas formas de realización, la vacuna contra el cáncer es RGS4K o NEO-PV-01. En algunas formas de realización, la vacuna contra el cáncer es una vacuna a base de ADN. En algunas formas de realización, la vacuna a base de ADN es una vacuna de ADN de mamaglobina-A (ver, por ejemplo, Kim et al. (2016) Oncolmunology 5(2): e1069940).

[00904] En algunas formas de realización, los agentes inmunitarios se seleccionan de aldesleucina, interferón alfa-2b, ipilimumab, lambrolizumab, nivolumab, prednisona y sipuleucel-T.

[00905] Los agentes antivirales adecuados contemplados para el uso en combinación con un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico pueden comprender inhibidores de transcriptasa inversa (RTI) de nucleósidos y nucleótidos, inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI), inhibidores de proteasa y otros fármacos antivirales.

[00906] Los ejemplos de NNRTI adecuados incluyen zidovudina (AZT); didanosina (ddI); zalcitabina (ddC); estavudina (d4T); lamivudina (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-10652; emitricitabina [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (también denominado beta-L-D4C y denominado beta-L-2', 3'-dicleoxi-5-fluoro-citideno); DAPD, ((-)-beta-D-2,6,-diamino-purina dioxolano); y lodenosina (FddA). Los NNRTI típicos adecuados incluyen nevirapina (BI-RG-587); delaviradina (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU- 142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(IH,3H)-pirimidindiona); y (+)-calanolida A (NSC-675451) y B. Los inhibidores de proteasa típicos adecuados incluyen saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfnavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; y AG-1 549. Otros agentes antivirales incluyen hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y proyecto Yissum N.º 11607.

[00907] Los compuestos de la Fórmula I, II, III o IV o sales de estos aceptables

desde el punto de vista farmacéutico se pueden usar en combinación con uno o más inhibidores de quinasa diferentes para el tratamiento de enfermedades, tales como cáncer, que se ven afectadas por una o más vías de señalización.

[00908] En algunas formas de realización, el paciente que se debe tratar con un tratamiento conjunto descrito en la presente no se trató con un agente antineoplásico adicional antes de la administración del tratamiento conjunto. En algunas formas de realización, el paciente que se debe tratar con un tratamiento conjunto descrito en la presente se trató con al menos un agente antineoplásico adicional antes de la administración de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV para usar solo o en un tratamiento conjunto descrito en la presente. En algunas formas de realización, el paciente que se debe tratar con un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV como monoterapia o en un tratamiento conjunto descrito en la presente desarrolló resistencia a, o tiene un tipo de cáncer que es resistente a, al menos un agente antineoplásico adicional.

[00909] En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula I, II, III o IV o sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico se pueden combinar con uno o más inhibidores de las siguientes quinasas para el tratamiento del cáncer: PIM (PIM I, PIM 2, PIM 3), IDO, AKT I, AKT2 y AKT3, TGFR, PKA, PKG, PKC, quinasa CaM, fosforilasa quinasa, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGFaR, PDGFR, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-MET, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, FAK, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK y B-Raf.

[00910] Los compuestos de la Fórmula I, II, III o IV o sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico también se pueden usar en combinación con uno o más agentes antineoplásicos adicionales, tales como agentes quimioterapéuticos. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen cualquiera de: abarelix, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido arsénico, asparaginasa, azacitidina, bevacizumab, bexaroteno, bleomicina, bortezomib, busulfán intravenoso, busulfán oral, calusterona, capecitabina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbacina, dactinomicina, dalteparina sódica, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, denileucina, denileucina diftitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, propionato de dromostanolona, eculizumab, epirubicina, erlotinib, estramustina, fosfato de etopósido, etopósido, exemestano, citrato de fentanilo,

filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelina, ibritumomab tiuxetán, idarrubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecán, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nelarabina, nofetumomab, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disódico, pentostatina, pipobromán, plicamicina, procarbacin, quinacrina, rasburicasa, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, maleato de sunitinib, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat y zoledronato.

[00911] En algunas formas de realización, los inhibidores de la vía de transducción de señal incluyen inhibidores de quinasa de la vía de Ras-Raf-MEK-ERK (por ejemplo, binimetinib, selumetinib, encorafenib, sorafenib, trametinib, cobimetinib, dabrafenib y vemurafenib), inhibidores de quinasa de la vía de PI3K-AKT-mTOR-S6K (por ejemplo, everolimus, rapamicina, perifosina, temsirolimus), y otros inhibidores de quinasa, tales como baricitinib, brigatinib, capmatinib, danusertib, ibrutinib, milciclib, quercetina, regorafenib, ruxolitinib, semaxanib, ((R)-amino-N-[5,6-dihidro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-1H-pirrol-4-il]-[2,3]benzodiazepin-8-il]-ciclohexanacetamida) y TG101209 (N-ter-butyl-3-(5-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzensulfonamida).

[00912] Una combinación de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV con binimetinib, selumetinib, encorafenib, sorafenib, trametinib o vemurafenib produce sensibilización de tumores que son resistentes a binimetinib, selumetinib, encorafenib, sorafenib, trametinib o vemurafenib, respectivamente.

[00913] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib, (ii) selumetinib, (iii) encorafenib, (iv) sorafenib, (v) trametinib y (vi) vemurafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00914] En una forma de realización, se proporciona una combinación

farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib y (ii) encorafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[00915] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib y (ii) encorafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[00916] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) binimetinib o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00917] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) binimetinib o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00918] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) encorafenib o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00919] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) encorafenib o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00920] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) selumetinib o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00921] En una forma de realización, se proporciona una combinación

farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) selumetinib o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00922] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) sorafenib o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00923] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) sorafenib o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00924] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) trametinib o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00925] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) trametinib o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00926] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) vemurafenib o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00927] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) vemurafenib o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00928] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib, (ii)

selumetinib, (iii) encorafenib, (iv) sorafenib, (v) trametinib, (vi) vemurafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00929] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib y (ii) encorafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[00930] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 2, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib, (ii) selumetinib, (iii) encorafenib, (iv) sorafenib, (v) trametinib, (vi) vemurafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00931] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 2, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib y (ii) encorafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[00932] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 3, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib, (ii) selumetinib, (iii) encorafenib, (iv) sorafenib, (v) trametinib, (vi) vemurafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00933] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 3, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib y (ii) encorafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[00934] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 4, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib, (ii) selumetinib, (iii) encorafenib, (iv) sorafenib, (v) trametinib, (vi) vemurafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00935] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 4, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib y (ii) encorafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[00936] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 7, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib, (ii) selumetinib, (iii) encorafenib, (iv) sorafenib, (v) trametinib, (vi) vemurafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00937] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 7, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib y (ii) encorafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[00938] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 18, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib, (ii) selumetinib, (iii) encorafenib, (iv) sorafenib, (v) trametinib, (vi) vemurafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00939] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 18, o una sal o un

solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib y (ii) encorafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[00940] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 19, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib, (ii) selumetinib, (iii) encorafenib, (iv) sorafenib, (v) trametinib, (vi) vemurafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00941] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 19, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib y (ii) encorafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[00942] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 20, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib, (ii) selumetinib, (iii) encorafenib, (iv) sorafenib, (v) trametinib, (vi) vemurafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00943] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 20, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib y (ii) encorafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[00944] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 27, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib, (ii) selumetinib, (iii) encorafenib, (iv) sorafenib, (v) trametinib, (vi) vemurafenib, cada uno

opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00945] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 27, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib y (ii) encorafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[00946] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 28, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib, (ii) selumetinib, (iii) encorafenib, (iv) sorafenib, (v) trametinib, (vi) vemurafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00947] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 28, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib y (ii) encorafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[00948] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 29, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib, (ii) selumetinib, (iii) encorafenib, (iv) sorafenib, (v) trametinib, (vi) vemurafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00949] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 29, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib y (ii) encorafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[00950] En una forma de realización, se proporciona una combinación

farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 32, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib, (ii) selumetinib, (iii) encorafenib, (iv) sorafenib, (v) trametinib, (vi) vemurafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00951] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 32, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib y (ii) encorafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[00952] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 33, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib, (ii) selumetinib, (iii) encorafenib, (iv) sorafenib, (v) trametinib, (vi) vemurafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00953] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 33, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib y (ii) encorafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[00954] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 44, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib, (ii) selumetinib, (iii) encorafenib, (iv) sorafenib, (v) trametinib, (vi) vemurafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00955] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 44, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente

antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib y (ii) encorafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[00956] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 46, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib, (ii) selumetinib, (iii) encorafenib, (iv) sorafenib, (v) trametinib, (vi) vemurafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00957] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 46, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib y (ii) encorafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[00958] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 48, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib, (ii) selumetinib, (iii) encorafenib, (iv) sorafenib, (v) trametinib, (vi) vemurafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00959] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 48, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib y (ii) encorafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[00960] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 55, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib, (ii) selumetinib, (iii) encorafenib, (iv) sorafenib, (v) trametinib, (vi) vemurafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de

vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00961] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 55, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib y (ii) encorafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[00962] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 56, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib, (ii) selumetinib, (iii) encorafenib, (iv) sorafenib, (v) trametinib, (vi) vemurafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00963] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 56, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib y (ii) encorafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[00964] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib, (ii) selumetinib, (iii) encorafenib, (iv) sorafenib, (v) trametinib, (vi) vemurafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00965] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) binimetinib y (ii) encorafenib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[00966] En cada una de las combinaciones anteriores, el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y

el agente antineoplásico adicional se pueden formular como composiciones o dosis separadas para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento del cáncer, en donde las cantidades del compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y y del agente antineoplásico adicional en conjunto son eficaces para tratar el cáncer. En la presente, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende tal combinación. En la presente, también se proporciona el uso de tal combinación para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer (por ejemplo, un tipo de cáncer asociado a TAM o un tipo de cáncer asociado a c-Met). En la presente, también se proporciona un envase o producto comercial que comprende dicha combinación como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial; y a un método de tratamiento del cáncer en un paciente que lo necesita.

[00967] También se proporcionan métodos para tratar a un individuo con cáncer que incluyen administrar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó cáncer (por ejemplo, un tipo de cáncer asociado a TAM o un tipo de cáncer asociado a c-Met) una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las combinaciones.

[00968] En la presente, también se proporcionan métodos para tratar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM o asociado a c-Met que incluyen administrar a un paciente en el que se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer asociado a TAM o asociado a c-Met una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las combinaciones.

[00969] Una combinación de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV con un inhibidor de EGFR (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de EGFR descritos en la presente) produce una reducción eficaz en la proliferación de células cancerosas que tienen resistencia a inhibidores de EGFR o células cancerosas que tienen resistencia a inhibidores de c-Met).

[00970] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) cetuximab (o un biosimilar de este), (ii) panitumumab (o un biosimilar de este), (iii) erlotinib, (iv) lapatinib y (v) gefitinib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00971] En una forma de realización, se proporciona una combinación

farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) cetuximab (o un biosimilar de este) o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00972] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) panitumumab (o un biosimilar de este) o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00973] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) erlotinib o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00974] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) lapatinib o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00975] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) gefitinib o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00976] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) cetuximab (o un biosimilar de este), (ii) panitumumab (o un biosimilar de este), (iii) erlotinib, (iv) lapatinib y (v) gefitinib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00977] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) cetuximab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00978] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) panitumumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00979] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) erlotinib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00980] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) lapatinib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00981] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) gefitinib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00982] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) cetuximab (o un biosimilar de este), (ii) panitumumab (o un biosimilar de este), (iii) erlotinib, (iv) lapatinib y (v) gefitinib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00983] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 2, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente

antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) cetuximab (o un biosimilar de este), (ii) panitumumab (o un biosimilar de este), (iii) erlotinib, (iv) lapatinib y (v) gefitinib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00984] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 3, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) cetuximab (o un biosimilar de este), (ii) panitumumab (o un biosimilar de este), (iii) erlotinib, (iv) lapatinib y (v) gefitinib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00985] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 4, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) cetuximab (o un biosimilar de este), (ii) panitumumab (o un biosimilar de este), (iii) erlotinib, (iv) lapatinib y (v) gefitinib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00986] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 7, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) cetuximab (o un biosimilar de este), (ii) panitumumab (o un biosimilar de este), (iii) erlotinib, (iv) lapatinib y (v) gefitinib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00987] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 18, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) cetuximab (o un biosimilar de este), (ii) panitumumab (o un biosimilar de este), (iii) erlotinib, (iv) lapatinib y (v) gefitinib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de

este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00988] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 19, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) cetuximab (o un biosimilar de este), (ii) panitumumab (o un biosimilar de este), (iii) erlotinib, (iv) lapatinib y (v) gefitinib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00989] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 20, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) cetuximab (o un biosimilar de este), (ii) panitumumab (o un biosimilar de este), (iii) erlotinib, (iv) lapatinib y (v) gefitinib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00990] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 27, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) cetuximab (o un biosimilar de este), (ii) panitumumab (o un biosimilar de este), (iii) erlotinib, (iv) lapatinib y (v) gefitinib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00991] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 28, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) cetuximab (o un biosimilar de este), (ii) panitumumab (o un biosimilar de este), (iii) erlotinib, (iv) lapatinib y (v) gefitinib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00992] En una forma de realización, se proporciona una combinación

farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 29, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) cetuximab (o un biosimilar de este), (ii) panitumumab (o un biosimilar de este), (iii) erlotinib, (iv) lapatinib y (v) gefitinib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00993] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 32, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) cetuximab (o un biosimilar de este), (ii) panitumumab (o un biosimilar de este), (iii) erlotinib, (iv) lapatinib y (v) gefitinib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00994] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 33, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) cetuximab (o un biosimilar de este), (ii) panitumumab (o un biosimilar de este), (iii) erlotinib, (iv) lapatinib y (v) gefitinib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00995] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 44, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) cetuximab (o un biosimilar de este), (ii) panitumumab (o un biosimilar de este), (iii) erlotinib, (iv) lapatinib y (v) gefitinib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00996] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 46, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) cetuximab (o un

biosimilar de este), (ii) panitumumab (o un biosimilar de este), (iii) erlotinib, (iv) lapatinib y (v) gefitinib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00997] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 48, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) cetuximab (o un biosimilar de este), (ii) panitumumab (o un biosimilar de este), (iii) erlotinib, (iv) lapatinib y (v) gefitinib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00998] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 55, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) cetuximab (o un biosimilar de este), (ii) panitumumab (o un biosimilar de este), (iii) erlotinib, (iv) lapatinib y (v) gefitinib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[00999] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 56, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) cetuximab (o un biosimilar de este), (ii) panitumumab (o un biosimilar de este), (iii) erlotinib, (iv) lapatinib y (v) gefitinib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[001000] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) cetuximab (o un biosimilar de este), (ii) panitumumab (o un biosimilar de este), (iii) erlotinib, (iv) lapatinib y (v) gefitinib, cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera

de estos.

[001001] Una combinación de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV con un inhibidor del punto de control inmunitario (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores del punto de control descritos en la presente, por ejemplo, un inhibidor de PD-1 o PD-L1) produce sensibilización de tumores al tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV en combinación con un inhibidor del punto de control inmunitario puede producir uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4 o 5) de un aumento en la presentación de antígenos dependientes de células dendríticas, un aumento en la respuesta de células NK, un aumento en el tráfico de linfocitos T, un aumento en macrófagos tipo 1 que genera una producción de citocinas inmunoestimuladoras, y una mejora de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa.

[001002] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) nivolumab (o un biosimilar de este), (ii) pembrolizumab (o un biosimilar de este), (iii) cemiplimab (o un biosimilar de este), (iv) pidilizumab (o un biosimilar de este), (v) 1141PDCA-170 (o un biosimilar de este), (vi) atezolizumab (o un biosimilar de este), (vii) avelumab (o un biosimilar de este) y (viii) durvalumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[001003] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) nivolumab (o un biosimilar de este) o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[001004] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) pembrolizumab (o un biosimilar de este) o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[001005] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) cemiplimab (o

un biosimilar de este) o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[001006] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) pidilizumab (o un biosimilar de este) o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[001007] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) 1141PDCA-170 (o un biosimilar de este) o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[001008] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) atezolizumab (o un biosimilar de este) o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[001009] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) avelumab (o un biosimilar de este) o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[001010] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) durvalumab (o un biosimilar de este) o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[001011] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) nivolumab (o un biosimilar de este), (ii) pembrolizumab (o un biosimilar de este), (iii) cemiplimab (o un biosimilar de este), (iv) pidilizumab (o un biosimilar de este), (v) 1141PDCA-170 (o un biosimilar de este), (vi) atezolizumab (o un biosimilar de este), (vii) avelumab (o un biosimilar de este), y (viii)

durvalumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[001012] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) nivolumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[001013] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) pembrolizumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[001014] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) cemiplimab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[001015] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56, o 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) pidilizumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[001016] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) 1141PDCA-170 (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[001017] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19,

20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) atezolizumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[001018] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) avelumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[001019] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) durvalumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una combinación de estos.

[001020] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) nivolumab (o un biosimilar de este), (ii) pembrolizumab (o un biosimilar de este), (iii) cemiplimab (o un biosimilar de este), (iv) pidilizumab (o un biosimilar de este), (v) 1141PDCA-170 (o un biosimilar de este), (vi) atezolizumab (o un biosimilar de este), (vii) avelumab (o un biosimilar de este) y (viii) durvalumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[001021] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 2, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) nivolumab (o un biosimilar de este), (ii) pembrolizumab (o un biosimilar de este), (iii) cemiplimab (o un biosimilar de este), (iv) pidilizumab (o un biosimilar de este), (v) 1141PDCA-170 (o un biosimilar de este), (vi) atezolizumab (o un biosimilar de este), (vii) avelumab (o un biosimilar de este) y (viii) durvalumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de

vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[001022] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 3, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) nivolumab (o un biosimilar de este), (ii) pembrolizumab (o un biosimilar de este), (iii) cemiplimab (o un biosimilar de este), (iv) pidilizumab (o un biosimilar de este), (v) 1141PDCA-170 (o un biosimilar de este), (vi) atezolizumab (o un biosimilar de este), (vii) avelumab (o un biosimilar de este) y (viii) durvalumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[001023] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 4, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) nivolumab (o un biosimilar de este), (ii) pembrolizumab (o un biosimilar de este), (iii) cemiplimab (o un biosimilar de este), (iv) pidilizumab (o un biosimilar de este), (v) 1141PDCA-170 (o un biosimilar de este), (vi) atezolizumab (o un biosimilar de este), (vii) avelumab (o un biosimilar de este) y (viii) durvalumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[001024] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 7, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) nivolumab (o un biosimilar de este), (ii) pembrolizumab (o un biosimilar de este), (iii) cemiplimab (o un biosimilar de este), (iv) pidilizumab (o un biosimilar de este), (v) 1141PDCA-170 (o un biosimilar de este), (vi) atezolizumab (o un biosimilar de este), (vii) avelumab (o un biosimilar de este) y (viii) durvalumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[001025] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 18, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) nivolumab (o un

biosimilar de este), (ii) pembrolizumab (o un biosimilar de este), (iii) cemiplimab (o un biosimilar de este), (iv) pidilizumab (o un biosimilar de este), (v) 1141PDCA-170 (o un biosimilar de este), (vi) atezolizumab (o un biosimilar de este), (vii) avelumab (o un biosimilar de este) y (viii) durvalumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[001026] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 19, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) nivolumab (o un biosimilar de este), (ii) pembrolizumab (o un biosimilar de este), (iii) cemiplimab (o un biosimilar de este), (iv) pidilizumab (o un biosimilar de este), (v) 1141PDCA-170 (o un biosimilar de este), (vi) atezolizumab (o un biosimilar de este), (vii) avelumab (o un biosimilar de este) y (viii) durvalumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[001027] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 20, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) nivolumab (o un biosimilar de este), (ii) pembrolizumab (o un biosimilar de este), (iii) cemiplimab (o un biosimilar de este), (iv) pidilizumab (o un biosimilar de este), (v) 1141PDCA-170 (o un biosimilar de este), (vi) atezolizumab (o un biosimilar de este), (vii) avelumab (o un biosimilar de este) y (viii) durvalumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[001028] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 27, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) nivolumab (o un biosimilar de este), (ii) pembrolizumab (o un biosimilar de este), (iii) cemiplimab (o un biosimilar de este), (iv) pidilizumab (o un biosimilar de este), (v) 1141PDCA-170 (o un biosimilar de este), (vi) atezolizumab (o un biosimilar de este), (vii) avelumab (o un biosimilar de este) y (viii) durvalumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de

vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[001029] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 28, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) nivolumab (o un biosimilar de este), (ii) pembrolizumab (o un biosimilar de este), (iii) cemiplimab (o un biosimilar de este), (iv) pidilizumab (o un biosimilar de este), (v) 1141PDCA-170 (o un biosimilar de este), (vi) atezolizumab (o un biosimilar de este), (vii) avelumab (o un biosimilar de este) y (viii) durvalumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[001030] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 29, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) nivolumab (o un biosimilar de este), (ii) pembrolizumab (o un biosimilar de este), (iii) cemiplimab (o un biosimilar de este), (iv) pidilizumab (o un biosimilar de este), (v) 1141PDCA-170 (o un biosimilar de este), (vi) atezolizumab (o un biosimilar de este), (vii) avelumab (o un biosimilar de este) y (viii) durvalumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[001031] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 32, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) nivolumab (o un biosimilar de este), (ii) pembrolizumab (o un biosimilar de este), (iii) cemiplimab (o un biosimilar de este), (iv) pidilizumab (o un biosimilar de este), (v) 1141PDCA-170 (o un biosimilar de este), (vi) atezolizumab (o un biosimilar de este), (vii) avelumab (o un biosimilar de este) y (viii) durvalumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[001032] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 33, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) nivolumab (o un

biosimilar de este), (ii) pembrolizumab (o un biosimilar de este), (iii) cemiplimab (o un biosimilar de este), (iv) pidilizumab (o un biosimilar de este), (v) 1141PDCA-170 (o un biosimilar de este), (vi) atezolizumab (o un biosimilar de este), (vii) avelumab (o un biosimilar de este) y (viii) durvalumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[001033] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 44, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) nivolumab (o un biosimilar de este), (ii) pembrolizumab (o un biosimilar de este), (iii) cemiplimab (o un biosimilar de este), (iv) pidilizumab (o un biosimilar de este), (v) 1141PDCA-170 (o un biosimilar de este), (vi) atezolizumab (o un biosimilar de este), (vii) avelumab (o un biosimilar de este) y (viii) durvalumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[001034] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 46, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) nivolumab (o un biosimilar de este), (ii) pembrolizumab (o un biosimilar de este), (iii) cemiplimab (o un biosimilar de este), (iv) pidilizumab (o un biosimilar de este), (v) 1141PDCA-170 (o un biosimilar de este), (vi) atezolizumab (o un biosimilar de este), (vii) avelumab (o un biosimilar de este) y (viii) durvalumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[001035] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 48, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) nivolumab (o un biosimilar de este), (ii) pembrolizumab (o un biosimilar de este), (iii) cemiplimab (o un biosimilar de este), (iv) pidilizumab (o un biosimilar de este), (v) 1141PDCA-170 (o un biosimilar de este), (vi) atezolizumab (o un biosimilar de este), (vii) avelumab (o un biosimilar de este) y (viii) durvalumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de

vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[001036] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 55, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) nivolumab (o un biosimilar de este), (ii) pembrolizumab (o un biosimilar de este), (iii) cemiplimab (o un biosimilar de este), (iv) pidilizumab (o un biosimilar de este), (v) 1141PDCA-170 (o un biosimilar de este), (vi) atezolizumab (o un biosimilar de este), (vii) avelumab (o un biosimilar de este) y (viii) durvalumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[001037] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 56, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) nivolumab (o un biosimilar de este), (ii) pembrolizumab (o un biosimilar de este), (iii) cemiplimab (o un biosimilar de este), (iv) pidilizumab (o un biosimilar de este), (v) 1141PDCA-170 (o un biosimilar de este), (vi) atezolizumab (o un biosimilar de este), (vii) avelumab (o un biosimilar de este) y (viii) durvalumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos.

[001038] En una forma de realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 58, o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional seleccionado del grupo que consiste en (i) nivolumab (o un biosimilar de este), (ii) pembrolizumab (o un biosimilar de este), (iii) cemiplimab (o un biosimilar de este), (iv) pidilizumab (o un biosimilar de este), (v) 1141PDCA-170 (o un biosimilar de este), (vi) atezolizumab (o un biosimilar de este), (vii) avelumab (o un biosimilar de este) y (viii) durvalumab (o un biosimilar de este), cada uno opcionalmente en forma de una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y combinaciones de cualquiera de estos. Los inhibidores de la angiogénesis pueden ser eficaces en algunos tumores en combinación con compuestos de la Fórmula I, II, III o IV o sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Estos incluyen anticuerpos contra VEGF o VEGFR o inhibidores de quinasa de VEGFR. Los anticuerpos u otras proteínas terapéuticas contra VEGF

incluyen bevacizumab y aflibercept. Los inhibidores de quinasas de VEGFR y otros inhibidores de la angiogénesis incluyen, entre otros, sunitinib, sorafenib, axitinib, cediranib, pazopanib, regorafenib, brivanib y vandetanib.

[001039] Los ejemplos no limitativos de radioterapia incluyen radioyodoterapia, radiación de haz externo y terapia con radio 223.

[001040] Los ejemplos no limitativos de cirugía incluyen, por ejemplo, cirugía abierta o cirugía mínimamente invasiva. La cirugía puede incluir, por ejemplo, extirpación de un tumor completo, citorreducción de un tumor o extirpación de un tumor que provoca dolor o presión en el sujeto. Los métodos para llevar a cabo cirugía abierta y cirugía mínimamente invasiva en un sujeto que tiene un tipo de cáncer se conocen en el estado de la técnica.

[001041] En consecuencia, también se proporciona en la presente un método para tratar el cáncer, que comprende administrar al paciente que lo necesita una combinación farmacéutica para tratar el cáncer que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento del cáncer, en donde la cantidad del compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y el agente antineoplásico adicional en conjunto son eficaces para el tratamiento del cáncer.

[001042] En la presente también se proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un tratamiento antineoplásico adicional, en donde el tratamiento se selecciona de radioterapia y cirugía. En algunas formas de realización, el tratamiento antineoplásico adicional es radioterapia. En algunas formas de realización, el tratamiento antineoplásico adicional es cirugía.

[001043] En algunas formas de realización, los agentes antineoplásicos adicionales incluyen cualquiera de los tratamientos o agentes terapéuticos enumerados anteriormente que son tratamientos de referencia en lo que respecta al cáncer, en donde el cáncer es un tipo de cáncer asociado a TAM. En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o el agente antineoplásico adicional es un agente inmunoterapéutico. En algunas formas de realización, el agente inmunoterapéutico es un inhibidor de CTLA-4 (por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA-4), un inhibidor de PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1) o un

inhibidor de PD-L1 (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1).

[001044] En algunas formas de realización, en la presente se proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende administrar un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV en combinación con un inhibidor del punto de control inmunitario. En algunas formas de realización, la inmunoterapia incluye uno o más inhibidores del punto de control inmunitario (por ejemplo, PDR001 o cualquiera de los otros inhibidores del punto de control inmunitario descritos en la presente). En algunas formas de realización, el inhibidor del punto de control inmunitario es un inhibidor de CTLA-4 (por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA-4), un inhibidor de PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1) un inhibidor de PD-L1 (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1), un inhibidor de NOX2, un inhibidor de A2A4, un inhibidor de B7-H3 (por ejemplo, MGA271), un inhibidor de B7-H4 (por ejemplo, un anticuerpo anti-B7-H4, por ejemplo, aquellos descritos en Dangaj *et al.*, *Cancer Res.* 73(15):4820-4829, 2013), un inhibidor de IDO (por ejemplo, coptisina, 1-metil-D-triptófano, NLG-919, indoximod, 1-DL-metil triptófano, o los inhibidores descritos en Brastianos *et al.*, *JACS* 128(50:16046-16047, 2006), un inhibidor de TIM3, un inhibidor de LAG3 (por ejemplo, BMS-986016), inhibidor de TIGIT, un inhibidor de BTLA, un inhibidor de VISTA (por ejemplo, 1141PDCA-170), un inhibidor de ICOS, un inhibidor de KIR (por ejemplo, lirilumab), un inhibidor de CD39, un inhibidor de SIGLEC7 o un inhibidor de SIGLEC9. En algunas formas de realización, el inhibidor de CTLA-4 es ipilimumab (Yervoy®), tremelimumab (CP-675,206), o los aptámeros descritos en Santulli-Marotto *et al.*, *Cancer Res.* 63(21):7483-7489, 2003. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 es pembrolizumab (Keytruda®), nivolumab (Opdivo®), cemiplimab (Libtayo®), pidilizumab o 1141PDCA-170. En algunas formas de realización, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab o pembrolizumab. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-L1 es atezolizumab (Tecentriq®), avelumab (Bavencio®), durvalumab (Imfinzi™). En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-L1 es atezolizumab (Tecentriq®), avelumab (Bavencio®) o durvalumab (Imfinzi™). En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I se selecciona de los compuestos descritos en los Ejemplos N.ºs 1-58 o sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula I se selecciona de i) Ejemplos N.ºs 1-10; ii) Ejemplos N.ºs 11-20; iii) Ejemplos N.ºs 21-30; iv) Ejemplos N.ºs 31-40; v) Ejemplos N.ºs 41-49; vi) 50-58; o sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, en

la presente se proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV en combinación con un inhibidor del punto de control inmunitario, en donde el paciente también se trata con radiación ionizante. En algunas formas de realización, el cáncer sobreexpresa AXL. En algunas formas de realización, el cáncer no tiene una mutación de B-RAF. En algunas formas de realización, el cáncer tiene una mutación de B-RAF. En algunas formas de realización, el cáncer tiene una mutación de RAS. En algunas formas de realización, el cáncer tiene una mutación de EGFR. En algunas formas de realización, el cáncer sobreexpresa MER. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer de pulmón. En algunas formas de realización, el cáncer es carcinoma pulmonar de células no pequeñas (NSCLC). En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer de colon. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer de próstata. En algunas formas de realización, el cáncer es melanoma. En algunas formas de realización, el cáncer es leucemia linfoblástica aguda (ALL). En algunas formas de realización, el cáncer es leucemia mieloide aguda (AML).

[001045] Los tratamientos conjuntos descritos en la presente se pueden administrar sin restricción en el orden en que se administran los tratamientos a un paciente con una enfermedad o un trastorno descritos en la presente. Por lo tanto, en algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se puede administrar antes (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), de manera concomitante o después (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) de la administración de un segundo agente terapéutico (por ejemplo, cualquiera de los agentes antineoplásicos adicionales descritos en la presente) al sujeto. En otra forma de realización, un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se puede administrar antes (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), de manera concomitante o después (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas,

4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) de la administración de un segundo agente terapéutico (por ejemplo, cualquiera de los agentes antineoplásicos descritos en la presente).

[001046] En algunas formas de realización, se proporciona en la presente un método para tratar el cáncer, que comprende sensibilizar dicho cáncer a un fármaco antimitótico mediante la administración de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV. En algunas formas de realización, el fármaco antimitótico es un agente quimioterapéutico a base de taxanos, tal como docetaxel.

[001047] En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula I, II, III o IV se pueden usar en combinación con otros agentes para tratar a pacientes que tienen resistencia primaria o adquirida a al menos un agente antineoplásico adicional.

[001048] En algunas formas de realización de métodos divulgados en la presente para tratar el cáncer, los compuestos de la Fórmula I, II, III o IV se pueden usar como monoterapia para el tratamiento de pacientes que desarrollaron resistencia primaria o adquirida a al menos un agente antineoplásico adicional.

[001049] En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula I, II, III o IV se pueden usar para superar la resistencia a al menos un agente antineoplásico adicional en un tipo de cáncer. En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV se usa en combinación con el al menos un agente antineoplásico adicional al que el cáncer desarrolló resistencia.

[001050] En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula I, II, III o IV se pueden usar para retrasar la resistencia a al menos un agente antineoplásico adicional. En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV se usa en combinación con el al menos un agente antineoplásico adicional.

[001051] Como se usa en la presente, la expresión “resistencia” se refiere a un contexto clínico en donde un tipo de cáncer no responde a un tratamiento diana o inmunoterapia. Por ejemplo, la resistencia de un tipo de cáncer se puede observar mediante, por ejemplo, una disminución en la velocidad de aumento de la carga tumoral en el sujeto, un aumento en la dosis de un agente terapéutico en el tiempo necesario para lograr el mismo efecto terapéutico en un paciente, y la necesidad de coadministración de un agente antineoplásico adicional para lograr el mismo efecto terapéutico que la administración anterior del agente terapéutico como una monoterapia.

[001052] Como se usa en la presente, la expresión “resistencia primaria”, también

conocida como resistencia intrínseca, se refiere a un contexto clínico en donde un tipo de cáncer no responde a un tratamiento dirigido o inmunoterapia, es decir, el cáncer es resistente a un tratamiento sin haber sido expuesto previamente al tratamiento.

[001053] Como se usa en la presente, la expresión “resistencia adquirida” se refiere a un contexto clínico en el que un tipo de cáncer inicialmente respondió a un tratamiento dirigido o inmunoterapia, pero luego de un periodo de tiempo el cáncer dejó de responder al tratamiento (por ejemplo, el cáncer vuelve y progresa).

[001054] En algunas formas de realización de métodos divulgados en la presente para tratar el cáncer, los compuestos de la Fórmula I, II, III o IV se pueden usar como monoterapia para el tratamiento de pacientes que desarrollaron resistencia primaria o adquirida a al menos un agente antineoplásico adicional.

[001055] En algunas formas de realización de métodos divulgados en la presente para tratar el cáncer, los compuestos de la Fórmula I, II, III o IV se pueden usar en combinación con al menos un agente antineoplásico adicional para el tratamiento de pacientes que desarrollaron resistencia primaria o adquirida a uno o más de al menos un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, un agente terapéutico diana).

[001056] Los agentes terapéuticos diana incluyen inhibidores o anticuerpos contra EGFR, HER2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1, PDGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, TrkA, TrkB, TrkC, ROS, c-Kit, o Flt-3 y contra proteínas quinasas de fusión asociadas a cáncer, tales como Bcr-Abl y EML4-Alk. Los inhibidores contra EGFR incluyen gefitinib, erlotinib, y nazartinib (ver, por ejemplo, la patente estadounidense N.º 10.195.208 y *J. Med. Chem.* 59(14):6671-6689, 2016), los inhibidores contra EGFR/Her2 incluyen, entre otros, dacomitinib, afatinib, lapatinib y neratinib. Los anticuerpos contra EGFR incluyen, entre otros, cetuximab, panitumumab y necitumumab. Los inhibidores de c-Met se pueden usar en combinación con compuestos de la Fórmula I, II, III o IV de sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Los inhibidores de c-MET incluyen onartumzumab, tivantinib, y INC-280. Los inhibidores contra FGFR incluyen, entre otros, AZD4547, BAY1187982, ARQ087, BGJ398, BIBF1120, TKI258, lucitanib, dovitinib, TAS-120, JNJ-42756493, y Debiol347. Los inhibidores contra Trks incluyen, entre otros, larotrectinib (LOXO-101), y entrectinib (RXDX-101). Los inhibidores contra Abl (o Bcr-Abl) incluyen imatinib, dasatinib, nilotinib, y ponatinib y aquellos contra Alk (o EML4-ALK) incluyen crizotinib.

[001057] En algunas formas de realización, se proporcionan en la presente métodos para tratar a un paciente que tiene cáncer que anteriormente se trató con un primer inhibidor de quinasa, en donde el primer inhibidor de quinasa no es un

compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, el paciente se trata con un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV como único agente. En algunas formas de realización, el paciente se trata con una combinación de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV y el primer inhibidor de quinasa administrado anteriormente. En algunas formas de realización, el paciente se trata con una combinación de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV y el primer inhibidor de quinasa administrado anteriormente. En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV y el primer inhibidor de quinasa administrado anteriormente se administran como dosis separadas de manera secuencial en cualquier orden. En algunas formas de realización, el inhibidor de quinasa es un inhibidor de EGFR. En algunas formas de realización, el inhibidor de EGFR es erlotinib o lapatinib. En algunas formas de realización, el inhibidor de quinasa es un inhibidor de PI3K α . En algunas formas de realización, el inhibidor de PI3K α es alpelisib. En algunas formas de realización, el inhibidor de quinasa es un inhibidor de MEK. En algunas formas de realización, el inhibidor de MEK es binimetinib, U0126, o PD 325901. En algunas formas de realización, el inhibidor de quinasa es un inhibidor de FGFR. En algunas formas de realización, el inhibidor de quinasa es un inhibidor de ALK. En algunas formas de realización, el inhibidor de quinasa es un inhibidor de IGFR1. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, cáncer de cabeza y cuello de células escamosas), cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer colorrectal, carcinoma de células escamosas de esófago, o melanoma.

[001058] En algunas formas de realización, se proporcionan en la presente métodos para tratar a un paciente que tiene cáncer que anteriormente se trató con un anticuerpo contra EGFR, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, el paciente se trata con un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV como único agente. En algunas formas de realización, el paciente se trata con una combinación de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV y el anticuerpo contra EGFR administrado anteriormente. En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV y el anticuerpo contra EGFR administrado anteriormente se administran como dosis separadas de manera secuencial en cualquier orden. En algunas formas de

realización, el anticuerpo contra EGFR es cetuximab. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, o cáncer pulmonar de células no pequeñas.

[001059] En algunas formas de realización, se proporcionan en la presente métodos para tratar a un paciente que tiene cáncer que anteriormente se trató con un primer inhibidor de quinasa, en donde el primer inhibidor de quinasa no es un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, que comprende (a) determinar que dicho cáncer sobreexpresa una quinasa TAM y/o c-Met quinasa (por ejemplo, en comparación con un tejido o célula no canceroso en el paciente o un sujeto diferente) y (b) después de (a), administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, la etapa de determinar si el cáncer sobreexpresa una quinasa TAM y/o c-Met quinasa incluye una etapa de llevar a cabo un ensayo en una muestra obtenida del paciente para determinar si el paciente tiene una expresión, nivel y/o actividad anormales (por ejemplo, mayores) de una o más de quinasas TAM y/o quinasa c-Met (por ejemplo, en comparación con un tejido o célula no canceroso en el paciente o un sujeto diferente), por ejemplo, AXL y/o MER y/o TYRO3 y/o c-Met. En algunas formas de realización, el cáncer que se trató previamente con el primer inhibidor de quinasa sobreexpresa AXL. En algunas formas de realización, el cáncer que se trató previamente con el primer inhibidor de quinasa sobreexpresa MER. En una forma de realización, el cáncer que se trató previamente con el primer inhibidor de quinasa sobreexpresa TYRO3. En una forma de realización, el cáncer que se trató previamente con el primer inhibidor de quinasa sobreexpresa c-Met quinasa. En algunas formas de realización, el método además comprende obtener una muestra del paciente. En algunas formas de realización, la muestra es una muestra de biopsia. En algunas formas de realización, el ensayo se selecciona del grupo que consiste en secuenciación, inmunohistoquímica, ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas e hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH). En algunas formas de realización, el primer inhibidor de quinasa es un inhibidor de EGFR. En algunas formas de realización, el inhibidor de EGFR es erlotinib o lapatinib. En algunas formas de realización, el primer inhibidor de quinasa es un inhibidor de PI3K α . En algunas formas de realización, el inhibidor de PI3K α es alpelisib. En algunas formas de realización, el primer inhibidor de quinasa es un inhibidor de MEK. En algunas formas de realización, el inhibidor de MEK es binimetinib, U0126, o PD 325901. En algunas formas de realización, el primer inhibidor de quinasa es un

inhibidor de FGFR. En algunas formas de realización, el primer inhibidor de quinasa es un inhibidor de ALK. En algunas formas de realización, el primer inhibidor de quinasa es un inhibidor de IGFR1. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, cáncer de cabeza y cuello de células escamosas), cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer colorrectal, carcinoma de células escamosas de esófago, o melanoma. En algunas formas de realización, el paciente se trata con un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV como único agente. En algunas formas de realización, el paciente se trata con una combinación de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV y el primer inhibidor de quinasa. En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV y el primer inhibidor de quinasa prescrito anteriormente se administran como dosis separadas de manera secuencial en cualquier orden.

[001060] En algunas formas de realización, se proporciona en la presente un método para tratar a un sujeto que tiene cáncer, en donde el método comprende (a) determinar que una célula cancerosa en una muestra obtenida de un sujeto que tiene cáncer y que anteriormente recibió una o más dosis de un primer inhibidor de quinasa, en donde el primer inhibidor de quinasa no es un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, sobreexpresa una o más quinasas TAM y/o quinasa c-Met (por ejemplo, en comparación con un tejido o célula no canceroso en el sujeto o un sujeto diferente); y (b) administrar un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como monoterapia o en conjunto con el primer inhibidor de quinasa administrado anteriormente al sujeto. En algunas formas de realización, el cáncer que se trató previamente con el primer inhibidor de quinasa sobreexpresa AXL. En algunas formas de realización, el cáncer que se trató previamente con el primer inhibidor de quinasa sobreexpresa MER. En una forma de realización, el cáncer que se trató previamente con el primer inhibidor de quinasa sobreexpresa TYRO3. En una forma de realización, el cáncer que se trató previamente con el primer inhibidor de quinasa sobreexpresa c-Met quinasa. En algunas formas de realización, el primer inhibidor de quinasa es un inhibidor de EGFR. En algunas formas de realización, el inhibidor de EGFR es erlotinib o lapatinib. En algunas formas de realización, el primer inhibidor de quinasa es un inhibidor de PI3K α . En algunas formas de realización, el inhibidor de PI3K α es alpelisib. En algunas formas de realización, el primer inhibidor de quinasa es un inhibidor de MEK. En algunas formas de realización, el inhibidor de MEK es binimetinib, U0126, o PD 325901. En algunas formas de realización, el primer inhibidor de quinasa es un

inhibidor de FGFR. En algunas formas de realización, el primer inhibidor de quinasa es un inhibidor de ALK. En algunas formas de realización, el primer inhibidor de quinasa es un inhibidor de IGFR1. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, cáncer de cabeza y cuello de células escamosas), cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer colorrectal, carcinoma de células escamosas de esófago, o melanoma. En algunas formas de realización, el paciente se trata con un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV como único agente. En algunas formas de realización, el paciente se trata con una combinación de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV y el primer inhibidor de quinasa. En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV y el primer inhibidor de quinasa prescrito anteriormente se administran como dosis separadas de manera secuencial en cualquier orden.

[001061] En algunas formas de realización de métodos divulgados en la presente para tratar el cáncer, los compuestos de la Fórmula I, II, III o IV se pueden usar como monoterapia para el tratamiento de pacientes que desarrollaron resistencia primaria o adquirida a quimioterapia.

[001062] En algunas formas de realización de métodos divulgados en la presente para tratar el cáncer, los compuestos de la Fórmula I, II, III o IV se pueden usar en combinación con un agente quimioterapéutico para tratar pacientes que desarrollaron resistencia primaria o adquirida al agente quimioterapéutico.

[001063] En algunas formas de realización, se proporcionan en la presente métodos para tratar a un paciente que tiene cáncer que anteriormente se trató con un agente quimioterapéutico, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, el paciente se trata con un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV como único agente. En algunas formas de realización, el paciente se trata con una combinación de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV y el agente quimioterapéutico administrado anteriormente. En algunas formas de realización, el agente quimioterapéutico se selecciona de agentes quimioterapéuticos a base de taxanos (por ejemplo, docetaxol), dexametasona, y citarabina. En algunas formas de realización, el paciente se trata con un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV como único agente. En algunas formas de realización, el paciente se trata con un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV en combinación con el agente quimioterapéutico administrado anteriormente. En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV y el agente

quimioterapéutico administrado anteriormente se administran como dosis separadas de manera secuencial en cualquier orden. En algunas formas de realización, el tipo de cáncer se selecciona de leucemias (que incluye leucemia mieloide aguda y leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B, y leucemia linfoblástica aguda de linaje T), cáncer pulmonar de células no pequeñas, adenocarcinoma ductal pancreático, astrocitoma, adenocarcinoma pulmonar, cáncer de ovario, melanoma y glioblastoma multiforme.

[001064] En algunas formas de realización, se proporcionan en la presente métodos para tratar a un paciente que tiene cáncer que anteriormente se trató con un agente quimioterapéutico, que comprende (a) determinar que dicho cáncer sobreexpresa una quinasa TAM y/o c-Met quinasa (por ejemplo, en comparación con un tejido o célula no canceroso en el paciente o un sujeto diferente) y (b) después de (a), administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, la etapa de determinar si el cáncer sobreexpresa una quinasa TAM y/o c-Met quinasa incluye una etapa de llevar a cabo un ensayo en una muestra obtenida del paciente para determinar si el paciente tiene una expresión, nivel y/o actividad anormales de una o más de quinasas TAM y/o quinasa c-Met, por ejemplo, quinasa AXL y/o MER y/o TYRO3 y/o c-Met. En algunas formas de realización, el método además comprende obtener una muestra del paciente. En algunas formas de realización, la muestra es una muestra de biopsia. En algunas formas de realización, el ensayo se selecciona del grupo que consiste en secuenciación, inmunohistoquímica, ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas e hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH). En algunas formas de realización, el paciente se trata con un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV como único agente. En algunas formas de realización, el paciente se trata con una combinación de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV y el agente quimioterapéutico administrado anteriormente. En algunas formas de realización, el agente quimioterapéutico se selecciona de agentes quimioterapéuticos a base de taxanos (por ejemplo, docetaxel), dexametasona, y citarabina. En algunas formas de realización, el paciente se trata con un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV como único agente. En algunas formas de realización, el paciente se trata con un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV en combinación con el agente quimioterapéutico administrado anteriormente. En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV y el agente quimioterapéutico administrado anteriormente se administran como dosis separadas

de manera secuencial en cualquier orden. En algunas formas de realización, el tipo de cáncer se selecciona de leucemias (que incluyen leucemia mieloide aguda y leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B, y leucemia linfoblástica aguda de linaje T), cáncer pulmonar de células no pequeñas, adenocarcinoma ductal pancreático, astrocitoma, adenocarcinoma pulmonar, cáncer de ovario, melanoma y glioblastoma multiforme.

[001065] En algunas formas de realización, se proporciona en la presente un método para tratar a un sujeto que tiene cáncer, en donde el método comprende (a) determinar que una célula cancerosa en una muestra obtenida de un sujeto que tiene cáncer y que anteriormente recibió una o más dosis de un agente quimioterapéutico, sobreexpresa una o más quinasas TAM y/o quinasa c-Met (por ejemplo, en comparación con un tejido o célula no canceroso en el sujeto o un sujeto diferente); y (b) administrar un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como monoterapia o en conjunto con el agente quimioterapéutico administrado anteriormente o un agente quimioterapéutico diferente. En algunas formas de realización, el cáncer que se trató anteriormente con el agente quimioterapéutico sobreexpresa AXL. En algunas formas de realización, el cáncer que se trató anteriormente con el agente quimioterapéutico sobreexpresa MER. En una forma de realización, el cáncer que se trató anteriormente con el agente quimioterapéutico sobreexpresa TYRO3. En una forma de realización, el cáncer que se trató anteriormente con el agente quimioterapéutico sobreexpresa quinasa c-Met. En algunas formas de realización, el paciente se trata con un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV como único agente. En algunas formas de realización, el paciente se trata con una combinación de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV y el agente quimioterapéutico administrado anteriormente. En algunas formas de realización, el agente quimioterapéutico se selecciona de agentes quimioterapéuticos a base de taxanos (por ejemplo, docetaxel), dexametasona, y citarabina. En algunas formas de realización, el paciente se trata con un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV como único agente. En algunas formas de realización, el paciente se trata con un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV en combinación con el agente quimioterapéutico administrado anteriormente. En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV y el agente quimioterapéutico administrado anteriormente se administran como dosis separadas de manera secuencial en cualquier orden. En algunas formas de realización, el tipo de cáncer se selecciona de leucemias (que incluyen leucemia mieloide aguda y leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica

aguda de linfocitos B, y leucemia linfoblástica aguda de linaje T), cáncer pulmonar de células no pequeñas, adenocarcinoma ductal pancreático, astrocitoma, adenocarcinoma pulmonar, cáncer de ovario, melanoma y glioblastoma multiforme.

[001066] En la presente, también se proporciona (i) una combinación farmacéutica para tratar un tipo de cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) al menos un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, cualquiera de los agentes antineoplásicos adicionales de ejemplo descritos en la presente o conocidos en el estado de la técnica), para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento del cáncer, en donde la cantidad del compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y del agente antineoplásico adicional en conjunto es eficaz en el tratamiento del cáncer; (ii) una composición farmacéutica que comprende tal combinación; (iii) el uso de tal combinación para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer; y (iv) un envase o producto comercial que comprende tal combinación como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial; y a un método de tratamiento del cáncer en un paciente que lo necesita. En algunas formas de realización, el paciente es un ser humano. En algunas formas de realización, el cáncer es un tipo de cáncer asociado a TAM.

[001067] La expresión “combinación farmacéutica”, como se usa en la presente, se refiere a un tratamiento farmacéutico que deriva de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones fijas y no fijas de los ingredientes activos. La expresión “combinación fija” significa que un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y al menos un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, un agente quimioterapéutico), se administran a un paciente de manera simultánea en forma de un composición o dosis única. La expresión “combinación no fija” significa que un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y al menos un agente antineoplásico adicional (por ejemplo, agente quimioterapéutico) se formularon como composiciones o dosis separadas de modo que se pueden administrar a un paciente que lo necesita de manera simultánea, separada o secuencial con límites de tiempo de intervención variables, en donde dicha administración proporciona niveles eficaces de los dos o más compuestos en el cuerpo del paciente. Estos también se aplican a tratamientos con cóctel, por ejemplo, a la administración de tres o más ingredientes activos.

[001068] En consecuencia, también se proporciona en la presente un método para tratar un tipo de cáncer, que comprende administrar al paciente que lo necesita una combinación farmacéutica para tratar el cáncer que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente antineoplásico adicional para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento del cáncer, en donde la cantidad del compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y el agente antineoplásico adicional en conjunto son eficaces para el tratamiento del cáncer. En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y el agente antineoplásico adicional se administran de manera simultánea como dosis separadas. En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y el agente antineoplásico adicional se administran como dosis separadas de manera secuencial en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente eficaces en conjunto, por ejemplo, en dosis diarias o de manera intermitente. En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y el agente antineoplásico adicional se administran de manera simultánea como una dosis combinada.

[001069] En consecuencia, en la presente también se proporcionan métodos para inhibir, prevenir, ayudar a prevenir, o disminuir los síntomas de metástasis de un tipo de cáncer en un paciente que lo necesita, en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este. Tales métodos se pueden usar en el tratamiento de uno o más tipos de cáncer descritos en la presente. En algunas formas de realización, el cáncer es un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos. En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se usa en combinación con un agente antineoplásico adicional, que incluye inmunoterapia.

[001070] También se proporcionan métodos para disminuir el riesgo de desarrollar metástasis o metástasis adicional en un paciente que tiene un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos, que incluye: seleccionar, identificar, o diagnosticar a un paciente que tiene un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos, y administrar una

cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico al paciente seleccionado, identificado o diagnosticado por tener un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos. También se proporcionan métodos para disminuir el riesgo de desarrollar metástasis o metástasis adicional en un paciente que tiene un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met o ambos, que incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal o solvente de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico a un paciente que tiene un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos. La disminución en el riesgo de desarrollar una metástasis o metástasis adicional en un paciente que tiene un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos, se puede comparar con el riesgo de desarrollar metástasis o metástasis adicional en el paciente antes del tratamiento, o en comparación con un paciente o una población de pacientes que tiene un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos, que no recibió tratamiento o recibió un tratamiento diferente.

[001071] La frase “riesgo de desarrollar metástasis” se refiere al riesgo que un sujeto o paciente que tiene un tumor primario desarrolle un tumor adicional (por ejemplo, un tumor sólido) en un sitio distante de un tumor primario en un sujeto o paciente en un periodo de tiempo establecido, en donde el tumor adicional incluye células cancerosas iguales o similares a las del tumor primario. En la presente, se describen métodos para reducir el riesgo de desarrollar metástasis en un sujeto o paciente que tiene cáncer.

[001072] La frase “riesgo de desarrollar metástasis adicionales” se refiere al riesgo de que un sujeto o paciente que tiene un tumor primario y uno o más tumores adicionales en sitios distantes del tumor primario (en donde el uno o más tumores adicionales incluyen células cancerosas iguales o similares a las del tumor primario) desarrolle uno o más tumores adicionales distantes del tumor primario, en donde los tumores adicionales incluyen células cancerosas iguales o diferentes a las del tumor primario. En la presente, se describen métodos para reducir el riesgo de desarrollar metástasis adicionales.

[001073] También se proporciona un método para inhibir la actividad de quinasa TAM y/o inhibir la actividad de quinasa c-Met en una célula (por ejemplo, una célula de mamífero), que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico,

o una composición farmacéutica de este. En algunas formas de realización, el contacto es *in vitro*. En algunas formas de realización, el contacto es *in vivo*. En algunas formas de realización, el contacto es *in vivo*, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico a un sujeto que tiene una célula que tiene actividad de quinasa TAM y/o actividad de quinasa c-Met. En algunas formas de realización, la célula es una célula cancerosa (por ejemplo, un célula cancerosa humana). En algunas formas de realización, la célula cancerosa es cualquier tipo de cáncer descrito en la presente. En algunas formas de realización, la célula cancerosa es una célula de un tipo de cáncer asociado a TAM. En algunas formas de realización, la célula cancerosa es una célula de un tipo de cáncer asociado a c-Met. En algunas formas de realización, la célula cancerosa es una célula de un tipo de cáncer asociado a TAM y una célula de un tipo de cáncer asociado a c-Met.

[001074] En algunas formas de realización, la célula de mamífero es *in vitro*. En algunas formas de realización, la célula de mamífero es *in vivo*. En algunas formas de realización, la célula de mamífero es *ex vivo*.

[001075] En la presente, también se proporciona un método para inhibir la proliferación celular, *in vitro* o *in vivo*, en donde el método comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica de este como se definió en la presente.

[001076] En la presente, también se proporcionan métodos para disminuir la tolerancia inmunitaria en un sujeto que lo necesita que incluyen administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente. Como se usa en la presente, la expresión “tolerancia inmunitaria” se refiere a una disminución (por ejemplo, 1 % a alrededor de 99 % de disminución, o cualquiera de los subrangos de este rango descritos en la presente) en uno o más de: el procesamiento de antígenos asociados al tumor mediante células presentadoras de antígenos (por ejemplo, células dendríticas), la presentación de antígenos a linfocitos T específicos para el antígeno tumoral, la activación y proliferación de linfocitos T específicos para el antígeno tumoral, y el mantenimiento de la respuesta de linfocitos T en un sujeto (por ejemplo, en un tumor sólido en un sujeto), por ejemplo, en comparación con un control (por ejemplo, un nivel correspondiente en un sujeto similar que no tiene cáncer)). En

algunas formas de realización de estos métodos, en el sujeto se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer (por ejemplo, un tipo de cáncer asociado a TAM (por ejemplo, cualquiera de los tipos de cáncer asociados a TAM de ejemplo descritos en la presente), un tipo de cáncer asociado a c-Met (por ejemplo, cualquiera de los tipos de cáncer asociados a c-Met de ejemplo descritos en la presente), o ambos). En algunos ejemplos, una disminución en la tolerancia inmunitaria se puede detectar al observar una disminución de alrededor de 1 % a alrededor de 99 % (por ejemplo, alrededor de 1 % a alrededor de 95 %, alrededor de 1 % a alrededor de 90 %, alrededor de 1 % a alrededor de 85 %, alrededor de 1 % a alrededor de 80 %, alrededor de 1 % a alrededor de 75 %, alrededor de 1 % a alrededor de 70 %, alrededor de 1 % a alrededor de 65 %, alrededor de 1 % a alrededor de 60 %, alrededor de 1 % a alrededor de 55 %, alrededor de 1 % a alrededor de 50 %, alrededor de 1 % a alrededor de 45 %, alrededor de 1 % a alrededor de 40 %, alrededor de 1 % a alrededor de 35 %, alrededor de 1 % a alrededor de 30 %, alrededor de 1 % a alrededor de 25 %, alrededor de 1 % a alrededor de 20 %, alrededor de 1 % a alrededor de 15 %, alrededor de 1 % a alrededor de 10 %, alrededor de 1 % a alrededor de 5 %, alrededor de 5 % a alrededor de 99 %, alrededor de 5 % a alrededor de 90 %, alrededor de 5 % a alrededor de 85 %, alrededor de 5 % a alrededor de 80 %, alrededor de 5 % a alrededor de 75 %, alrededor de 5 % a alrededor de 70 %, alrededor de 5 % a alrededor de 65 %, alrededor de 5 % a alrededor de 60 %, alrededor de 5 % a alrededor de 55 %, alrededor de 5 % a alrededor de 50 %, alrededor de 5 % a alrededor de 45 %, alrededor de 5 % a alrededor de 40 %, alrededor de 5 % a alrededor de 35 %, alrededor de 5 % a alrededor de 30 %, alrededor de 5 % a alrededor de 25 %, alrededor de 5 % a alrededor de 20 %, alrededor de 5 % a alrededor de 10 %, alrededor de 10 % a alrededor de 99 %, alrededor de 10 % a alrededor de 95 %, alrededor de 10 % a alrededor de 90 %, alrededor de 10 % a alrededor de 85 %, alrededor de 10 % a alrededor de 80 %, alrededor de 10 % a alrededor de 75 %, alrededor de 10 % a alrededor de 70 %, alrededor de 10 % a alrededor de 65 %, alrededor de 10 % a alrededor de 60 %, alrededor de 10 % a alrededor de 55 %, alrededor de 10 % a alrededor de 50 %, alrededor de 10 % a alrededor de 45 %, alrededor de 10 % a alrededor de 40 %, alrededor de 10 % a alrededor de 35 %, alrededor de 10 % a alrededor de 30 %, alrededor de 10 % a alrededor de 25 %, alrededor de 10 % a alrededor de 20 %, alrededor de 10 % a alrededor de 15 %, alrededor de 15 % a alrededor de 99 %, alrededor de 15 % a alrededor de 95 %, alrededor de 15 % a alrededor de 90 %,

alrededor de 80 % a alrededor de 99%, alrededor de 80 % a alrededor de 95 %, alrededor de 80 % a alrededor de 90 %, alrededor de 80 % a alrededor de 85 %, alrededor de 85 % a alrededor de 99%, alrededor de 85 % a alrededor de 95 %, alrededor de 85 % a alrededor de 90 %, alrededor de 90 % a alrededor de 99 %, alrededor de 90 % a alrededor de 95 %, o alrededor de 95 % a alrededor de 99%) en el nivel de células supresoras derivadas de mieloide (MDSC) (por ejemplo, células caracterizadas por expresión de CD33, CD14, y niveles bajos de HLA DR) en el sujeto (por ejemplo, en una muestra que comprende sangre o una muestra de biopsia obtenida del sujeto) (por ejemplo, en comparación con el nivel de MDSC en el sujeto antes de la administración del tratamiento (por ejemplo, antes de la administración de cualquiera de los compuestos de la Fórmula I, II, III o IV o cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente).

[001077] En algunos ejemplos, una disminución en la tolerancia inmunitaria en un sujeto se puede detectar al observar una disminución de alrededor de 1 % a alrededor de 99 % (o cualquiera de los subrangos de este rango descritos en la presente) en el nivel de células Treg (por ejemplo, células caracterizadas por la expresión de CD4, FOXP3, y CD25) en el sujeto (por ejemplo, en una muestra que comprende sangre o una muestra de biopsia obtenida del sujeto) (por ejemplo, en comparación con el nivel de Treg en el sujeto antes de la administración del tratamiento (por ejemplo, antes de la administración de cualquiera de los compuestos de la Fórmula I, II, III o IV o cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente).

[001078] En algunos ejemplos, una disminución en la tolerancia inmunitaria en un sujeto se puede detectar al observar una disminución de alrededor de 1 % a alrededor de 99 % (o cualquiera de los subrangos de este rango descritos en la presente) en el nivel de células dendríticas con expresión reducida de CD80/CD86 en el sujeto (por ejemplo, en una muestra que comprende sangre o una muestra de biopsia obtenida del sujeto) (por ejemplo, en comparación con el nivel de células dendríticas con expresión reducida de CD80/CD86 en el sujeto antes de la administración de tratamiento (por ejemplo, antes de la administración de cualquiera de los compuestos de la Fórmula I, II, III o IV o cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente). Los métodos de ejemplo para detectar los niveles de MDSC, Treg, y células dendríticas con expresión reducida de CD80/CD86 incluyen separación de células asistidas por fluorescencia y microscopio de inmunofluorescencia.

[001079] En la presente, también se proporcionan métodos para inhibir la angiogénesis en un sujeto que lo necesita, en donde el método comprende administrar

al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente. En algunas formas de realización, la angiogénesis es angiogénesis tumoral y en el sujeto se identificó o diagnosticó un tipo de cáncer (por ejemplo, un tipo de cáncer asociado a TAM, un tipo de cáncer asociado a c-Met, o ambos). En algunas formas de realización, estos métodos generan una disminución (por ejemplo, 1 % a alrededor de 99 % de disminución, o cualquiera de los subrangos de este rango descritos en la presente) en la velocidad de desarrollo de nuevos vasos sanguíneos (por ejemplo, en comparación con la velocidad de desarrollo de nuevos vasos sanguíneos en un sujeto similar al que se le administró placebo o un tratamiento diferente durante un periodo de tiempo similar). Los métodos de ejemplo para detectar la formación de nuevos vasos sanguíneos incluyen el ultrasonido de Doppler (por ejemplo, generación de imágenes de flujo Doppler color), tomografía óptica difusa guiada por ultrasonido, MRI, tomografía computarizada de perfusión (también denominada TC multidetector funcional (f-MDCT)), tomografía por emisión de positrones (PET), MRI dinámica, MRI de susceptibilidad dinámica con contraste mejorado (DSC-MRI), y MRI dinámica ponderada en T1 (DCE-MRI). Los métodos no limitativos que se pueden usar para detectar la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) se describen en Jeswani et al., *Cancer Imaging* 5(1):131-138, 2005.

[001080] En la presente, también se proporcionan métodos para suprimir (por ejemplo, disminuir, por ejemplo, de 1 % a alrededor de 99 % de disminución, o cualquiera de los subrangos de este rango descritos en la presente) la resistencia a un agente terapéutico en un sujeto que lo necesita que incluyen administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de (i) un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o cualquiera de las composiciones farmacéuticas de este descritas en la presente, y (ii) el agente terapéutico, en donde el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un agente quimioterapéutico, un inhibidor de quinasa PI-3, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de HER2/neu, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de ALK, un inhibidor de IGF1R, un inhibidor de VEGFR, un inhibidor de PDGFR, un glucocorticoide, un inhibidor de BRAF, un inhibidor de MEK, un inhibidor de HER4, un inhibidor de MET, un inhibidor de RAF, un inhibidor de Akt, un inhibidor de FTL-3, y un inhibidor de vía de quinasa MAP. En algunos ejemplos de estos métodos, el inhibidor de c-Met es un inhibidor de c-Met tipo 1, por ejemplo, crizotinib, capmatinib, NVP-BVU972, AMG 337,

bozitinib, glumetinib, savolitinib o tepotinib. En algunos ejemplos de estos métodos, el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica de este, y el agente terapéutico, se administran al sujeto sustancialmente al mismo tiempo. En algunas formas de realización de estos métodos, el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica de este, y el agente terapéutico, se formulan en forma de dosis única. En algunas formas de realización de estos métodos, (i) el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal farmacéutica de este, o cualquiera de las composiciones farmacéuticas de este descritas en la presente se administra al sujeto antes de la administración de (ii) el agente terapéutico al sujeto. En algunas formas de realización de estos métodos, (ii) el agente terapéutico se administra al sujeto antes de la administración de (i) el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal farmacéutica de este, o cualquiera de las composiciones farmacéuticas de este descritas en la presente.

[001081] En algunas formas de realización de estos métodos, el compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica de este, se administra al sujeto antes de la administración del agente terapéutico al sujeto. En algunas formas de realización de estos métodos, el agente terapéutico se administra al sujeto antes de la administración del compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica de este, al sujeto.

[001082] Como se usa en la presente, la expresión “resistencia a un agente terapéutico” se refiere a un nivel reducido o disminuido de sensibilidad al tratamiento con un agente terapéutico (por ejemplo, un agente quimioterapéutico, un inhibidor de quinasa PI-3, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de HER2/neu, un inhibidor de FGFR, un inhibidor de ALK, un inhibidor de IGF1R, un inhibidor de VEGFR, un inhibidor de PDGFR, un glucocorticoide, un inhibidor de BRAF, un inhibidor de MEK, un inhibidor de HER4, un inhibidor de MET (por ejemplo, un inhibidor de quinasa c-Met tipo I, por ejemplo, crizotinib, capmatinib, y NVP-BVU972), un inhibidor de RAF, un inhibidor de Akt, un inhibidor de FTL-3, y un inhibidor de vía de quinasa MAP) en un sujeto (por ejemplo, en comparación con un sujeto similar o en comparación con el nivel de sensibilidad al agente terapéutico en un punto temporal anterior). Por ejemplo, la resistencia a un agente terapéutico en un sujeto puede ser observada por un médico, por ejemplo, al observar la necesidad de cantidades de dosis cada vez mayores de un agente terapéutico en el tiempo para lograr el mismo efecto terapéutico en un sujeto,

al observar la necesidad de una mayor cantidad de dosis y/o una mayor frecuencia de dosis de un agente terapéutico en el tiempo con el fin de lograr el mismo efecto terapéutico en un sujeto, una disminución en la respuesta terapéutica observada al tratamiento con la misma dosis de un agente terapéutico en el tiempo, o una progresión de la enfermedad o de la recidiva de la enfermedad en un sujeto al que se le administró un agente terapéutico.

[001083] Cuando se usan como medicamentos, los compuestos de la Fórmula I, II, III o IV se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones se pueden preparar de manera conocida en el campo farmacéutico, y se pueden administrar mediante una variedad de vías, en función de si se desea un tratamiento local o sistémico y el área a tratar. La administración puede ser tópica (que incluye administración transdérmica, epidérmica, oftálmica y a las membranas mucosas que incluye administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, mediante inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, que incluye nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración oral puede incluir una forma de dosis formulada para administración una vez por día o dos veces por día (BID). La administración parenteral incluye la administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, o por inyección o infusión; o intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de única dosis de bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizadores, líquidos y polvos. Los portadores farmacéuticos convencionales, las bases acuosas, en polvo u oleosas, los espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables. En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV se formula como un comprimido. En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV se formula como una cápsula. En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV se administra por vía oral. En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV se administra por vía oral una vez por día. En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV se administra por vía oral dos veces por día.

[001084] En la presente, también se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en combinación con uno o

más portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico (excipientes). En algunas formas de realización, la composición es adecuada para administración tópica. Al elaborar las composiciones proporcionadas en la presente, el ingrediente activo generalmente se mezcla con un excipiente, se diluye con un excipiente o se incluye en dicho portador en forma de, por ejemplo, una cápsula, sachet, papel, u otro recipiente. Cuando el excipiente funciona como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido, o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. De este modo, las composiciones pueden ser en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sachets, obleas, elíxires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contengan, por ejemplo, hasta 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina dura o blanda, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos en envase estéril. En algunas formas de realización, la composición se formula para administración oral. En algunas formas de realización, la composición se formula como un comprimido o cápsula.

[001085] Las composiciones que comprenden un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se pueden formular en una forma de dosis unitaria, en donde cada dosis contiene de alrededor de 5 a alrededor de 1000 mg (1 g), con más frecuencia, alrededor de 100 mg a alrededor de 500 mg, del ingrediente activo. La expresión “forma de dosis unitaria” se refiere a unidades físicamente discretas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros pacientes, en donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo (es decir, un compuesto para la Fórmula I, II, III o IV como se proporcionó en la presente) calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

[001086] En algunas formas de realización, las composiciones proporcionadas en la presente contienen de alrededor de 5 mg a alrededor de 50 mg del ingrediente activo. Una persona del oficio de nivel medio apreciará que esto incluya compuestos o composiciones que contienen alrededor de 5 mg a alrededor de 10 mg, alrededor de 10 mg a alrededor de 15 mg, alrededor de 15 mg a alrededor de 20 mg, alrededor de 20 mg a alrededor de 25 mg, alrededor de 25 mg a alrededor de 30 mg, alrededor de 30 mg a alrededor de 35 mg, alrededor de 35 mg a alrededor de 40 mg, alrededor de 40 mg a alrededor de 45 mg, o alrededor de 45 mg a alrededor de 50 mg del ingrediente activo.

[001087] En algunas formas de realización, las composiciones proporcionadas en

la presente contienen de alrededor de 50 mg a alrededor de 500 mg del ingrediente activo. Una persona del oficio de nivel medio apreciará que esto incluya compuestos o composiciones que contienen alrededor de 50 mg a alrededor de 100 mg, alrededor de 100 mg a alrededor de 150 mg, alrededor de 150 mg a alrededor de 200 mg, alrededor de 200 mg a alrededor de 250 mg, alrededor de 250 mg a alrededor de 300 mg, alrededor de 350 mg a alrededor de 400 mg, o alrededor de 450 mg a alrededor de 500 mg del ingrediente activo.

[001088] En algunas formas de realización, las composiciones proporcionadas en la presente contienen de alrededor de 500 mg a alrededor de 1.000 mg del ingrediente activo. Una persona del oficio de nivel medio apreciará que esto incluya compuestos o composiciones que contienen alrededor de 500 mg a alrededor de 550 mg, alrededor de 550 mg a alrededor de 600 mg, alrededor de 600 mg a alrededor de 650 mg, alrededor de 650 mg a alrededor de 700 mg, alrededor de 700 mg a alrededor de 750 mg, alrededor de 750 mg a alrededor de 800 mg, alrededor de 800 mg a alrededor de 850 mg, alrededor de 850 mg a alrededor de 900 mg, o alrededor de 900 mg a alrededor de 950 mg, o alrededor de 950 mg a alrededor de 1000 mg del ingrediente activo.

[001089] El compuesto activo puede ser eficaz en un rango de dosis amplio y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Sin embargo, cabe destacar que la cantidad de compuesto administrado realmente en general la determinará un médico, de acuerdo con las circunstancias pertinentes, que incluyen la enfermedad a tratar, la vía de administración elegida, la administración del compuesto real, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

[001090] En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente se pueden administrar en una cantidad que varía de alrededor de 1 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg. En algunas formas de realización, el compuesto proporcionado en la presente se puede administrar en una cantidad de alrededor de 1 mg/kg a alrededor de 20 mg/kg, alrededor de 5 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg, alrededor de 10 mg/kg a alrededor de 40 mg/kg, alrededor de 15 mg/kg a alrededor de 45 mg/kg, alrededor de 20 mg/kg a alrededor de 60 mg/kg, o alrededor de 40 mg/kg a alrededor de 70 mg/kg. Por ejemplo, alrededor de 5 mg/kg, alrededor de 10 mg/kg, alrededor de 15 mg/kg, alrededor de 20 mg/kg, alrededor de 25 mg/kg, alrededor de 30 mg/kg, alrededor de 35 mg/kg, alrededor de 40 mg/kg, alrededor de 45 mg/kg, alrededor de 50 mg/kg, alrededor de 55 mg/kg, alrededor de 60 mg/kg, alrededor de

65 mg/kg, alrededor de 70 mg/kg, alrededor de 75 mg/kg, alrededor de 80 mg/kg, alrededor de 85 mg/kg, alrededor de 90 mg/kg, alrededor de 95 mg/kg, o alrededor de 100 mg/kg. En algunas formas de realización, dicha administración puede ser una administración de una vez por día o dos veces por día (BID).

[001091] Una persona del oficio de nivel medio reconocerá que, tanto los ensayos *in vivo* como *in vitro* que usan modelos celulares y/o animales adecuados, conocidos y generalmente aceptados son predictores de la capacidad del compuesto de prueba de tratar o prevenir un trastorno determinado.

[001092] Una persona del oficio de nivel medio reconocerá que los ensayos clínicos humanos, que incluyen primeros ensayos con humanos, ensayos de eficacia y ensayos de rango de dosis, en pacientes saludables y/o en aquellos que tienen un trastorno determinado, se pueden completar de acuerdo con métodos conocidos en el campo clínico y médico.

EJEMPLOS

[001093] Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplos biológicos

[001094] **Ejemplo A**

[001095] Ensayo enzimático de AXL

[001096] Los compuestos divulgados en la presente se analizaron para determinar su capacidad de inhibir la quinasa AXL usando tecnología de fijación a quinasa con Eu LanthasScreen™ de Invitrogen. El dominio citoplasmático de AXL humano recombinante con etiqueta se incubó con 20 nM de Alexa-Fluor® Tracer 236 (PR9078A), 2 nM de anti-His biotinilado (cat. N.º M4408), y 2 nM de estreptavidina etiquetada con europio (cat. N.º PV5899) junto con el compuesto de prueba en un amortiguador que consiste en 25 mM de HEPES, pH 7,4, 10 mM de MgCl₂, 0,01 % de Triton X-100, y 2 % de DMSO. En general, los compuestos se preparan en dilución en serie de tres veces en DMSO y se agregan al ensayo para obtener la concentración final apropiada. Después de una incubación de 60 minutos a 22 °C, la reacción se midió usando un lector de placas multimodo EnVision de PerkinElmer mediante detección de longitud de onda dual TR-FRET, y el porcentaje de control (POC) se calculó usando un factor de emisión radiométrico. POC 100 se determinó usando compuestos que no eran de prueba y POC 0 se determinó usando una concentración del compuesto de control que inhibe completamente la enzima. Los valores POC se ajustaron a una curva logística de 4 parámetros y el valor IC₅₀ es el punto en donde la curva cruza POC 50.

[001097] Ejemplo B

[001098] Ensayo enzimático de MER

[001099] Los compuestos divulgados en la presente se analizaron para determinar su capacidad de inhibir la quinasa AXL usando tecnología de fijación a quinasa con Eu LanthasScreen™ de Invitrogen. El dominio citoplasmático de MER humano recombinante con etiqueta (5 nM) se incubó con 20 nM de Alexa-Fluor® Tracer 236 (PR9078A), 2 nM de anti-His biotinilado (cat. N.º M4408), y 2 nM de estreptavidina etiquetada con europio (cat. N.º PV5899) junto con el compuesto de prueba en un amortiguador que consiste en 25 mM de HEPES, pH 7,4, 10 mM de MgCl₂, 0,01 % de Triton X-100, y 2 % de DMSO. En general, los compuestos se preparan en dilución en serie de tres veces en DMSO y se agregan al ensayo para obtener la concentración final apropiada. Después de una incubación de 60 minutos a 22 °C, la reacción se midió usando un lector de placas multimodo EnVision de PerkinElmer mediante detección de longitud de onda dual TR-FRET, y el porcentaje de control (POC) se calculó usando un factor de emisión radiométrico. POC 100 se determinó usando compuestos que no eran de prueba y POC 0 se determinó usando una concentración del compuesto de control que inhibe completamente la enzima. Los valores POC se ajustaron a una curva logística de 4 parámetros y el valor IC₅₀ es el punto en donde la curva cruza POC 50.

[001100] Ejemplo C

[001101] Ensayo enzimático de TYRO3

[001102] Los compuestos divulgados en la presente se analizaron para determinar su capacidad de inhibir la quinasa TYRO3 usando tecnología de fijación a quinasa con Eu LanthasScreen™ de Invitrogen. El dominio quinasa TYRO3 humano recombinante con etiqueta GST de Carna (5 nM; cat. N.º PR7480A) se incubó con 20 nM de Alexa-Fluor® Tracer 236 (PR9078A) y 2 nM de anti-GST con europio (cat. N.º A15116) junto con el compuesto de prueba en un amortiguador que consiste en 25 mM de HEPES, pH 7,4, 10 mM de MgCl₂, 0,01 % de Triton X-100, y 2 % de DMSO. En general, los compuestos se preparan en dilución en serie de tres veces en DMSO y se agregan al ensayo para obtener la concentración final apropiada. Después de una incubación de 60 minutos a 22 °C, la reacción se midió usando un lector de placas multimodo EnVision de PerkinElmer mediante detección de longitud de onda dual TR-FRET, y el porcentaje de control (POC) se calculó usando un factor de emisión radiométrico. POC 100 se determinó usando compuestos que no eran de prueba y POC 0 se determinó usando una concentración del compuesto de control que inhibe

completamente la enzima. Los valores POC se ajustaron a una curva logística de 4 parámetros y el valor IC₅₀ es el punto en donde la curva cruza POC 50.

[001103] El promedio de IC₅₀ de los compuestos evaluados en el ensayo de los Ejemplos A, B y C se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7

Ej. N.º	IC ₅₀ (nM) de enzima Axl	Enzima Mer IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM) de enzima Tyro3
1	1	3	5
2	1	3	6
3	1	3	5
4	1	2	5
5	2	4	12
6	2	5	11
7	2	3	7
8	2	4	15
9	2	3	13
10	4	8	15
11	5	16	33
12	2	4	23
13	2	5	22
14	2	12	129
15	2	29	292
16	4	9	11
17	28	52	76
18	2	2	4
19	2	2	4
20	3	3	6
21	10	10	26
22	2	3	14
23	1	3	14
24	1	5	54
25	2	5	54
26	7	5	15
27	1	2	3
28	1	3	7
29	1	3	6
30	2	5	20
31	1	5	23
32	2	3	9
33	1	5	10
34	2	9	14
35	6	15	30
36	3	8	14
37	5	16	30
38	3	6	18
39	3	16	83
40	6	19	19
41	5	33	141

Ej. N.º	IC ₅₀ (nM) de enzima Axl	Enzima Mer IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM) de enzima Tyro3
42	2	9	16
43	2	5	11
44	2	3	4
45	5	27	91
46	1	2	5
47	1	7	56
48	2	5	10
49	1	5	58
50	16	79	470
51	5	14	112
52	4	11	18
53	448	950	>1000
54	5	10	21
55	2	5	8
56	3	6	10
57	12	29	255
58	1	2	6

[001104] Ejemplo D.

[001105] Ensayo enzimático de c-Met

[001106] La afinidad del compuesto que se fija a quinasas MET humanas de tipo silvestre y mutante se midió usando tecnología de fijación a quinasa Eu Lanthascreen™ de Invitrogen. Brevemente, el dominio quinasa MET humana recombinante con etiqueta GST de Signal Chem (ver Tabla 8 a continuación para concentración en ensayo) se incubó con 50 nM de Alexa-Fluor® Tracer 236 (cat. N.º PR9078A de Invitrogen) y 2 nM de anti-GST con europio (cat. N.º A15116 de Invitrogen) junto con el compuesto de prueba en un amortiguador que consiste en 25 mM de HEPES, pH 7,4, 10 mM de MgCl₂, 0,01 % de Triton X-100, 1 mM de DTT y 2 % de DMSO. En general, los compuestos se preparan en dilución en serie de tres veces en DMSO y se agregan al ensayo para obtener la concentración final apropiada. Después de una incubación de 60 minutos a 22 °C, la reacción se midió usando un lector de placas multimodo EnVision de PerkinElmer mediante detección de longitud de onda dual TR-FRET, y el porcentaje de control (POC) se calculó usando un factor de emisión radiométrico. POC 100 se determinó usando compuestos que no eran de prueba y POC 0 se determinó usando una concentración del compuesto de control que inhibe completamente la enzima. Los valores POC se ajustaron a una curva logística de 4 parámetros y el valor IC₅₀ es el punto en donde la curva cruza POC 50.

Tabla 8. Concentración de quinasas MET de tipo silvestre y mutante en ensayo

de fijación

Enzima mutante Met	Fuente	Número de catálogo	Aminoácidos MET	Concentración enzimática en ensayo de fijación (nM)
del Ex14	SignalChem	M52-12PG	956-1390 (extremo)	5
L1195V	SignalChem	NP-18-156G	956-1390 (extremo)	10
F1200I	SignalChem	M52-12GG	956-1390 (extremo)	2
D1228H	SignalChem	M52-12HG	956-1390 (extremo)	2
D1228N	SignalChem	M52-12IG	956-1390 (extremo)	2
Y1230C	SignalChem	M52-12KG	956-1390 (extremo)	2
Y1230H	SignalChem	M52-12MG	956-1390 (extremo)	5
Y1230S	SignalChem	NP18-157G	956-1390 (extremo)	8
MET (en peso)	SignalChem	M52-18G	956-1390 (extremo)	10

[001107] El promedio de IC₅₀ de los compuestos evaluados en el ensayo del Ejemplo D se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9

Ej. N.º	IC ₅₀ (nM) de SigChem WT	IC ₅₀ (nM) de Del14	IC ₅₀ (nM) de D1228H	IC ₅₀ (nM) de D1228N	IC ₅₀ (nM) de F1200I	IC ₅₀ (nM) de L1195V	IC ₅₀ (nM) de Y1230C	IC ₅₀ (nM) de Y1230H	IC ₅₀ (nM) de Y1230S
1	2,4	2,6	1,8	3,4	2,5	7,1	1,5	2,9	1,3
2	6,4	5,3	16,6	29,3	6,8	87,1	9,5	18,2	9,8
3	3,2	3,0	4,7	7,4	5,0	15,3	4,2	6,4	4,7
4	2,1	1,7	3,2	6,5	3,0	21,9	2,8	4,9	2,2
5	6,4	6,4	9,6	16,1	5,7	9,8	8,1	16,6	5,4
6	8,8	7,8	12,1	24,2	8,1	62,1	12,4	24,2	11,9
7	3,1	2,6	2,0	6,4	3,7	7,3	2,9	5,4	2,1
8	4,1	3,9	7,2	10,7	4,9	29,1	7,4	8,6	4,3
9	2,9	5,6	10,0	15,8	6,4	47,7	6,2	13,1	9,1
10	3,6	3,5	3,7	4,1	4,2	9,7	3,1	6,1	2,8
11	7,8	7,7	6,5	9,4	6,9	21,4	6,5	9,3	4,9
12	5,4	5,6	8,4	9,7	7,0	33,0	5,5	5,4	4,6
13	3,4	4,9	4,4	11,6	4,8	83,8	3,3	5,7	6,0
14	7,7	15,9	35,4	30,6	12,4	186,7	5,5	22,3	16,3
15	33,8	29,5	99,1	73,7	24,4	61,4	66,8	37,5	53,3
16	6,1	4,6	5,4	8,1	6,8	34,6	6,1	7,7	6,0
17	17,8	17,1	13,3	25,0	23,4	82,6	15,5	26,9	11,4
18	2,7	3,2	2,4	4,7	4,3	21,4	2,4	4,6	2,7
19	1,8	1,9	1,6	3,6	2,8	10,0	2,0	2,7	1,8
20	5,2	3,8	9,9	10,4	5,1	58,1	7,7	9,9	6,2

Ej. N.º	IC ₅₀ (nM) de SigChem WT	IC ₅₀ (nM) de Del14	IC ₅₀ (nM) de D1228H	IC ₅₀ (nM) de D1228N	IC ₅₀ (nM) de F1200I	IC ₅₀ (nM) de L1195V	IC ₅₀ (nM) de Y1230C	IC ₅₀ (nM) de Y1230H	IC ₅₀ (nM) de Y1230S
21	13,5	13,6	18,7	31,0	16,2	77,7	20,4	51,3	29,2
22	1,8	3,1	4,2	6,5	2,5	17,7	2,0	4,3	2,2
23	2,8	2,9	11,5	13,5	4,3	39,6	14,5	7,8	3,8
24	7,8	10,5	15,2	36,7	11,2	92,0	14,3	22,7	16,5
25	8,2	9,5	22,3	37,8	11,5	18,7	10,4	21,2	8,0
26	6,0	5,2	12,5	19,2	6,4	5000,0	6,5	17,0	9,1
27	1,8	1,1	1,1	2,0	1,6	2,9	1,5	2,3	1,1
28	2,0	1,9	1,4	3,6	2,4	4,0	1,7	7,8	1,8
29	4,3	2,5	2,4	3,1	3,2	5,1	2,6	4,2	1,5
30	39,7	50,3	57,4	100,1	59,1	39,9	83,5	103,1	89,2
31	41,0	44,7	55,7	62,7	46,5	59,1	69,3	98,2	72,1
32	3,0	3,2	10,0	17,4	4,2	44,8	6,7	12,1	7,1
33	3,9	4,9	5,2	13,3	4,6	20,2	2,7	11,2	5,0
34	4,0	5,7	5,5	7,2	7,4	11,2	4,2	5,9	4,1
35	13,8	14,0	8,3	16,2	11,5	34,3	10,5	18,3	8,5
36	2,4	2,4	1,8	4,8	3,2	14,4	2,8	4,4	2,3
37	10,0	12,2	10,5	16,8	16,4	23,2	9,3	16,8	10,2
38	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
39	29,4	25,6	66,3	178,7	31,6	507,8	47,0	208,7	55,3
40	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
41	116,7	108,0	257,8	645,7	105,0	2220,9	173,1	328,1	225,5
42	3,2	1,9	2,4	7,0	3,4	8,2	2,4	6,7	2,7
43	1,4	2,5	1,6	2,7	2,0	14,2	1,4	2,9	1,1
44	2,2	2,1	1,9	3,2	4,2	18,9	1,7	2,7	2,1
45	4,4	5,7	11,1	13,4	8,3	41,4	4,4	9,9	6,2
46	3,0	2,8	3,2	5,4	3,4	21,9	1,7	3,4	1,7
47	10,2	14,3	31,1	29,7	8,5	413,6	8,8	29,4	18,9
48	6,8	4,9	11,9	14,6	5,4	31,7	9,4	15,8	8,8
49	27,0	22,0	64,3	129,8	27,8	459,3	39,0	112,1	67,1
50	59,2	90,4	222,8	444,5	104,3	1033,5	198,7	396,8	165,6
51	22,2	29,4	59,5	178,1	35,0	494,8	61,8	200,4	44,0
52	14,7	10,3	14,5	26,3	20,1	73,6	13,1	32,6	14,3
53	3067,1	5000,0	4222,5	5000,0	3692,9	5000,0	3312,4	1666,7	3707,0
54	4,7	3,8	3,8	8,3	6,7	14,7	4,3	7,2	3,2
55	2,8	3,1	2,2	3,4	3,4	5,1	2,2	2,8	2,6
56	3,9	4,5	1,9	4,3	5,0	5,3	3,2	5,2	3,0
57	296,7	304,7	531,6	1058,1	346,0	5000,0	525,8	788,9	513,8
58	2,7	3,1	3,5	7,7	3,5	35,0	2,2	5,3	2,7

[001108] Ejemplo E

[001109] Ensayo de permeabilidad de LLC-PK1 de MDR1

[001110] Las células LLC-PK1 transfectadas de MDR1 se cultivaron y se colocaron en placas de acuerdo con las recomendaciones del fabricante con la excepción de que el medio de pasaje contenía solo 2 % de suero bovino fetal para extender el tiempo de pasaje a siete días.

[001111] Los controles positivo y negativo se usaron para evaluar la funcionalidad del eflujo P-gp en el ensayo. Las soluciones de reserva para controles de ensayo y el

artículo de prueba se prepararon en DMSO para las concentraciones de prueba final de 10 y 1 μM , respectivamente. La concentración orgánica final en el ensayo fue de 1 %. Todas las soluciones de dosis contenían 10 μM de amarillo lucifer para monitorear la integridad de la monocapa de las células LLC-PK1.

[001112] Para la determinación apical a basolateral (A a B), se agregaron 75 μl del artículo de prueba en amortiguador de transporte en el lado apical de las transcavidades individuales y se agregaron 250 μl de medio basolateral, sin compuesto o amarillo lucifer, en cada cavidad. Para la determinación basolateral a apical (B a A), se agregaron 250 μl de artículo de prueba en amortiguador de transporte en cada cavidad y se agregaron 75 μl de amortiguador de transporte, sin compuesto o amarillo lucifer, en cada transcavidad. Todas las pruebas se llevaron a cabo en triplicado, y cada compuesto se evaluó tanto para el transporte apical a basolateral como basolateral a apical. Las placas se incubaron durante 2 horas en un agitador orbital de título de Lab-Line Instruments (VWR, West Chester, PA) a 50 rpm y 37 °C con 5 % de CO_2 . Todas las placas de cultivo se retiraron de la incubadora y se retiraron 50 μl de medio de la porción apical y basolateral de cada cavidad y se agregaron a 150 μl de 1 μM de labetalol en 2:1 acetonitrilo (acetonitrilo): H_2O , v/v.

[001113] Las placas se leyeron usando un fluorómetro Gemini de Molecular Devices (Sunnyvale, CA) para evaluar las concentraciones de amarillo lucifer en longitudes de onda de excitación/emisión de 425/535 nm. Estos valores se aceptaron cuando se hallaron por debajo de 2 % para flujo apical a basolateral y de 5 % para flujo basolateral a apical a través de monocapas de células transfectadas de LLC-PK1 transfectadas de MDR1. Las capas se sellaron y el contenido de cada cavidad se analizó mediante LC-MS/MS. Las concentraciones de compuesto se determinaron a partir de la relación de áreas pico del compuesto con respecto al estándar interno (labetalol) en comparación con la solución de dosis.

[001114] Análisis de LC-MS

[001115] El sistema LC-MS/MS estaba compuesto por un automuestreador HTS-PAL (Leap Technologies, Carrboro, NC), un HPLC HP1200 (Agilent, Palo Alto, CA), y un sistema MDS Sciex 4000 Q Trap (Applied Biosystems, Foster City, CA). La separación cromatográfica del analito y el estándar interno se logró a temperatura ambiente usando una columna C18 (Kinetics®, 50 x 300 mm, 2,6 μm de tamaño de partícula, Phenomenex, Torrance, CA) en conjunto con las condiciones de gradiente usando fases móviles A (agua que contenía 1 % de alcohol de isopropilo y 0,1 % de ácido fórmico) y B (0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo). El tiempo de ejecución

total, que incluye el re-equilibrio, para una única inyección fue de 1,2 minutos. La detección espectrométrica de masa de los analitos se logró usando el modo positivo de pulverización iónica. Las respuestas de analitos se midieron mediante monitoreo de reacción múltiple (MRM) de transiciones únicas para cada compuesto (el ion de precursor protonado y los iones de producto seleccionados para cada artículo de prueba y m/z 329 a m/z 162 para labetalol, el estándar interno).

[001116] El coeficiente de permeabilidad (P_{app}) se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$\text{[001117]} \quad P_{app} = [(C_d * V * (1 \times 10^6)) / (t * 0,12 \text{ cm}^2 * C)]$$

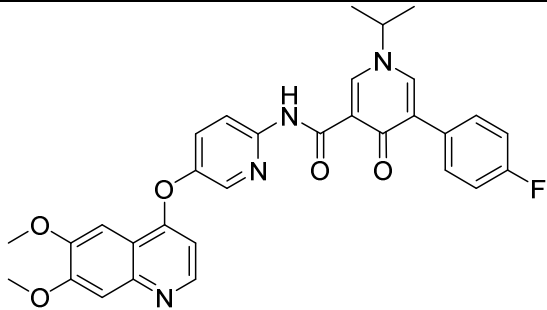
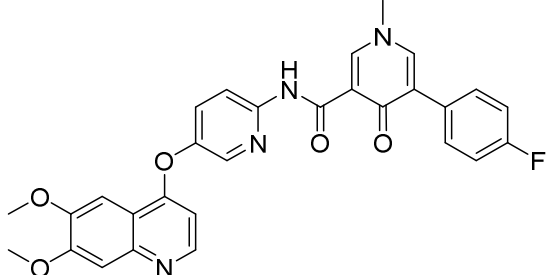
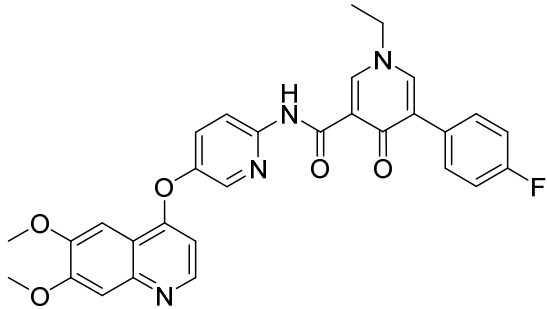
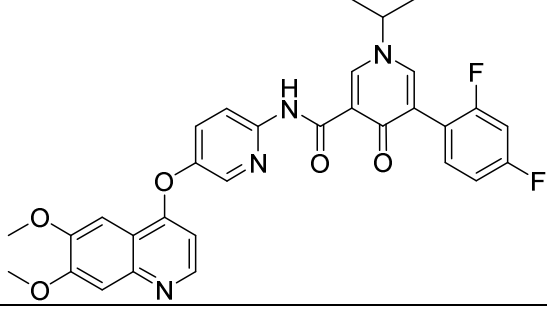
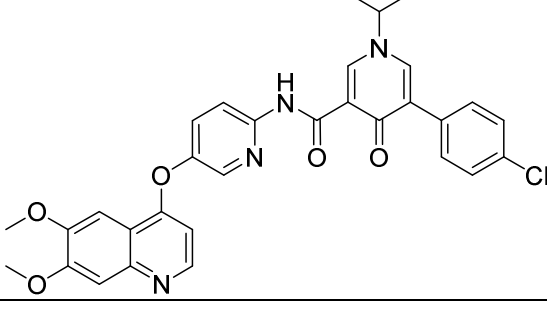
[001118] en donde C_d , V , t y C_0 son la concentración detectada (μM), el volumen en el lado de dosis (ml), el tiempo de incubación (s) y la concentración de la dosis inicial (μM), respectivamente. Los cálculos para P_{app} se realizaron para cada réplica y luego se promediaron. Los coeficientes de permeabilidad para compuestos de la Fórmula I se proporcionaron en la **Tabla E1**. En este ensayo, un compuesto se define por tener una permeabilidad alta si la permeabilidad es mayor de 8×10^{-6} cm/seg, un compuesto se define por tener una permeabilidad media si la permeabilidad es de 2×10^{-6} cm/seg a 8×10^{-6} cm/seg, y un compuesto se define por tener baja permeabilidad si la permeabilidad es menor de 2×10^{-6} cm/seg.

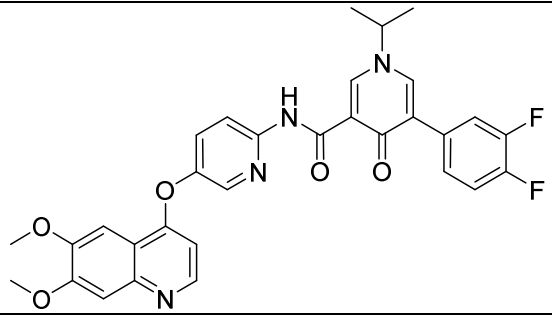
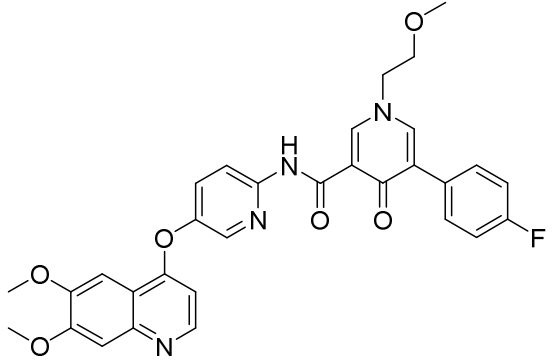
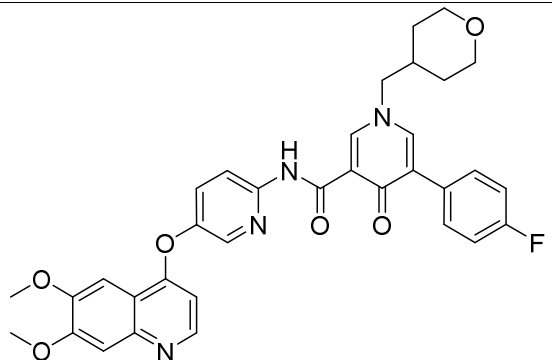
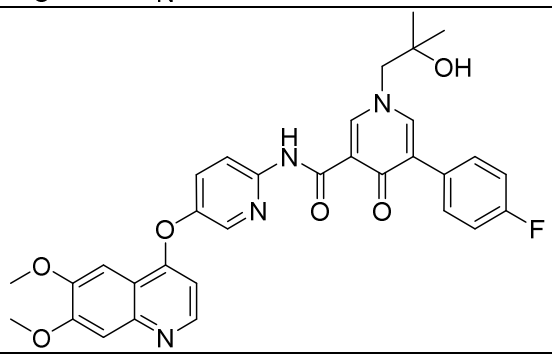
[001119] Se calculó una relación de eflujo entre los datos P_{app} apical a basolateral (A-B) y los datos P_{app} basolateral a apical (B-A):

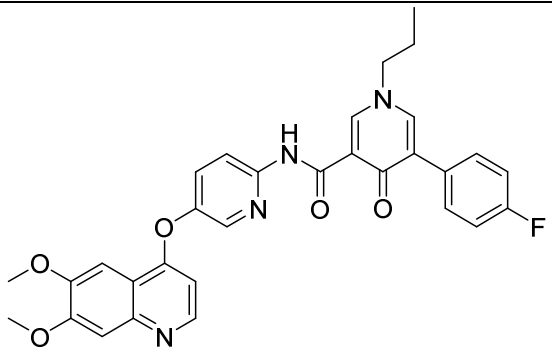
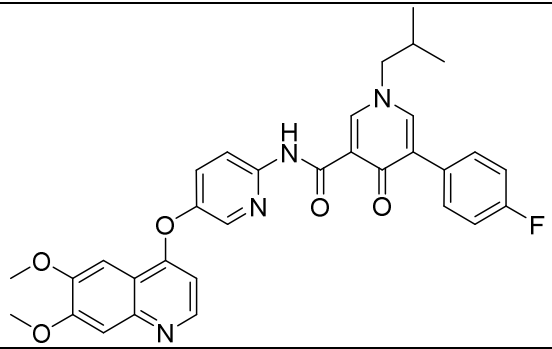
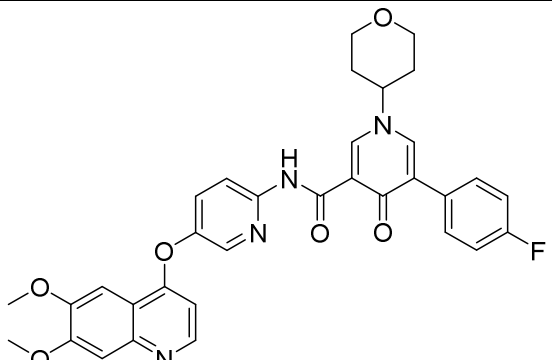
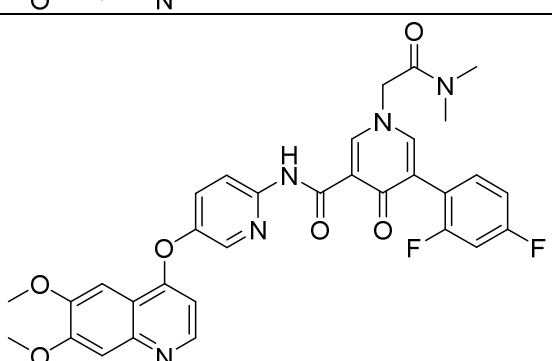
$$\text{[001120]} \quad \text{Relación de eflujo} = P_{app}(B-A) / P_{app}(A-B)$$

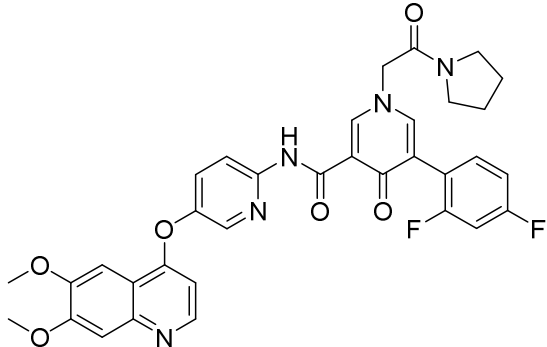
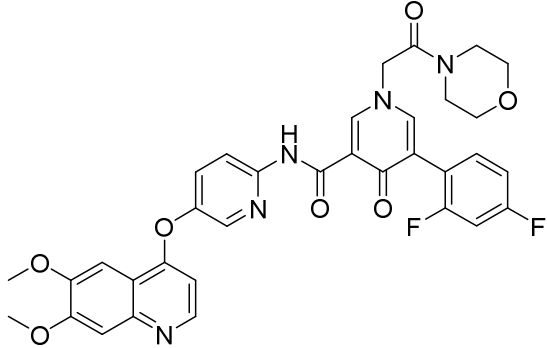
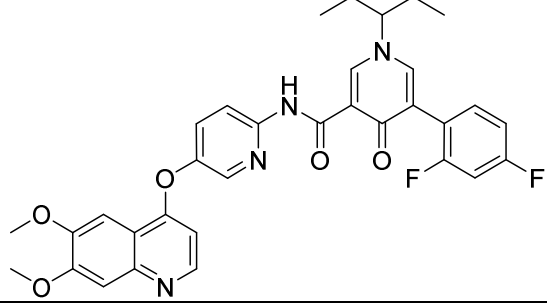
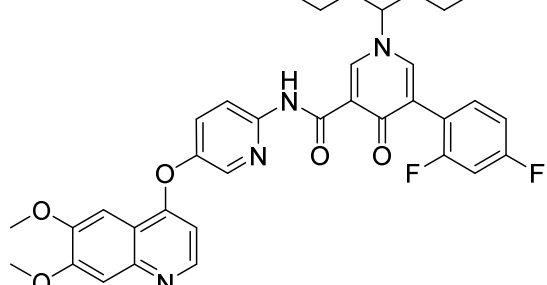
[001121] Las relaciones de eflujo para los compuestos representativos de la Fórmula I cuando se prueban en este ensayo se muestran en la Tabla E1. Los compuestos de la Fórmula IV (Ejemplos 1, 4, 5, 16, 18, 19, 21, 28, 30, 31, 33, 35, 39, 41, 48, 49, 51, 52, 57 y 58) muestran una tendencia a relaciones de eflujo menores (es decir, relaciones de eflujo $\leq 3,5$) en el ensayo de MDR1 en comparación con determinados compuestos de la Fórmula I, que indican que los compuestos de la Fórmula IV aumentarán la penetración cerebral en comparación con determinados compuestos de la Fórmula I.

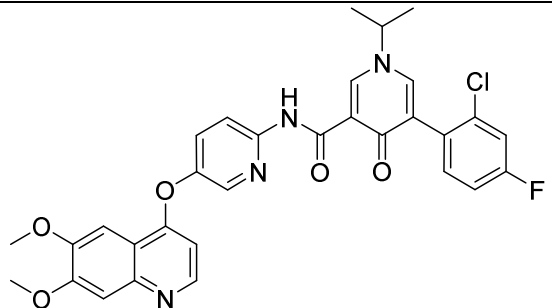
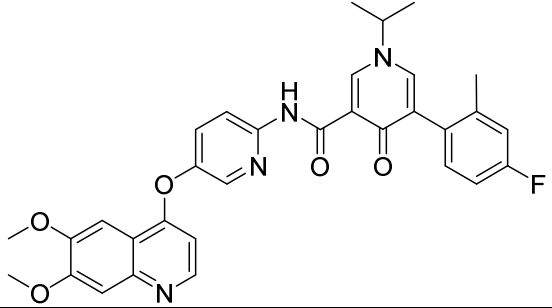
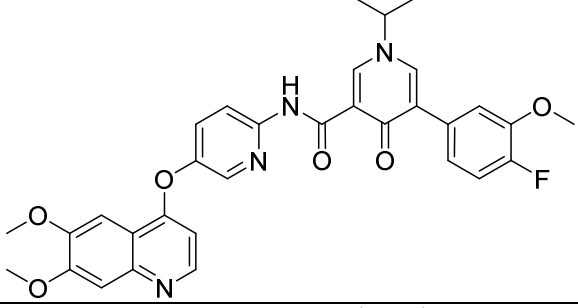
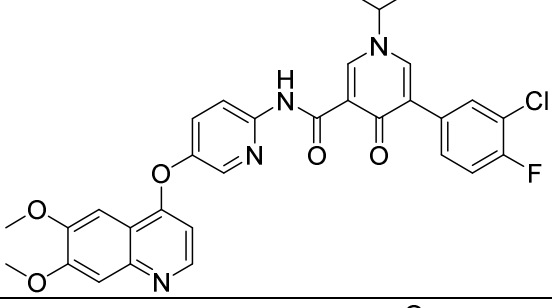
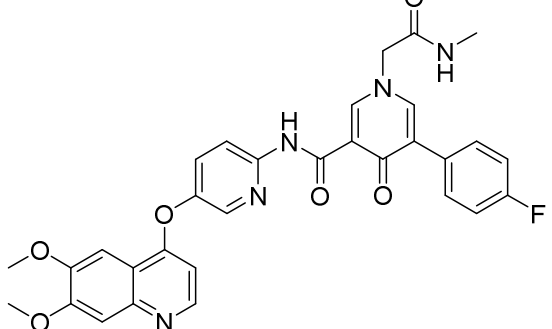
Tabla E1

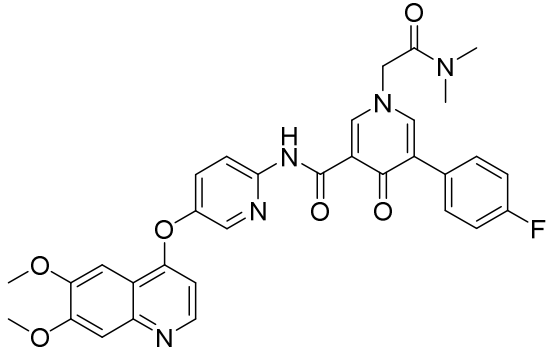
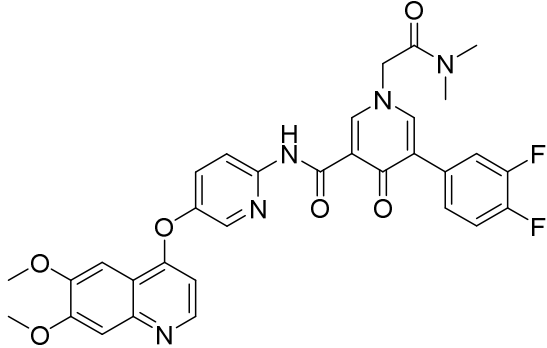
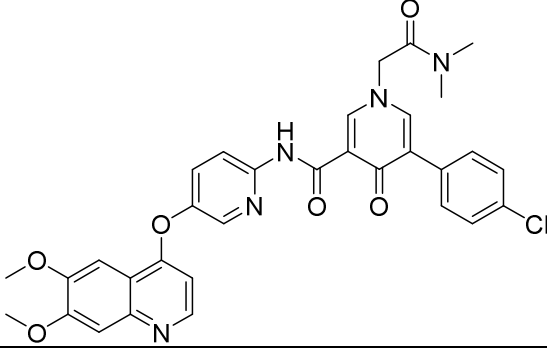
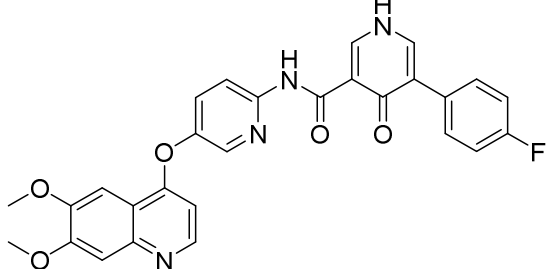
Ej. N.º	Estructura	Permeabilidad (*10-6cm/s)	Relación MDR1 Pe
1		10	3,2
2		15	8,3
3		10	4,3
4		10	1,5
5		5	2,6

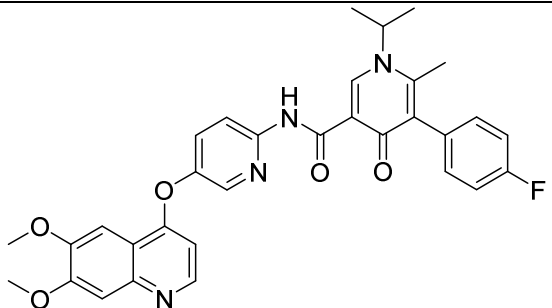
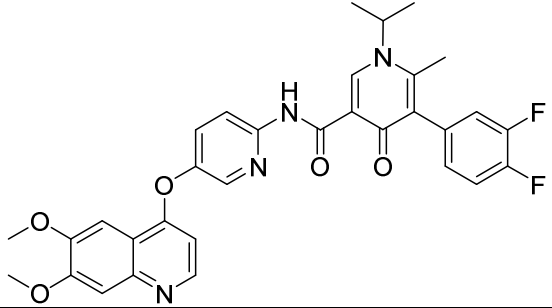
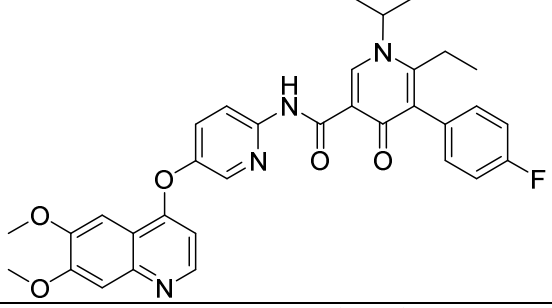
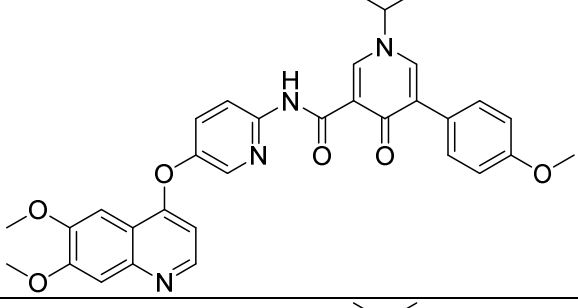
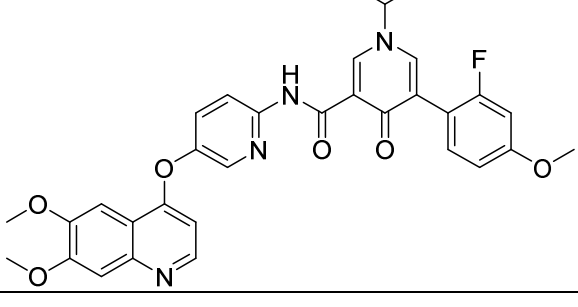
Ej. N.º	Estructura	Permeabilidad (*10-6cm/s)	Relación MDR1 Pe
6		7	4,9
7		11	8,2
8		9	10
9		14	26

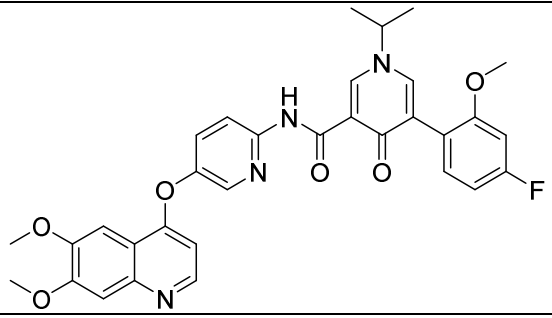
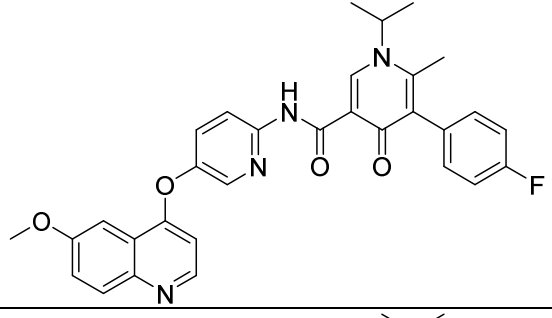
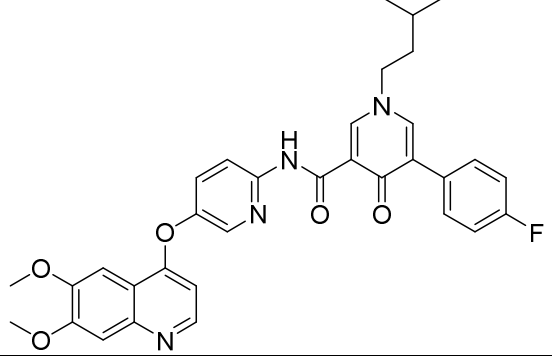
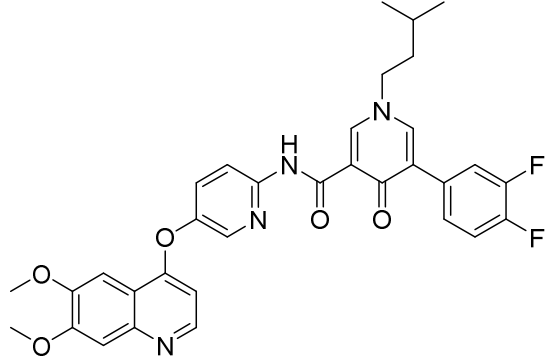
Ej. N.º	Estructura	Permeabilidad (*10-6cm/s)	Relación MDR1 Pe
10		7	2,7
11		--	31
12		13	15
13		6	112

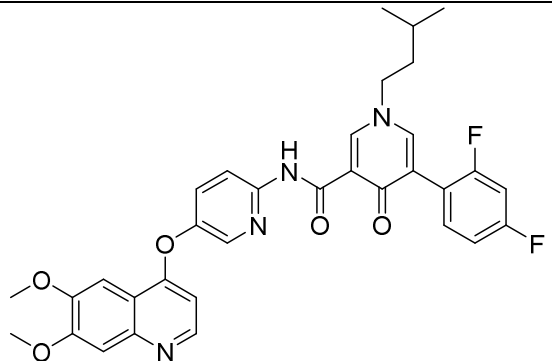
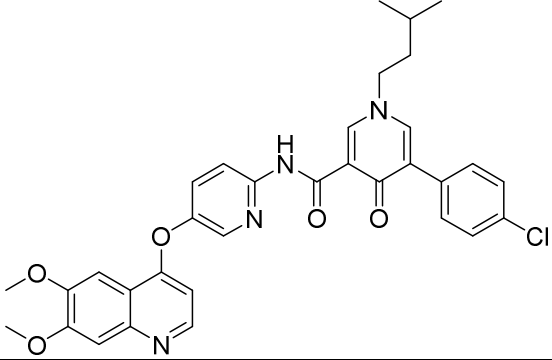
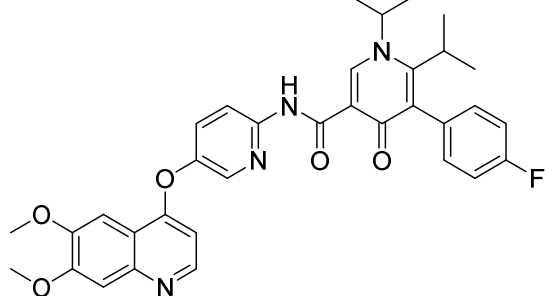
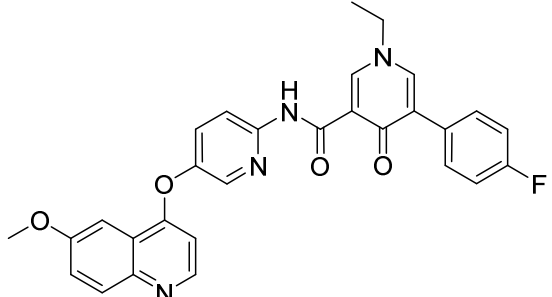
Ej. N.º	Estructura	Permeabilidad (*10-6cm/s)	Relación MDR1 Pe
14		10	125
15		2	135
16		4	2,0
17		<1	24

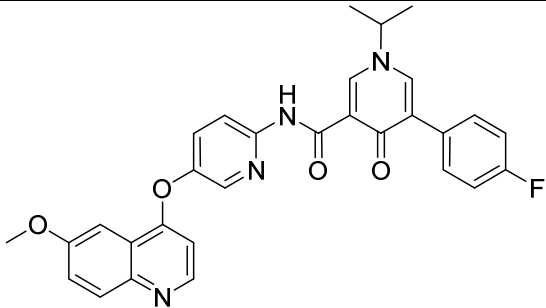
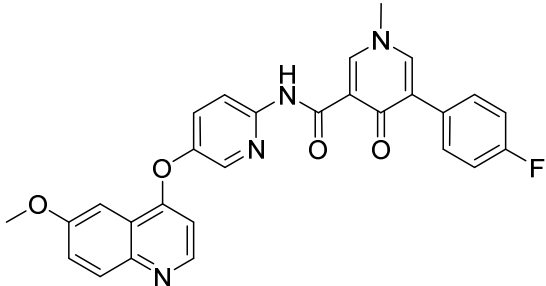
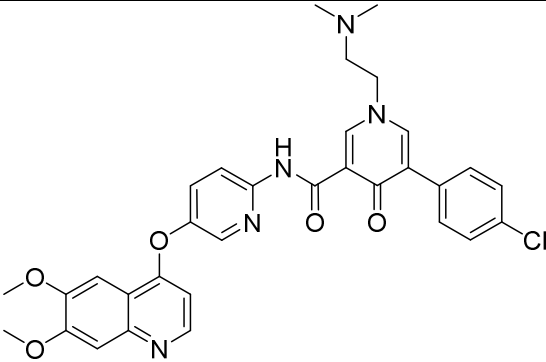
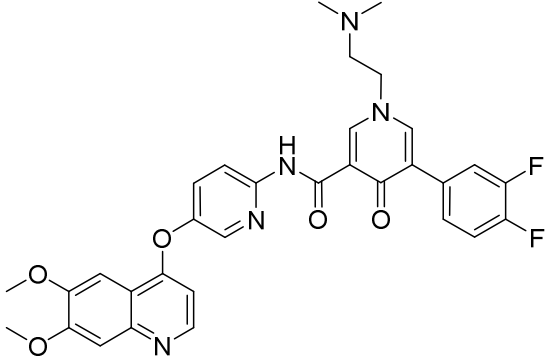
Ej. N.º	Estructura	Permeabilidad (*10-6cm/s)	Relación MDR1 Pe
18		11	2,1
19		11	2,8
20		9	3,6
21		1,2	1,3
22		2	80

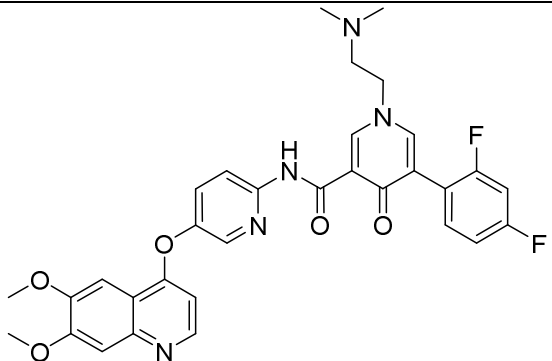
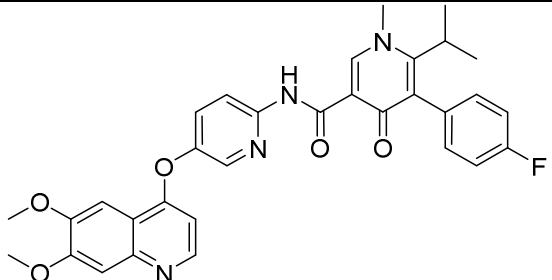
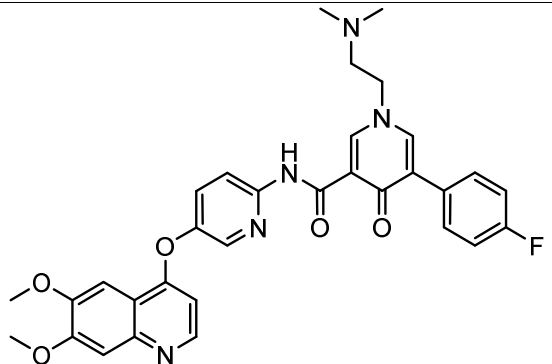
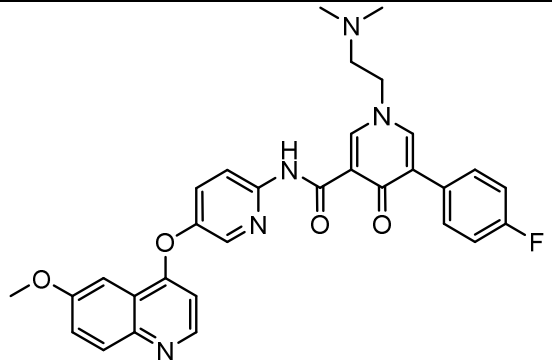
Ej. N.º	Estructura	Permeabilidad (*10-6cm/s)	Relación MDR1 Pe
23		6	105
24		9,5	210
25		6,4	136
26		3	44

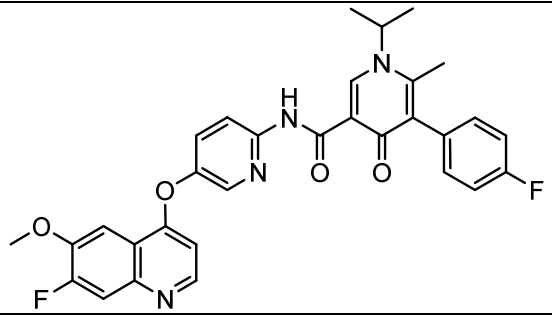
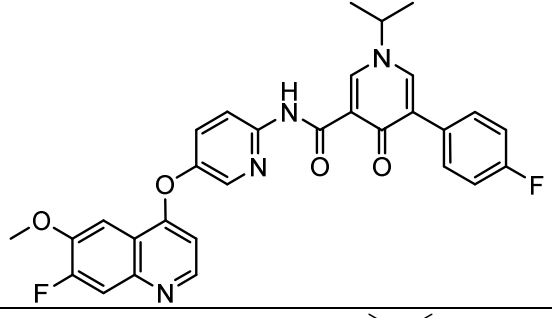
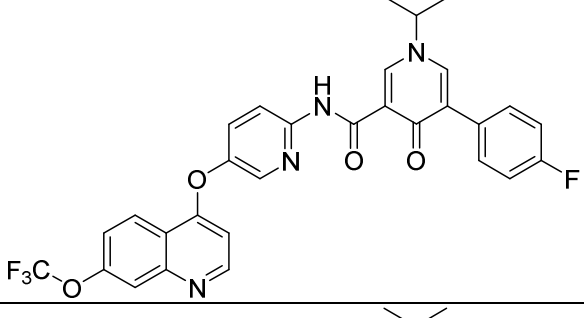
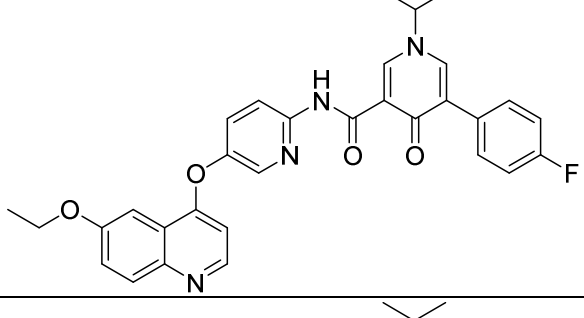
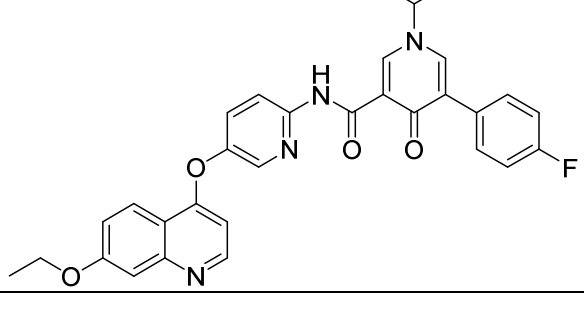
Ej. N.º	Estructura	Permeabilidad (*10-6cm/s)	Relación MDR1 Pe
27		16	5,5
28		15	2,8
29		10	3,6
30		7	3,1
31		11	2,0

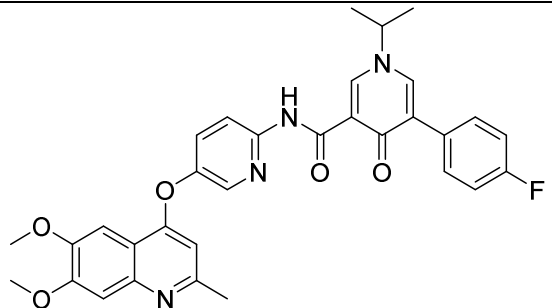
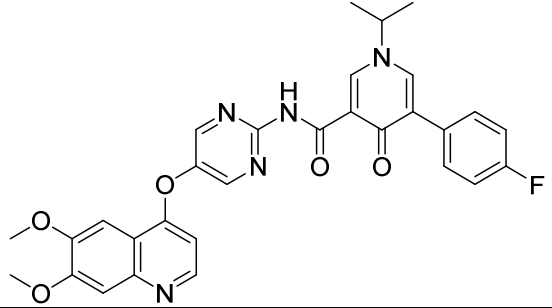
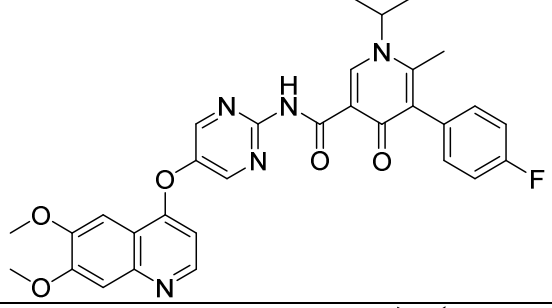
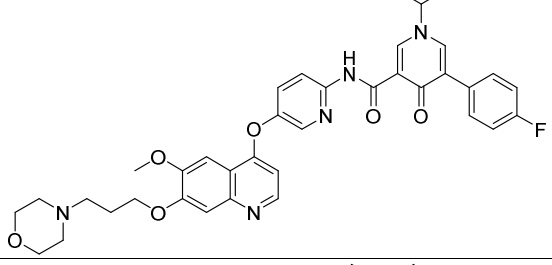
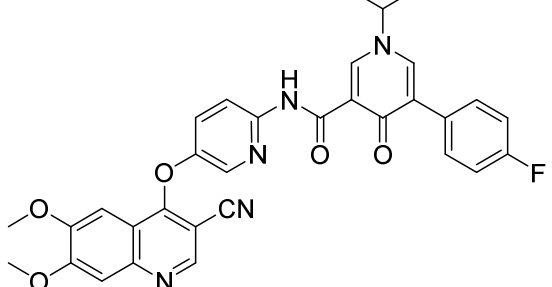
Ej. N.º	Estructura	Permeabilidad (*10-6cm/s)	Relación MDR1 Pe
32		14	7,1
33		10	2,0
34		<1	5,3
35		<1	3,5

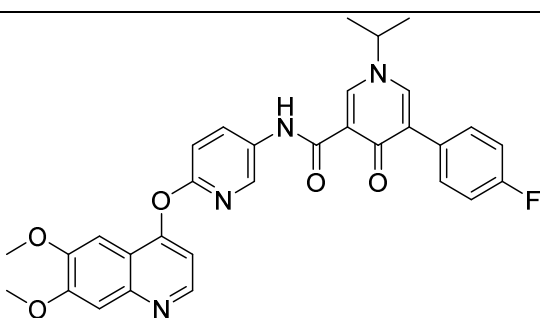
Ej. N.º	Estructura	Permeabilidad (*10-6cm/s)	Relación MDR1 Pe
36		1	4,3
37		<1	13
38		25	--
39		7	0,9

Ej. N.º	Estructura	Permeabilidad (*10-6cm/s)	Relación MDR1 Pe
40		--	--
41		7	2,5
42		--	12
43		--	13

Ej. N.º	Estructura	Permeabilidad (*10-6cm/s)	Relación MDR1 Pe
44		2	11
45		5	16
46		2	13
47		--	9,3

Ej. N.º	Estructura	Permeabilidad (*10-6cm/s)	Relación MDR1 Pe
48		15	1,6
49		4	0,99
50		<1	4,7
51		3	2,0
52		2	1,8

Ej. N.º	Estructura	Permeabilidad (*10-6cm/s)	Relación MDR1 Pe
53		5	3,4
54		12	114
55		8	144
56		<1	20
57		15	2,5

Ej. N.º	Estructura	Permeabilidad (*10-6cm/s)	Relación MDR1 Pe
58		10	3

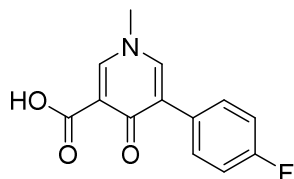
N/A = no disponible

Ejemplos de síntesis

[001122] Síntesis de intermediarios sintéticos

[001123] Preparación 1

[001124] Ácido 5-(4-fluorofenil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



[001125]

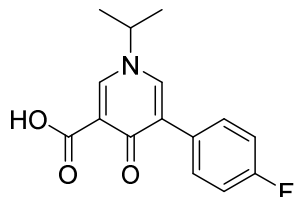
[001126] Etapa A: Metil 5-bromo-4-hidroxicotinato (100 mg, 0,431 mmol) y Cs₂CO₃ (211 mg, 0,646 mmol) se diluyeron con DMF (2 ml), se colocaron en nitrógeno y se calentaron hasta 75 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó MeI (40,4 µl, 0,646 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM/IPA (3:1) 4 veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice (1-10 % de metanol en DCM con 1 % de NH₄OH) para obtener metil 5-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato (92 mg, 0,374 mmol, 86,8 % de rendimiento).

[001127] Etapa B: Metil 5-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato (92 mg, 0,37 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (105 mg, 0,75 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (22 mg, 0,019 mmol) se combinaron y diluyeron con dioxano (1 ml), y luego se agregó Na₂CO₃ (561 µl, 1,1 mmol, 2,0 M). La mezcla de reacción se purgó con argón, se selló y se calentó hasta 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua, y el pH se ajustó a 2 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo 3 veces con DCM/IPA (3:1). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se trituró con dietil éter

para obtener ácido 5-(4-fluorofenil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico.

[001128] Preparación 2

[001129] Ácido 5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



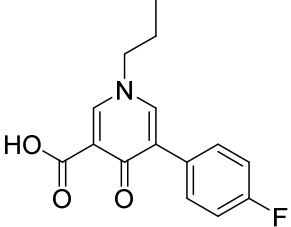
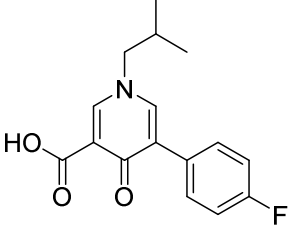
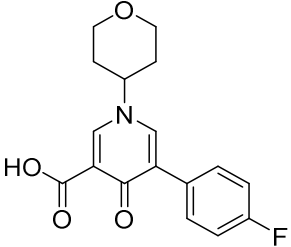
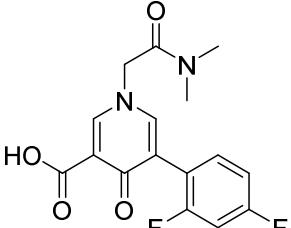
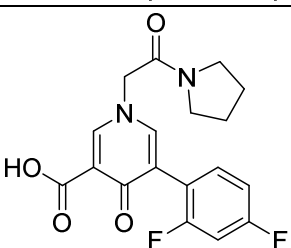
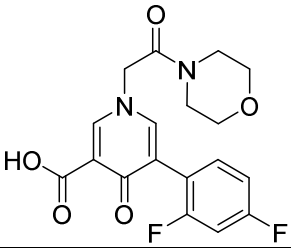
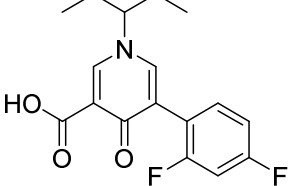
[001130]

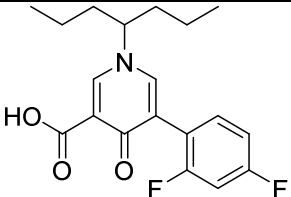
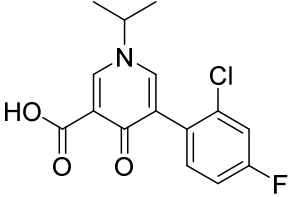
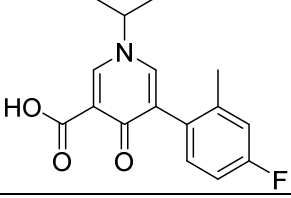
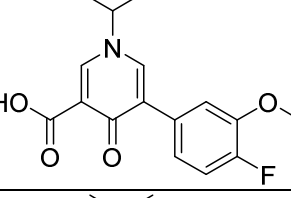
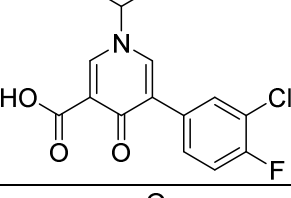
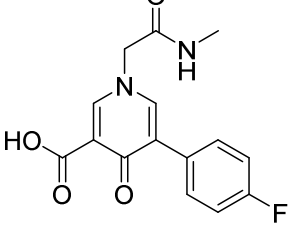
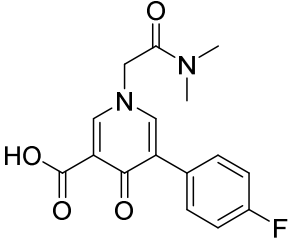
[001131] Etapa A: Metil 5-bromo-4-hidroxinicotinato (1,13 g, 4,87 mmol) y Cs_2CO_3 (1,90 g, 5,84 mmol) se diluyeron con DMF (20 ml), se colocaron en nitrógeno y se calentaron hasta 75 °C durante 10 minutos. La reacción se enfrió, y se agregó 2-bromopropano (0,686 ml, 7,30 mmol). La reacción se calentó hasta 55 °C y se agitó durante 12 h. La reacción se enfrió y diluyó con agua. El material se extrajo con DCM/IPA (3/1) 3 veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice (20-80 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener metil 5-bromo-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato (1,1 g, 4,01 mmol, 82,4 % de rendimiento).

[001132] Etapa B: Metil 5-bromo-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato (3,5 g, 12,8 mmol) se disolvió en dioxano (65 ml), y se agregaron ácido (4-fluorofenil)borónico (2,32 g, 16,6 mmol) y Na_2CO_3 2 M (12,8 ml, 25,5 mmol), y se hizo burbujear nitrógeno durante 5 min. Se agregó $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,738 g, 0,638 mmol), y la reacción se calentó hasta 90 °C durante la noche. La reacción se enfrió y se vertió en NaOH 1 N (50 ml). Se agregaron 50 ml de EtOAc, se agitaron durante 5 min, y las fases se separaron. La capa orgánica se extrajo nuevamente con NaOH 1 N (50 ml). Las capas acuosas se combinaron y acidificaron con HCl concentrado hasta pH 1. Se extrajeron con EtOAc (x2), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice (100 % de EtOAc) para obtener ácido 5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (2,54 g, 9,23 mmol, 72,3 % de rendimiento) como una espuma blanca.

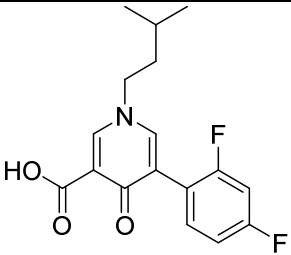
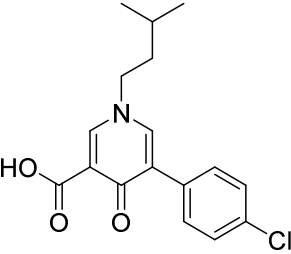
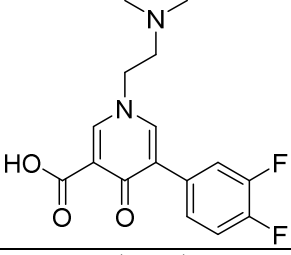
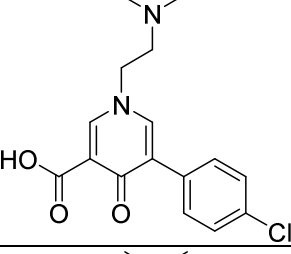
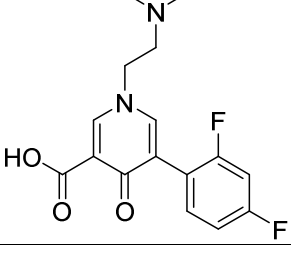
[001133] De acuerdo con el procedimiento en la Preparación 1, también se prepararon los siguientes intermediarios sintéticos:

Preparación	Estructura	Nombre
3		Ácido 1-etil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
4		Ácido 5-(2,4-difluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
5		Ácido 5-(3,4-difluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
6		Ácido 5-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
7		Ácido 5-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
8		Ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
9		Ácido 5-(4-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

10		Ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-propil-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
11		Ácido 5-(4-fluorofenil)-1-isobutil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
12		Ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
13		Ácido 5-(2,4-difluorofenil)-1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
14		Ácido 5-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-1-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
15		Ácido 5-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
16		Ácido 5-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-1-(pentan-3-il)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

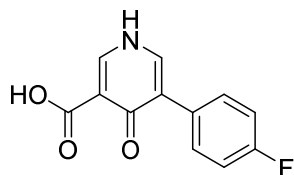
17		Ácido 5-(2,4-difluorofenil)-1-(heptan-4-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
18		Ácido 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
19		Ácido 5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
20		Ácido 5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
21		Ácido 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
22		Ácido 5-(4-fluorofenil)-1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
23		Ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

24		Ácido 5-(3,4-difluorofenil)-1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
25		Ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
26		Ácido 1-isopropil-5-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
27		Ácido 5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
28		Ácido 5-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
29		Ácido 5-(4-fluorofenil)-1-isopentil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
30		Ácido 5-(3,4-difluorofenil)-1-isopentil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

31		Ácido 5-(2,4-difluorofenil)-1-isopentil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
32		Ácido 5-(4-clorofenil)-1-isopentil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
33		Ácido 5-(3,4-difluorofenil)-1-(2-(dimetilamino)etil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
34		Ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2-(dimetilamino)etil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
35		Ácido 5-(2,4-difluorofenil)-1-(2-(dimetilamino)etil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

[001134] Preparación 36

[001135] Ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



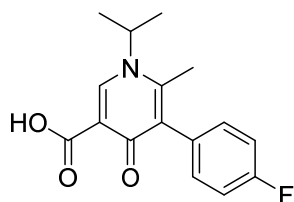
[001136]

[001137] Metil 5-bromo-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato (200 mg, 0,862

mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (193 mg, 1,38 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (29,9 mg, 0,0259 mmol) se diluyeron con dioxano (2 ml), y luego se agregó Na_2CO_3 2,0 M (1077 μl , 2,15 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón, se selló y se calentó hasta 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con DCM y agua. El pH del agua se ajustó con HCl 1 N hasta un pH de 2. Las capas se separaron, y la capa de agua se extrajo nuevamente con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para obtener ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (150 mg, 0,643 mmol, 74,6 % de rendimiento).

[001138] Preparación 37

[001139] Ácido 5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



[001140]

[001141] Etapa A: A una solución de 4-hidroxi-6-metil-2-pirona (2,0 g, 15,9 mmol) en tolueno (5,29 ml, 15,9 mmol) se agregó 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (2,31 ml, 17,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. La mezcla de reacción se concentró, se agregó tolueno y la mezcla de reacción se concentró para obtener 3-((dimetilamino)metilen)-6-metil-2H-piran-2,4(3H)-diona cruda (3,06 g, 16,9 mmol, 106 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

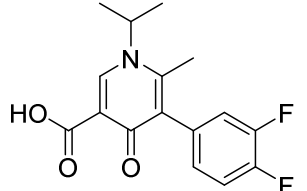
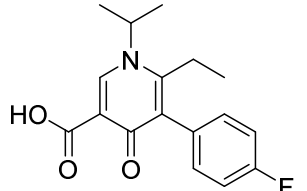
[001142] Etapa B: A una solución de 3-((dimetilamino)metilen)-6-metil-2H-piran-2,4(3H)-diona (3,06 g, 16,9 mmol) en EtOH (16,9 ml, 16,9 mmol) se agregó ter-butóxido de sodio (2,43 g, 25,3 mmol) y luego propan-2-amina (2,07 ml, 25,3 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 18 horas y luego se concentró. El residuo se dividió en agua (50 ml) y DCM (50 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 25 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 2 con HCl 2 M, y la fase orgánica se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaOH 1 N (25 ml) y salmuera (10 ml), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para obtener ácido 1-isopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico crudo (1,08 g, 5,53 mmol, 32,8 % de rendimiento) como un sólido rojo.

[001143] Etapa C: A una solución de ácido 1-isopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (1,08 g, 5,53 mmol) en DCE (27,7 ml, 5,53 mmol) se agregó N-bromosuccinimida (1,48 g, 8,30 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante la

noche. La reacción no se completó, por ende, se agregaron 1,5 eq. más de NBS, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se agregaron DCM (50 ml) y NaOH 1 N (25 ml), y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se extrajo con NaOH 1 N (2 x 15 ml), y luego las capas acuosas se combinaron y se extrajeron con DCM (25 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 2 N hasta un pH 2, y la fase orgánica se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido resultante se purificó en gel de sílice (1-10 % de MeOH en DCM) para obtener ácido 5-bromo-1-isopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (0,250 g, 0,912 mmol, 16,5 % de rendimiento) como un sólido levemente rojo.

[001144] Etapas D: Ácido 5-bromo-1-isopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (75 mg, 0,27 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (77 mg, 0,55 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0,014 mmol) se diluyeron con 1,4-dioxano (1368 µl, 0,27 mmol), y luego se agregó Na₂CO₃ 2,0 M (410 µl, 0,82 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón, se selló y se calentó hasta 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dividió en DCM y agua. El pH de la fase acuosa se ajustó con NaOH 1 N hasta un pH de 12. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo nuevamente con DCM (2 x 15 ml). Se agregó EtOAc a la fase acuosa, y luego el pH se ajustó con HCl 1 N hasta un pH de 2 (un sólido blanco se precipitó de la fase acuosa). Las capas se separaron, y la capa orgánica se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener ácido 5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico crudo (0,063 g, 0,19 mmol, 70 % de rendimiento).

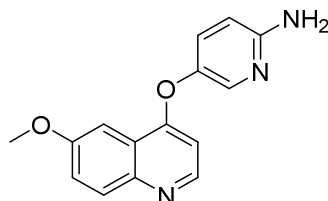
[001145] De acuerdo con el procedimiento en la Preparación 37, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

Preparación	Estructura	Nombre
38		Ácido 5-(3,4-difluorofenil)-1-isopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
39		Ácido 6-etil-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

40		Ácido 5-(4-fluorofenil)-1,6-diisopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
41		Ácido 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

[001146] Preparación 42

[001147] 5-((6-metoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-amina



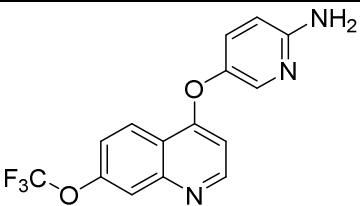
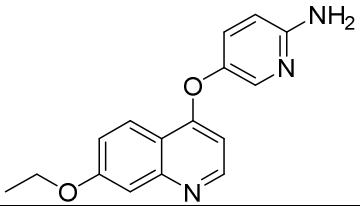
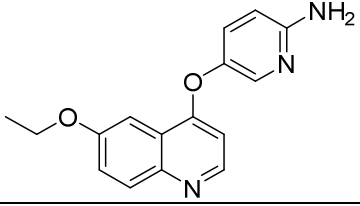
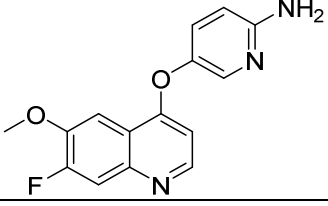
[001148]

[001149] Etapa A: 4-cloro-6-metoxiquinolona (150 mg, 0,775 mmol) se diluyó con clorobenceno, y luego se agregaron 2-bromo-5-hidroxipiridina (148 mg, 0,852 mmol) y DMAP (9,46 mg, 0,0775 mmol). La mezcla de reacción se colocó en nitrógeno y se calentó hasta 110 °C. Después de agitar durante 12 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego se diluyó con acetato de etilo y agua. Algo de material precipitó de la solución y se retiró mediante filtración. La capa orgánica se aisló, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. Los sólidos que precipitaron de la solución y el material de la capa orgánica concentrada se combinaron y se purificaron en gel de sílice (2-8 % de metanol/DCM) para obtener 4-((6-bromopiridin-3-il)oxi)-6-metoxiquinolona (150 mg, 0,453 mmol, 58,5 % de rendimiento).

[001150] Etapa B: 4-((6-bromopiridin-3-il)oxi)-6-metoxiquinolona (150 mg, 0,453 mmol) se diluyó con THF (2 ml), y luego se agregó tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) aducto de cloroformo (23,4 mg, 0,0226 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (15,9 mg, 0,0453 mmol) y LiHMDS 1 M en THF (1132 µl, 1,13 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón, se selló y se calentó hasta 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se vertió en agua, se extrajo 2 veces con DCM, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (1-10 % metanol/DCM) para obtener 5-((6-metoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-amina (90 mg, 0,337 mmol, 74,3 % de

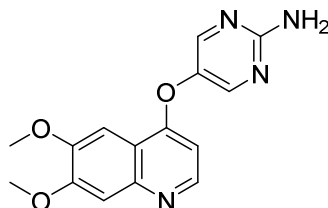
rendimiento).

[001151] De acuerdo con el procedimiento en la Preparación 42, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

Preparación	Estructura	Nombre
43		4-((6-bromopiridin-3-il)oxi)-7-(trifluorometoxi)quinolina
44		5-((7-etoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-amina
45		5-((6-etoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-amina
46		5-((7-fluoro-6-metoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-amina

[001152] Preparación 47

[001153] 5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidin-2-amina



[001154]

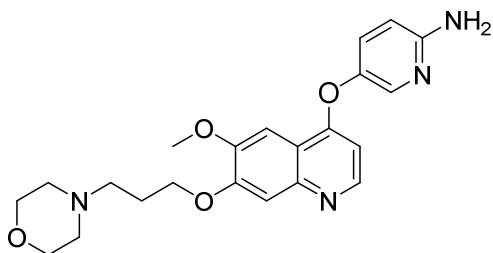
[001155] Etapa A: Una mezcla de 4-cloro-6,7-dimetoxiquinolina (0,250 g, 1,12 mmol), 1,3-bis(1,1-dimetiletil) éster del ácido 2-(5-hidroxi-2-pirimidinil)imidodicarbónico (0,383 g, 1,23 mmol) y DMAP (0,0068 g, 0,056 mmol) se suspendió en clorobenceno (2,8 ml, 1,12 mmol), y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (25 ml) y DCM (25 ml) y luego se filtró. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se

extrajo con DCM (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener ácido imidodicarbónico,2-[5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-2-pirimidinil]-1,3-bis(1,1-dimetiletil)éster (0,557 g, 1,12 mmol, 100,0 % de rendimiento).

[001156] Etapa B: Ácido imidodicarbónico,2-[5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-2-pirimidinil]-1,3-bis(1,1-dimetiletil)éster (557 mg, 1,12 mmol) se disolvió en DCM (2,8 ml), se agregó TFA (2,8 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró y se dividió en EtOAc y NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó en gel de sílice para obtener 5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidin-2-amina (130 mg, 39 % de rendimiento).

[001157] Preparación 48

[001158] 5-((6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinolin-4-il)oxi)piridin-2-amina



[001159]

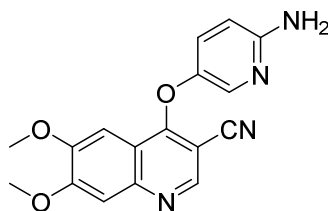
[001160] Etapa A: A una mezcla de 4-(3-((4-cloro-6-metoxiquinolin-7-il)oxi)propil)morfolina (0,509 g, 1,50 mmol), 2-bromo-5-hidroxipiridina (0,288 g, 1,65 mmol) y DMAP (0,00918 g, 0,0751 mmol) se agregó clorobenceno (3,7 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 4-(3-((4-((6-bromopiridin-3-il)oxi)-6-metoxiquinolin-7-il)oxi)propil)morfolina cruda (0,350 g, 0,738 mmol, 49,1 % de rendimiento) como un aceite levemente amarillo.

[001161] Etapa B: A una solución de 4-(3-((4-((6-bromopiridin-3-il)oxi)-6-metoxiquinolin-7-il)oxi)propil)morfolina (0,300 g, 0,632 mmol) en THF (1,2 ml) se agregó LHMDS 1 M (1,90 ml, 1,90 mmol) en THF, y luego tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,0290 g, 0,0316 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (0,0222 g, 0,0632 mmol) en una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con HCl 2 M (2 ml) y se agitó durante 1 hora. Na₂CO₃ sólido se agregó lentamente para ajustar el pH a >8. La mezcla se filtró y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron, y el

residuo se purificó en gel de sílice (1-10 % MeOH en DCM) para obtener 5-((6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinolin-4-il)oxi)piridin-2-amina (0,106 g, 0,258 mmol, 40,8 % de rendimiento).

[001162] Preparación 49

[001163] 4-((6-aminopiridin-3-il)oxi)-6,7-dimetoxiquinolin-3-carbonitrilo



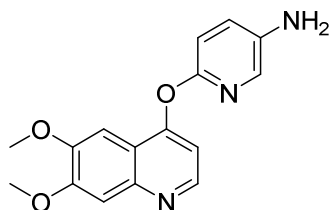
[001164]

[001165] Etapa A: A una mezcla de 4-cloro-6,7-dimetoxiquinolin-3-carbonitrilo (0,500 g, 2,01 mmol), 2-bromo-5-hidroxipiridina (0,385 g, 2,21 mmol) y DMAP (0,0123 g, 0,101 mmol) se agregó clorobenceno (4,0 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, y se agregaron 50 ml de agua fría. La mezcla de reacción se filtró, y los sólidos aislados se suspendieron en agua (50 ml), y el pH se ajustó a 12 con NaOH 1 N. La mezcla se agitó a [omisión en texto fuente] durante 15 min, se filtró y se secó para obtener 4-((6-bromopiridin-3-il)oxi)-6,7-dimetoxiquinolin-3-carbonitrilo (0,130 g, 0,337 mmol, 16,7 % de rendimiento).

[001166] Etapa B: Una mezcla de 4-((6-bromopiridin-3-il)oxi)-6,7-dimetoxiquinolin-3-carbonitrilo (0,088 g, 0,23 mmol), ter-butil carbamato (0,080 g, 0,68 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,021 g, 0,023 mmol), XPHOS (0,022 g, 0,046 mmol) y Cs₂CO₃ (0,15 g, 0,46 mmol) en dioxano (1,1 ml) se calentó hasta 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, y los sólidos se lavaron con DCM (50 ml). El filtrado combinado se redujo al vacío, y el aceite resultante se suspendió en 5 ml de DCM. Se agregó TFA (5 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se redujo al vacío y luego se suspendió en 25 ml de DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado (3 x 50 ml), salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (1-10 % de MeOH en DCM) para obtener 4-((6-aminopiridin-3-il)oxi)-6,7-dimetoxiquinolin-3-carbonitrilo (0,032 g, 0,099 mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[001167] Preparación 50

[001168] 6-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-3-amina



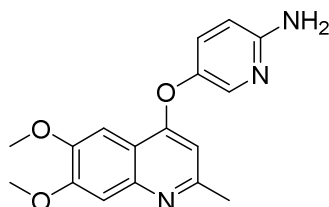
[001169]

[001170] Etapa A: 2-cloro-5-nitropiridina (680 mg, 4,29 mmol), 6,7-dimetoxiquinolin-4-ol (800 mg, 3,90 mmol) y Cs_2CO_3 (1397 mg, 4,29 mmol) se diluyeron con ACN (10 ml). La reacción se colocó en nitrógeno y se agitó durante 14 horas. La reacción se filtró y se enjuagó con un mínimo de acetonitrilo. El filtrado se concentró y el residuo se purificó en gel de sílice (30-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 6,7-dimetoxi-4-((5-nitropiridin-2-il)oxi)quinolina (300 mg, 0,917 mmol, 23,5 % de rendimiento).

[001171] Etapa B: 6,7-dimetoxi-4-((5-nitropiridin-2-il)oxi)quinolina (46 mg, 0,14 mmol) se diluyó con THF (1 ml) y luego se agregó zinc (46 mg, 0,70 mmol). Se agregó cloruro de amonio saturado (500 μl), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y carbonato de sodio saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó en MgSO_4 , se filtró y se concentró para obtener 6-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-3-amina (30 mg, 0,10 mmol, 72 % de rendimiento).

[001172] **Preparación 51**

[001173] 5-((6,7-dimetoxi-2-metilquinolin-4-il)oxi)piridin-2-amina



[001174]

[001175] Etapa A: Una mezcla de 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinolina (0,500 g, 1,94 mmol), ácido metilborónico (0,116 g, 1,94 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,112 g, 0,0969 mmol) se diluyó con dioxano (9,7 ml), y luego se agregó Na_2CO_3 2 M (2,91 ml, 5,81 mmol). El recipiente se selló, y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante la noche. Se agregó ácido metilborónico adicional (1 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó durante una segunda noche a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se agregó a agua fría (50 ml). El sólido resultante se suspendió en DCM (50 ml), se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó en gel de sílice (0-100 % de EtOAc en hexanos) para obtener 4-cloro-6,7-dimetoxi-2-metilquinolina (0,178 g, 0,749 mmol, 38,7 % de rendimiento).

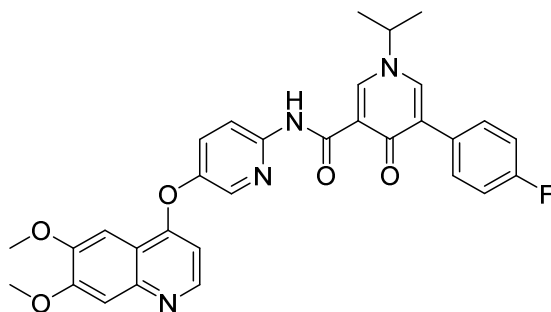
[001176] Etapa B: Una mezcla de 4-cloro-6,7-dimetoxi-2-metilquinolina (0,144 g, 0,606 mmol), 2-bromo-5-hidroxipiridina (0,116 g, 0,666 mmol) y DMAP (0,00370 g, 0,0303 mmol) en clorobenceno (1,2 ml) se calentó hasta 110 °C durante la noche. La mezcla se enfrió y se dividió en agua (50 ml) y DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 4-((6-bromopiridin-3-il)oxi)-6,7-dimetoxi-2-metilquinolina cruda (0,220 g, 0,586 mmol, 96,8 % de rendimiento).

[001177] Etapa C: A una solución de 4-((6-bromopiridin-3-il)oxi)-6,7-dimetoxi-2-metilquinolina (0,220 g, 0,586 mmol) en THF (1,2 ml) se agregó LHMDS 1 M (1,76 ml, 1,76 mmol) en THF, y luego tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,0268 g, 0,0293 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (0,0205 g, 0,0586 mmol) en Ar. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó HCl 2 M (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición lenta de Na₂CO₃ sólido y luego se filtró. El filtrado se lavó con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó en gel de sílice (1-10 % de MeOH en DCM) para obtener 5-((6,7-dimetoxi-2-metilquinolin-4-il)oxi)piridin-2-amina (0,102 g, 0,328 mmol, 55,9 % de rendimiento).

[001178] Preparación de ejemplos de síntesis

[001179] Ejemplo 1

[001180] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



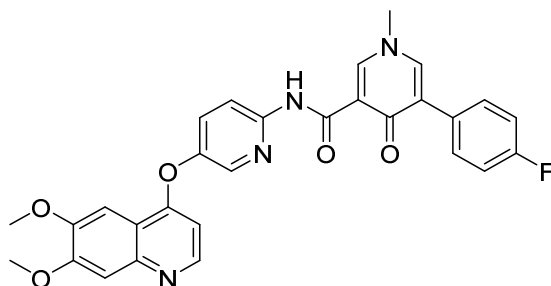
[001181]

[001182] Ácido 5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (Preparación 2; 25 mg, 0,092 mmol), HATU (45 mg, 0,12 mmol) y 5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinamina (APAC Pharmaceutical, Cat. N.º 663886; 25 mg, 0,084 mmol) se diluyeron con DMF (500 µl) y luego se agregó DIEA (44 µl, 0,25 mmol). Después de agitar durante 12 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron

con agua y salmuera, se secaron en MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice que se eluyó con 10 % de metanol/DCM (1 % de NH_4OH) para obtener N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (20 mg, 0,036 mmol, 43 % de rendimiento). Espectro de masa: $m/z = 555,2$ ($M+H$). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,33 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,31 (dd, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65-7,54 (m, 5H), 7,14 (m, 2H), 6,54 (d, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 1,62 (d, 6H).

[001183] Ejemplo 2

[001184] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

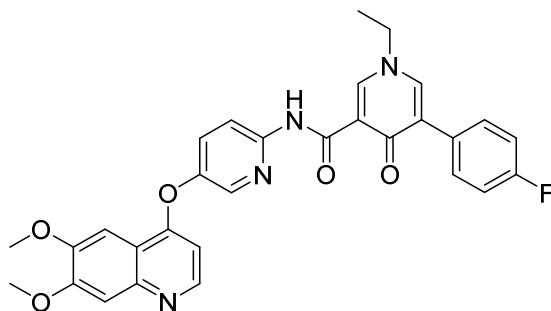


[001185]

[001186] 5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinamina (25 mg, 0,084 mmol), HATU (45 mg, 0,12 mmol) y ácido 5-(4-fluorofenil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (Preparación 1; 23 mg, 0,092 mmol) se combinaron y diluyeron con DMF (500 μl), y luego se agregó DIEA (44 μl , 0,25 mmol). Después de agitar durante 12 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, y luego se lavaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó en MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (10 % de metanol/DCM (1 % de NH_4OH)) para obtener N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (32 mg, 0,061 mmol, 72 % de rendimiento). Espectro de masa: $m/z = 527,2$ ($M+H$). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,23 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,30 (dd, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,49 (d, 1H), 4,06 (s, 6H), 3,90 (s, 3H).

[001187] Ejemplo 3

[001188] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-etil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

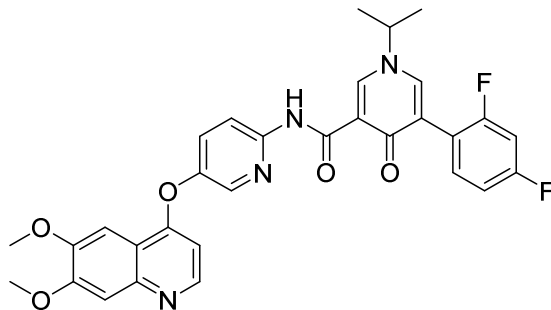


[001189]

[001190] 5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinamina (16 mg, 0,054 mmol), ácido 1-etil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (Preparación 3; 15 mg, 0,059 mmol) y HATU (29 mg, 0,075 mmol) se combinaron y diluyeron con DMF (500 μ l), y luego se agregó DIEA (28 μ l, 0,16 mmol). Después de agitar durante 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó en MgSO_4 , se filtró y se concentró. El material crudo resultante se purificó en gel de sílice (10 % de metanol/DCM (1 % de NH_4OH)) para obtener N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-etil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (16 mg, 0,030 mmol, 55 % de rendimiento). Espectro de masa: m/z = 541,2 (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,27 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,31 (dd, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 4,09 (q, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 1,60 (t, 3H).

[001191] **Ejemplo 4**

[001192] 5-(2,4-difluorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



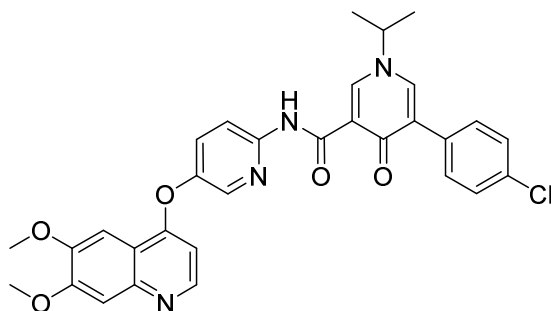
[001193]

[001194] Ácido 5-(2,4-difluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (Preparación 4; 27 mg, 0,092 mmol), HATU (45 mg, 0,12 mmol) y 5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinamina (25 mg, 0,084 mmol) se diluyeron con DMF (500 μ l), y luego se agregó DIEA (44 μ l, 0,25 mmol). Después de agitar durante 12 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El material crudo

resultante se purificó en gel de sílice (10 % de metanol/DCM (1 % de NH₄OH)) para obtener 5-(2,4-difluorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (22 mg, 0,038 mmol, 46 % de rendimiento). Espectro de masa: m/z = 573,2 (M+H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 13,18 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,30 (dd, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,01-6,90 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,06 (s, 6H), 1,61 (d, 6H).

[001195] De acuerdo con los procedimientos anteriores, también se sintetizaron los compuestos de los Ejemplos 5-53.

[001196] Ejemplo 5

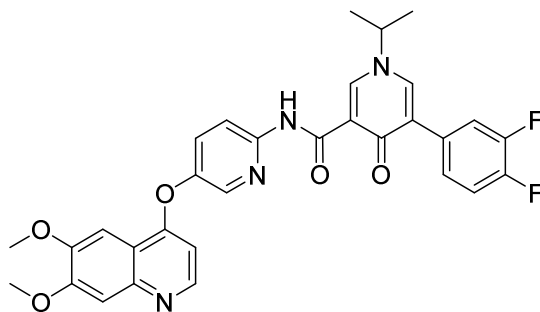


[001197]

[001198] 5-(4-clorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001199] Espectro de masa: m/z = 571,2 (M+H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 13,27 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 9,0, 0,6 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 2,9, 0,6 Hz, 1H), 7,62-7,53 (m, 5H), 7,46-7,40 (m, 3H), 6,48 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 1,62 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

[001200] Ejemplo 6

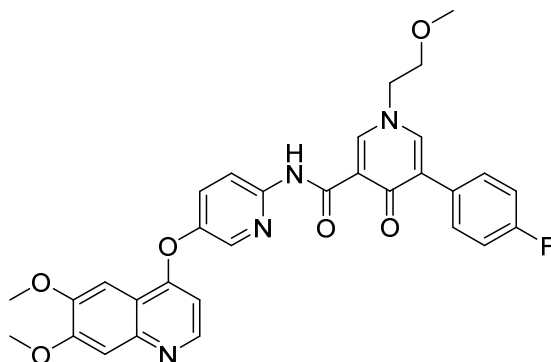


[001201]

[001202] 5-(3,4-difluorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001203] Espectro de masa: m/z = 573,2 (M+H). ¹H RMN (CDCl₃) δ 13,24 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 9,0, 0,6 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 2,9, 0,6 Hz, 1H), 7,62-7,54 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,49 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,06 (s, 6H), 1,62 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

[001204] Ejemplo 7

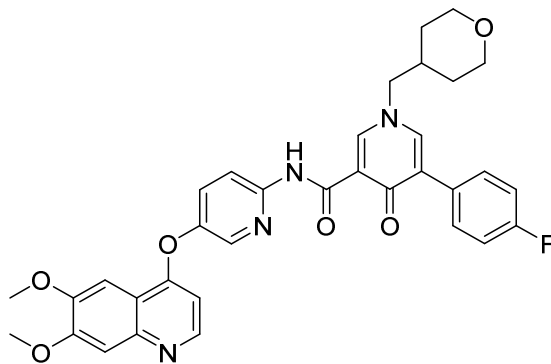


[001205]

[001206] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001207] Espectro de masa: $m/z = 571,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,26 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,66-7,53 (m, 5H), 7,43 (s, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,47 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,14 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,76 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 3,40 (s, 3H).

[001208] Ejemplo 8

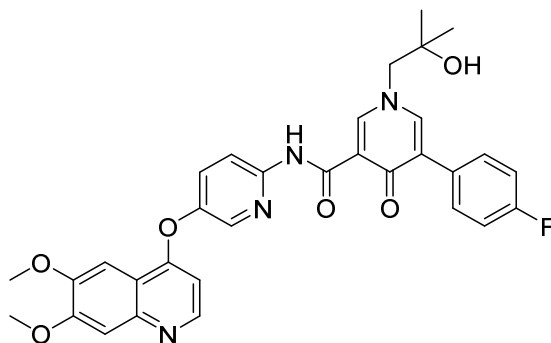


[001209]

[001210] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001211] Espectro de masa: $m/z = 611,3$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,21 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,48 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,47 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,06 (s, 6H), 4,03 (m, 2H), 3,88 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,40 (td, $J = 11,7, 2,0$ Hz, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,51-1,40 (m, 2H).

[001212] Ejemplo 9

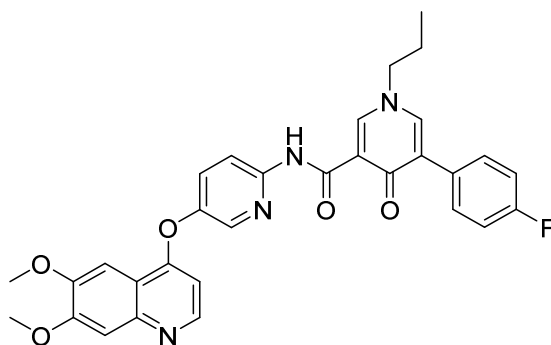


[001213]

[001214] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001215] Espectro de masa: $m/z = 585,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,27 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,48 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 1,37 (s, 6H).

[001216] **Ejemplo 10**

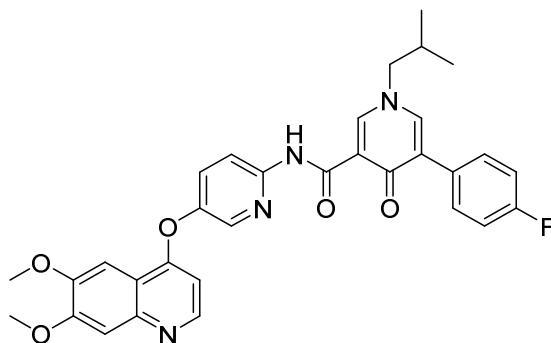


[001217]

[001218] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-propil-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001219] Espectro de masa: $m/z = 555,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) 13,26 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,47 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,98 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,97 (sextet, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

[001220] **Ejemplo 11**

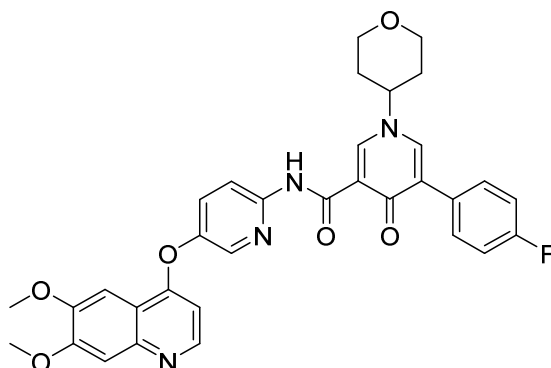


[001221]

[001222] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isobutil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001223] Espectro de masa: $m/z = 569,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,26 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,48 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,47 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,80 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,05 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

[001224] **Ejemplo 12**

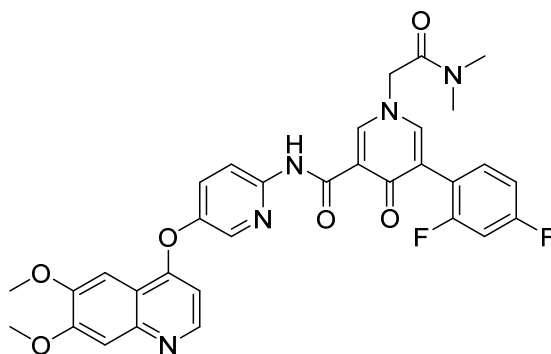


[001225]

[001226] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001227] Espectro de masa: $m/z = 597,2$ (M+H). ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 13,47 (s, 1H), 8,80 (m, 2H), 8,49 (m, 2H), 8,31 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 9,0, 2,9$ Hz, 1H), 7,80-7,74 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,99 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,06-4,00 (m, 8H), 3,45 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,01 (m, 2H).

[001228] **Ejemplo 13**

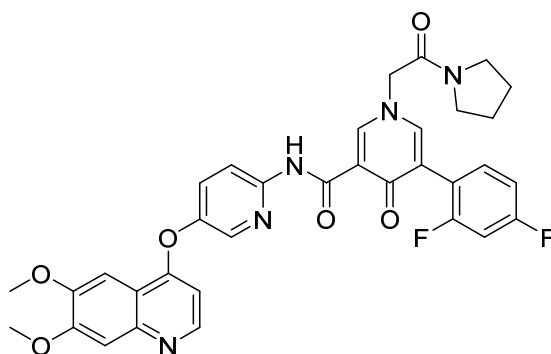


[001229]

[001230] 5-(2,4-difluorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001231] Espectro de masa: $m/z = 616,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,05 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,47 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,05 (s, 3H).

[001232] **Ejemplo 14**

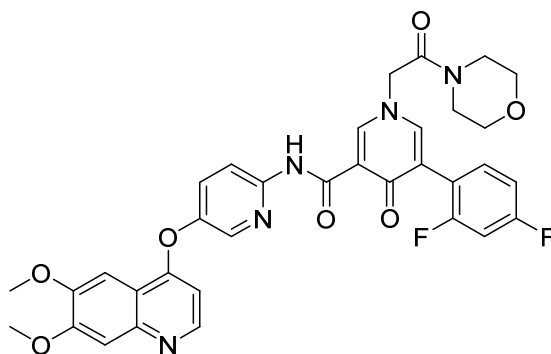


[001233]

[001234] 5-(2,4-difluorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-1-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001235] Espectro de masa: $m/z = 642,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,06 (s, 1H), 8,51 (m, 2H), 8,41 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,57 (dd, $J = 2,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,54 (dd, $J = 9,0, 2,9$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,47 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,56 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,50 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,95 (m, 2H).

[001236] **Ejemplo 15**

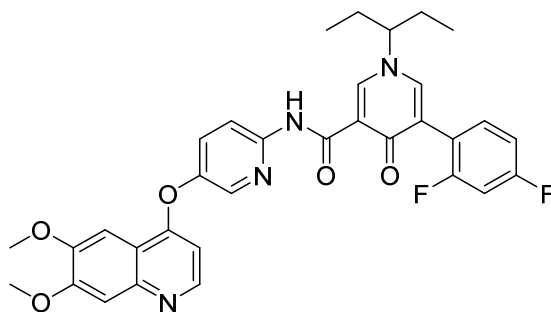


[001237]

[001238] 5-(2,4-difluorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001239] Espectro de masa: $m/z = 658,2$ ($M+H$). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 13,03 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,40 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,43 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,81-3,73 (m, 4H), 3,68 (m, 2H), 3,49 (m, 2H).

[001240] **Ejemplo 16**

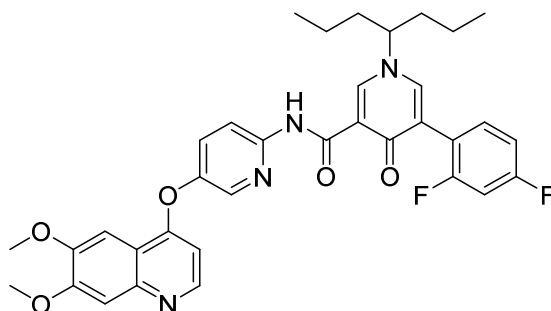


[001241]

[001242] 5-(2,4-difluorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-1-(pentan-3-il)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001243] Espectro de masa: $m/z = 601,2$ ($M+H$). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 13,21 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,30 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,72 (td, $J = 8,6, 6,7$ Hz, 1H), 7,59-7,53 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,01-6,90 (m, 2H), 6,48 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,06 (s, 6H), 3,70 (m, 1H), 2,01-1,79 (m, 4H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H).

[001244] **Ejemplo 17**

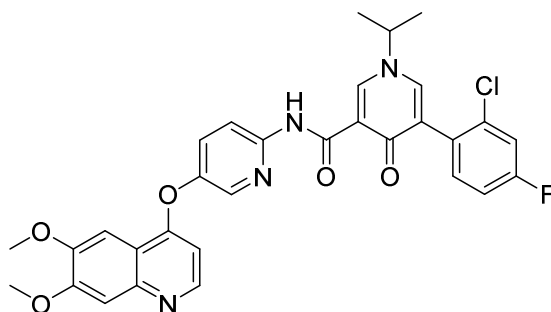


[001245]

[001246] 5-(2,4-difluorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-(heptan-4-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001247] Espectro de masa: $m/z = 629,3$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,21 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,30 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,75-7,64 (m, 2H), 7,59-7,52 (m, 3H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,01-6,89 (m, 2H), 6,48 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,06 (s, 6H), 3,88 (penteto, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,83 (q, $J = 7,6$ Hz, 4H), 1,39-1,25 (m, 4H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H).

[001248] **Ejemplo 18**

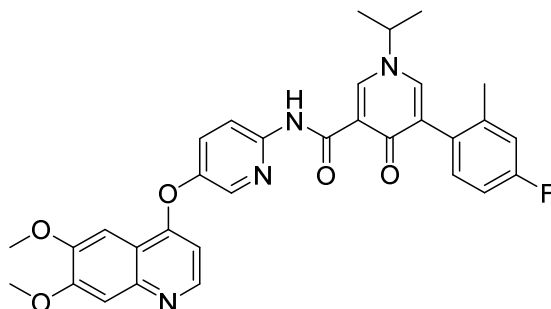


[001249]

[001250] 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001251] Espectro de masa: $m/z = 589,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,11 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,45 (dd, $J = 8,6, 6,3$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,46 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,05 (s, 6H), 1,61 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

[001252] **Ejemplo 19**

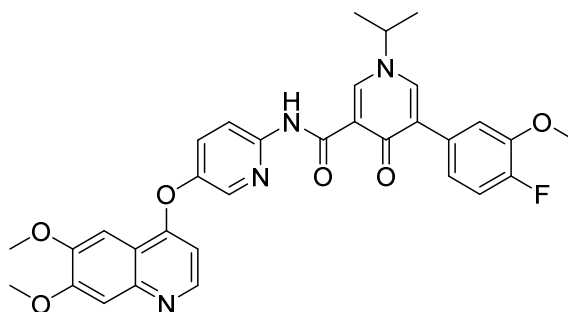


[001253]

[001254] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001255] Espectro de masa: $m/z = 569,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,21 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,42 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,4, 5,9$ Hz, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,46 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,61 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

[001256] **Ejemplo 20**

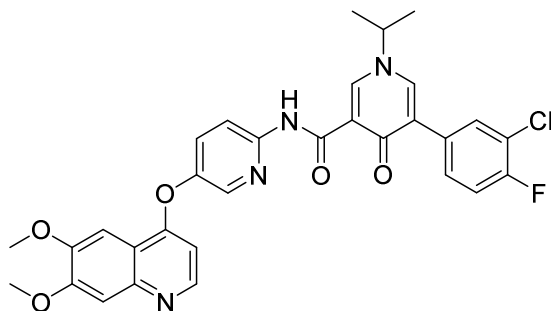


[001257]

[001258] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001259] Espectro de masa: $m/z = 585,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,28 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,45 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,60-7,54 (m, 3H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,14 (dd, $J = 11,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,48 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,06 (s, 6H), 3,96 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

[001260] **Ejemplo 21**

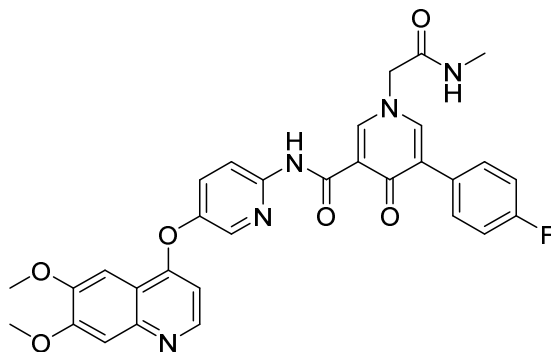


[001261]

[001262] 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001263] Espectro de masa: $m/z = 589,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,23 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 7,0, 2,2$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,58-7,51 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,22 (s, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

[001264] **Ejemplo 22**

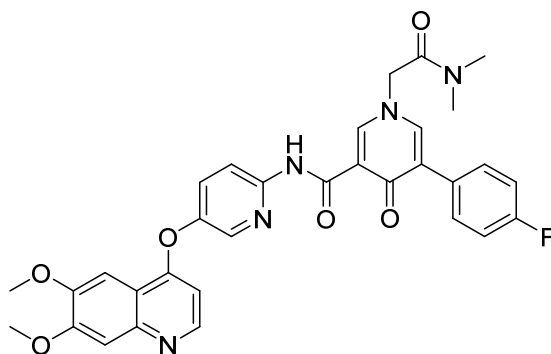


[001265]

[001266] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001267] Espectro de masa: $m/z = 584,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,13 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,60-7,50 (m, 5H), 7,42 (s, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,68 (br s, 1H), 6,46 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 2,81 (d, $J = 4,7$ Hz, 3H).

[001268] **Ejemplo 23**

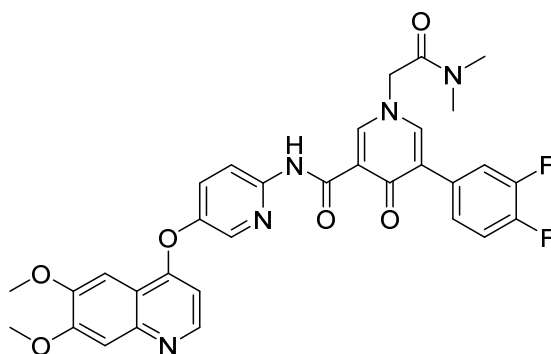


[001269]

[001270] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001271] Espectro de masa: $m/z = 598,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,17 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz 1H), 8,30 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,48 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,06 (s, 3H).

[001272] **Ejemplo 24**

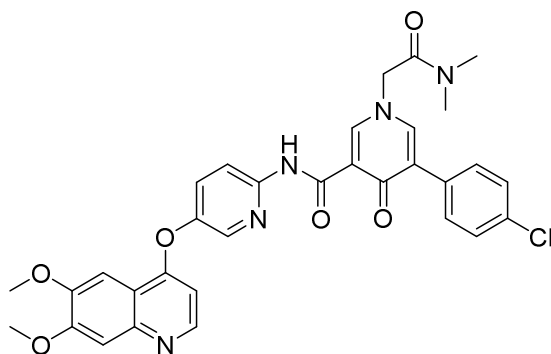


[001273]

[001274] 5-(3,4-difluorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001275] Espectro de masa: $m/z = 616,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,11 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz 1H), 8,31 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,61-7,52 (m, 3H), 7,48 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (dt, $J = 10,2, 8,4$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,06 (s, 3H).

[001276] **Ejemplo 25**

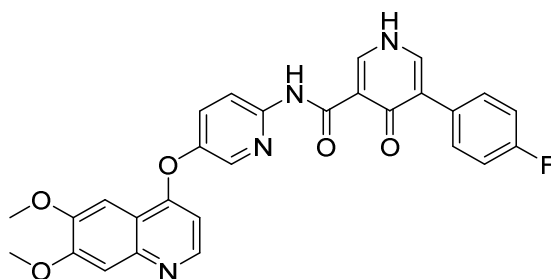


[001277]

[001278] 5-(4-clorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001279] Espectro de masa: $m/z = 614,1$ ($M+H$). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 13,15 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz 1H), 8,30 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 6,48 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,06 (s, 3H).

[001280] **Ejemplo 26**

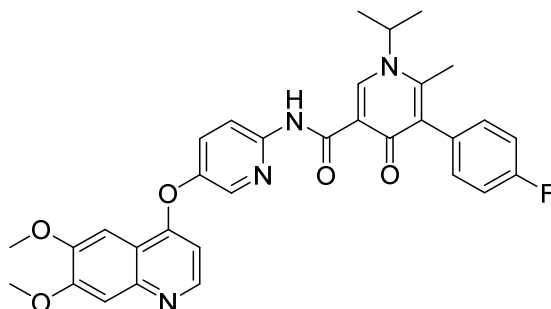


[001281]

[001282] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001283] Espectro de masa: $m/z = 513,2$ ($M+H$). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 8,62 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,65-7,53 (m, 6H), 7,43 (s, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,49 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,06 (s, 6H).

[001284] **Ejemplo 27**

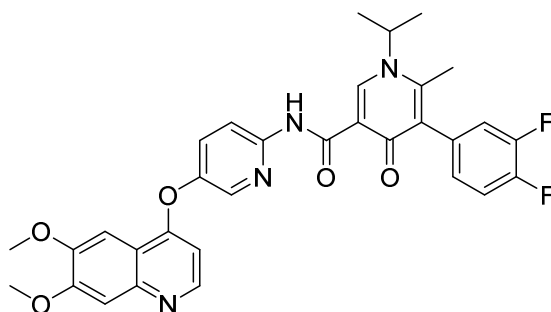


[001285]

[001286] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001287] Espectro de masa: $m/z = 569,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,20 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,53 (dd, $J = 9,0, 2,9$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,24-7,13 (m, 4H), 6,46 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,05 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,61 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

[001288] Ejemplo 28

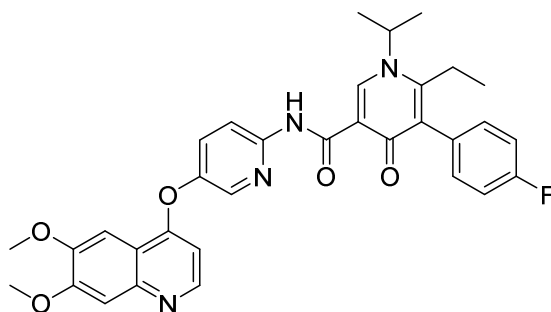


[001289]

[001290] 5-(3,4-difluorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-isopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001291] Espectro de masa: $m/z = 587,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,13 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,40 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,46 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,05 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,61 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

[001292] Ejemplo 29

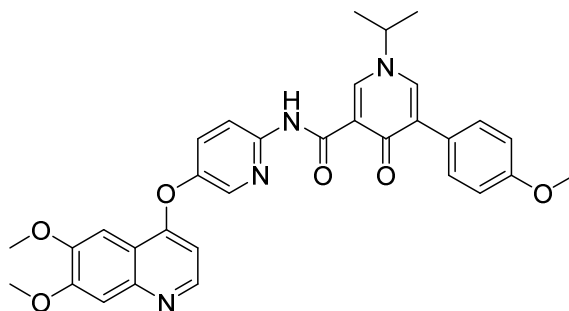


[001293]

[001294] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-6-etil-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001295] Espectro de masa: $m/z = 583,3$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,18 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,24-7,13 (m, 4H), 6,46 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,05 (s, 6H), 2,60 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,63 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 1,17 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

[001296] **Ejemplo 30**

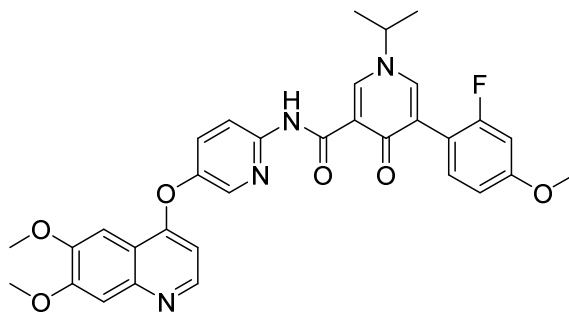


[001297]

[001298] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-isopropil-5-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001299] Espectro de masa: $m/z = 567,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,39 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,44 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,30 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,48 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 1,61 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H),

[001300] **Ejemplo 31**



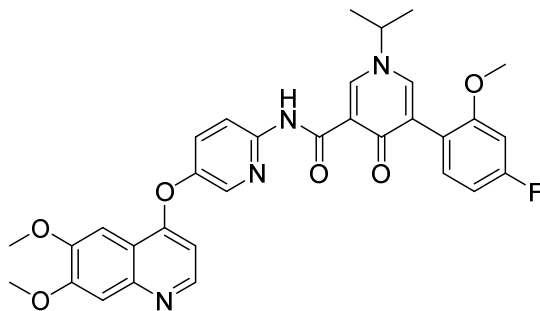
[001301]

[001302] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001303] Espectro de masa: $m/z = 585,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,27 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 2,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 6,79 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 12,1, 2,3$

Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 1,60 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H),

[001304] Ejemplo 32

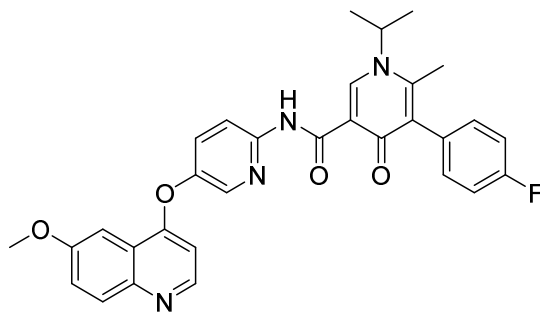


[001305]

[001306] N-(5-((6,7-dimethoxyquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001307] Espectro de masa: $m/z = 585,2$ ($M+H$). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 13,30 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 6,78-6,70 (m, 2H), 6,47 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,59 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

[001308] Ejemplo 33

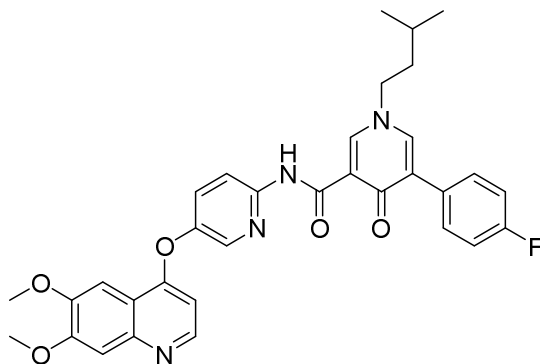


[001309]

[001310] 5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-N-(5-((6-metoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001311] Espectro de masa: $m/z = 539,2$ ($M+H$). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 13,21 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 9,0, 2,9$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 9,4, 2,9$ Hz, 1H), 7,24-7,13 (m, 4H), 6,54 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,61 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

[001312] Ejemplo 34

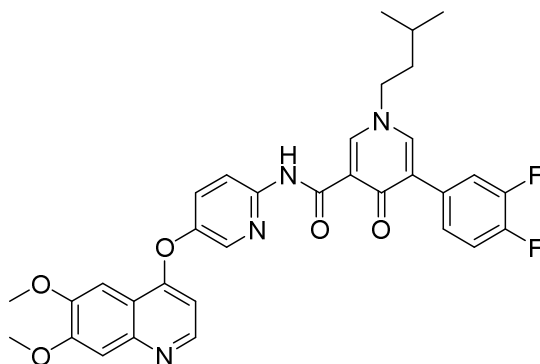


[001313]

[001314] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopentil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001315] Espectro de masa: $m/z = 583,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,26 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,30 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,47 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,06 (s, 6H), 4,01 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,02 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

[001316] **Ejemplo 35**

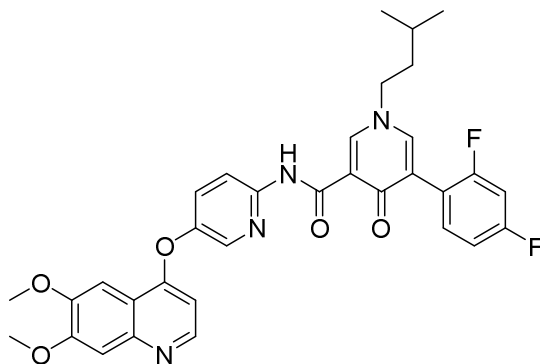


[001317]

[001318] 5-(3,4-difluorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-isopentil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001319] Espectro de masa: $m/z = 601,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,20 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,71-7,64 (m, 1H), 7,62-7,51 (m, 4H), 7,46 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,48 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,02 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,03 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

[001320] **Ejemplo 36**

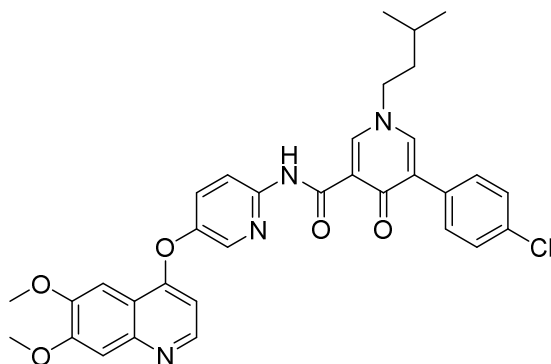


[001321]

[001322] 5-(2,4-difluorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-isopentil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001323] Espectro de masa: $m/z = 601,2$ ($M+H$). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 13,14 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,67 (td, $J = 8,6, 6,7$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 2,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,47 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,06 (s, 6H), 4,01 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,02 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

[001324] **Ejemplo 37**

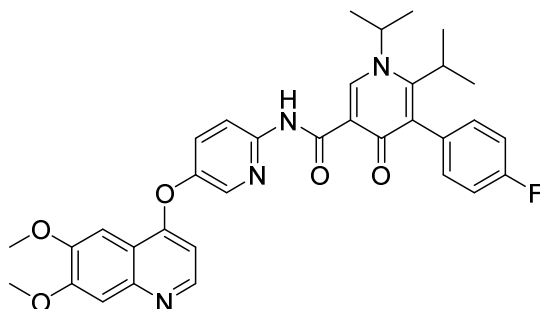


[001325]

[001326] 5-(4-clorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-isopentil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001327] Espectro de masa: $m/z = 599,2$ ($M+H$). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 13,24 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,57-7,51 (m, 3H), 7,47 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 6,48 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,01 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,02 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

[001328] **Ejemplo 38**

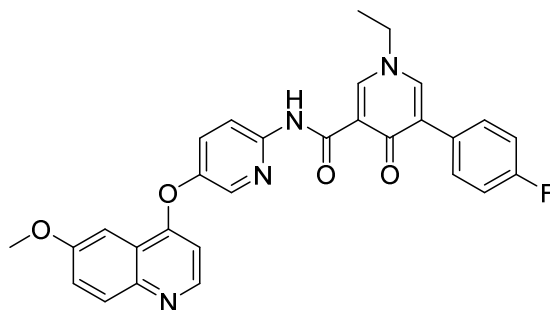


[001329]

[001330] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1,6-diisopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001331] Espectro de masa: $m/z = 597,2$ ($M+H$). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 13,15 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52 (dd, $J = 9,0, 2,9$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 3$ H), 6,47 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 1,63 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 1,32 (d, $J = 7,4$ Hz, 6H).

[001332] **Ejemplo 39**

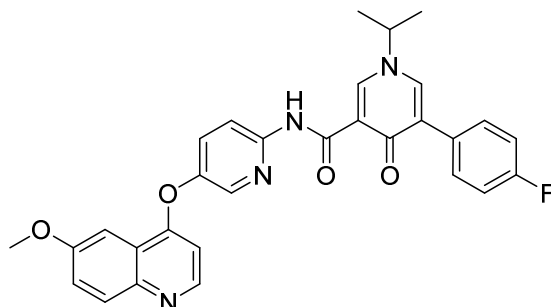


[001333]

[001334] 1-etil-5-(4-fluorofenil)-N-(5-((6-metoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001335] Espectro de masa: $m/z = 511,2$ ($M+H$). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 13,27 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,44 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,65-7,52 (m, 5H), 7,42 (dd, $J = 9,2, 2,7$ Hz, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,55 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,09 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,60 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

[001336] **Ejemplo 40**

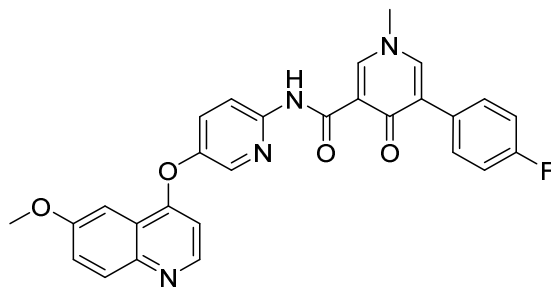


[001337]

[001338] 5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-N-(5-((6-metoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001339] Espectro de masa: $m/z = 525,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,31 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,44 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,56 (dd, $J = 9,0, 2,9$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 9,2, 2,7$ Hz, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,56 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

[001340] **Ejemplo 41**

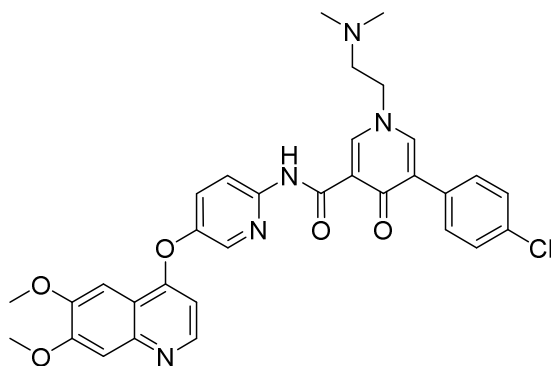


[001341]

[001342] 5-(4-fluorofenil)-N-(5-((6-metoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001343] Espectro de masa: $m/z = 497,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,23 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,44 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 2,3, 2,7$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 9,4, 2,7$ Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,55 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

[001344] **Ejemplo 42**

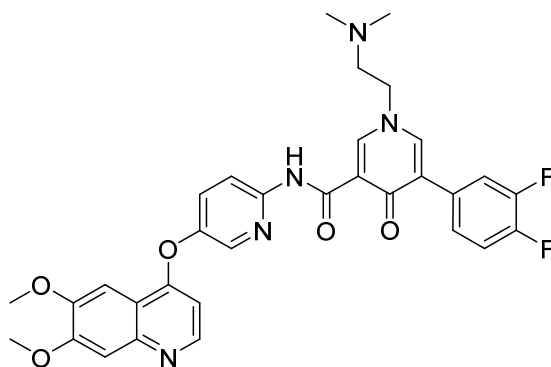


[001345]

[001346] 5-(4-clorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-(2-(dimetilamino)etil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001347] Espectro de masa: $m/z = 600,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,26 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,61-7,52 (m, 5H), 7,45 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,47 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,07-4,01 (m, 8H), 2,75 (m, 2H), 2,32 (s, 6H).

[001348] **Ejemplo 43**

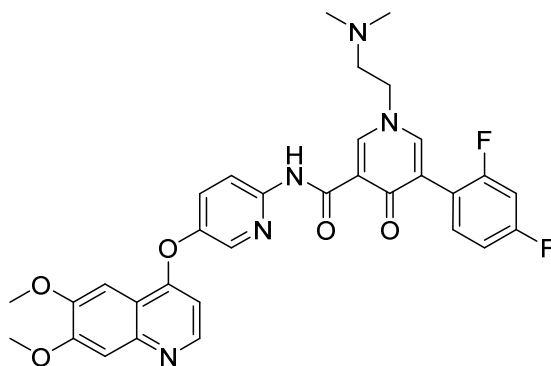


[001349]

[001350] 5-(3,4-difluorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-(2-(dimetilamino)etil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001351] Espectro de masa: $m/z = 602,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,22 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,48 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,08-4,01 (m, 8H), 2,75 (m, 2H), 2,32 (s, 6H).

[001352] **Ejemplo 44**

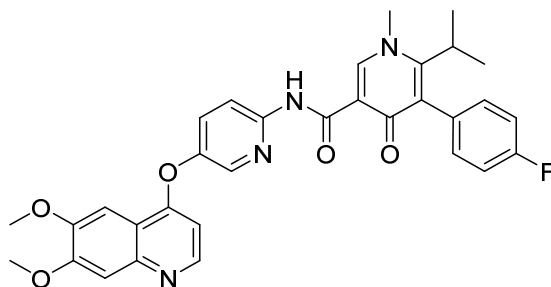


[001353]

[001354] 5-(2,4-difluorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-(2-(dimetilamino)etil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001355] Espectro de masa: $m/z = 602,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,16 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,42 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,47 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,07-4,00 (m, 8H), 2,75 (m, 2H), 2,31 (s, 6H).

[001356] **Ejemplo 45**

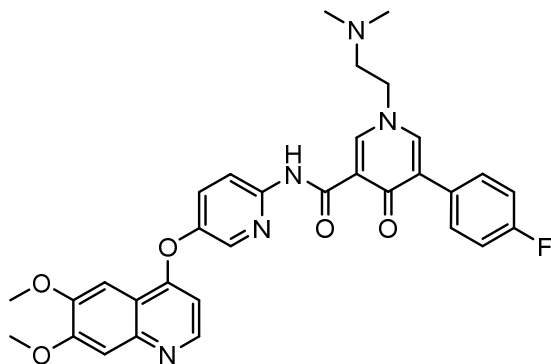


[001357]

[001358] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001359] Espectro de masa: $m/z = 569,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,07 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,15 (d, $J = 7,0$ Hz, 4H), 6,46 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H).

[001360] **Ejemplo 46**

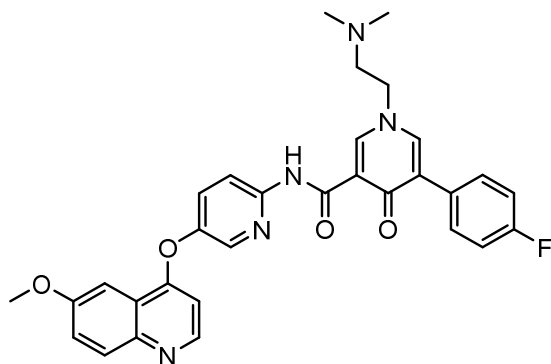


[001361]

[001362] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-(2-(dimetilamino)etil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001363] Espectro de masa: $m/z = 584,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,30 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,44 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,60 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,49 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,08-4,02 (m, 8H), 2,76 (m, 2H), 2,32 (s, 6H).

[001364] **Ejemplo 47**

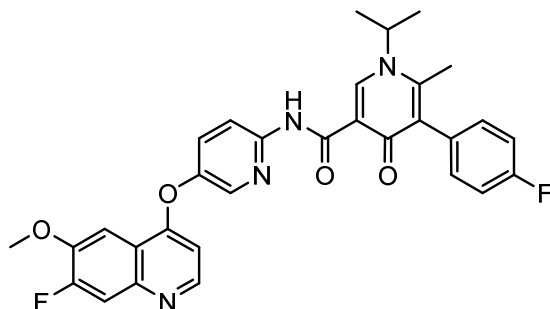


[001365]

[001366] 1-(2-(dimetilamino)etil)-5-(4-fluorofenil)-N-(5-((6-metoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001367] Espectro de masa: $m/z = 554,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,30 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,44 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,55 (dd, $J = 9,0, 2,9$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 9,2, 2,7$ Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,55 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,32 (s, 6H).

[001368] **Ejemplo 48**

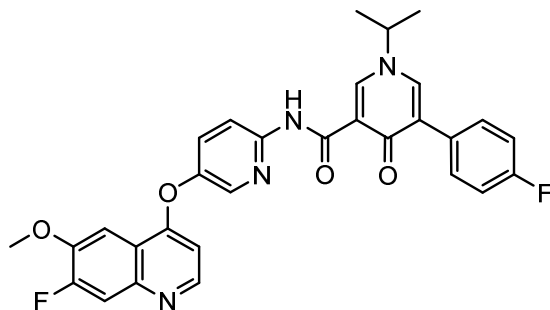


[001369]

[001370] N-(5-((7-fluoro-6-metoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001371] Espectro de masa: $m/z = 557,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,23 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,42 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 9,0, 2,9$ Hz, 1H), 7,24-7,13 (m, 4H), 6,52 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,61 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

[001372] **Ejemplo 49**

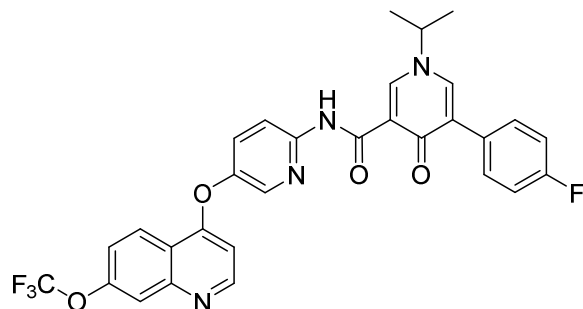


[001373]

[001374] N-(5-((7-fluoro-6-metoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001375] Espectro de masa: $m/z = 543,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,32 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,45 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,6, 2,9$ Hz, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,53 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

[001376] **Ejemplo 50**

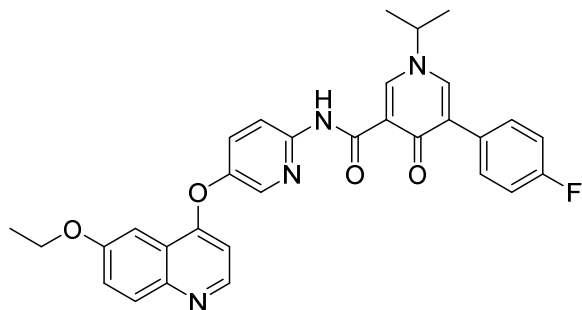


[001377]

[001378] 5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-N-(5-((7-(trifluorometoxi)quinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001379] Espectro de masa: $m/z = 579,2$ ($M+H$). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 13,33 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,46 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,30 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 9,0, 2,8$ Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,58 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 1,62 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

[001380] **Ejemplo 51**

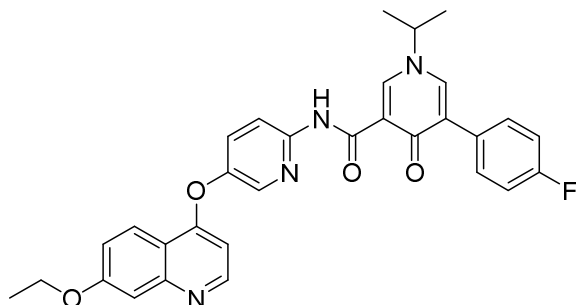


[001381]

[001382] N-(5-((6-etoxyquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001383] Espectro de masa: $m/z = 539,2$ ($M+H$). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 13,30 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,30 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 9,0, 2,9$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 9,2, 2,9$ Hz, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,55 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,21 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,62 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,50 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[001384] **Ejemplo 52**

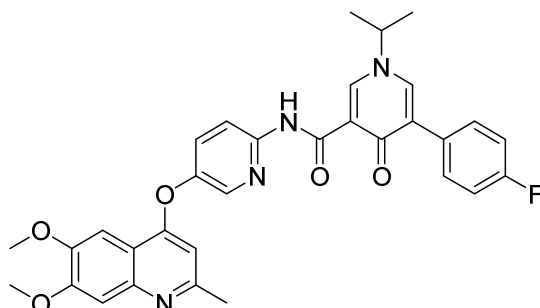


[001385]

[001386] N-(5-((7-etoxyquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001387] Espectro de masa: $m/z = 539,2$ ($M+H$). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 13,30 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 9,0, 2,9$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 9,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,45 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,22 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,62 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 1,51 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

[001388] **Ejemplo 53**



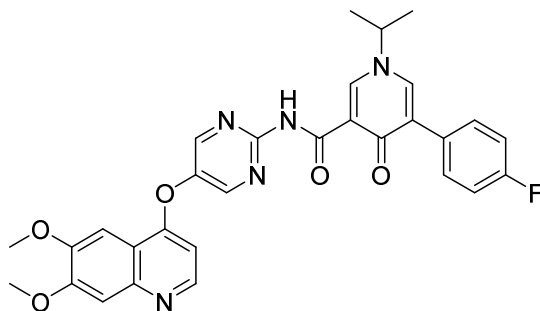
[001389]

[001390] N-(5-((6,7-dimetoxi-2-metilquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001391] Espectro de masa: $m/z = 569,2$ ($M+H$). ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 13,42 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,52 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

[001392] **Ejemplo 54**

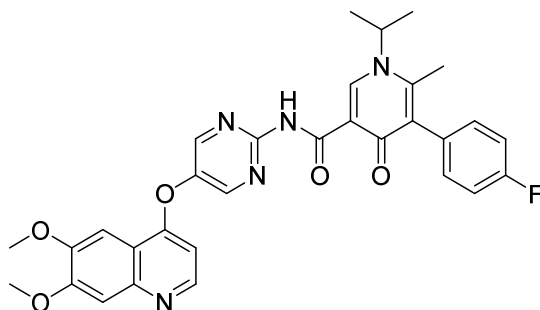
[001393] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



[001394]

[001395] Una solución de 5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidin-2-amina (Preparación 47; 0,025 g, 0,0838 mmol), ácido 5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (Preparación 2; 0,0346 g, 0,126 mmol), DIEA (0,0439 ml, 0,251 mmol) y HATU (0,0637 g, 0,168 mmol) en DMF (0,8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó DIEA adicional (2 equivalentes) y HATU (1 equivalente), y la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante 4 días. La reacción se enfrió y se vertió en agua (30 ml) y se agitó durante 10 min. Los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con agua. Los sólidos se suspendieron en 3 ml de una solución de 3:2 ACN:agua con 2 % de aditivo de TFA y luego se purificaron en una columna C18 (5-95 % de ACN:agua gradiente con 0,1 % de aditivo de TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío y se secaron en alto vacío para proporcionar N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (0,0134 g, 0,0241 mmol, 28,8 % de rendimiento) como un sólido blanco levemente amarillo. Espectro de masa: $m/z = 556,2$ (M+H). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13,64 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,54 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,48 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

[001396] **Ejemplo 55**



[001397]

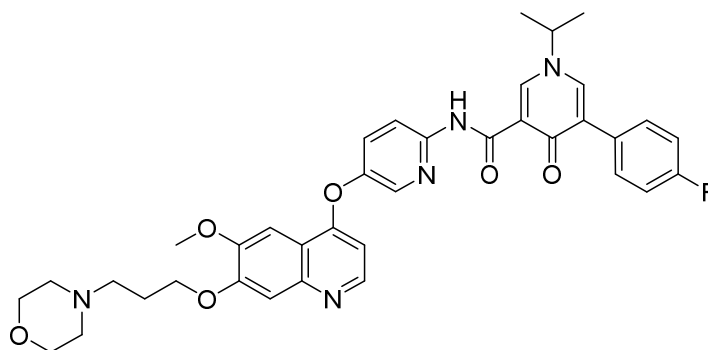
[001398] N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001399] Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 54. Espectro

de masa: $m/z = 570,2$ ($M+H$). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 13,64 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,54 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,48 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

[001400] Ejemplo 56

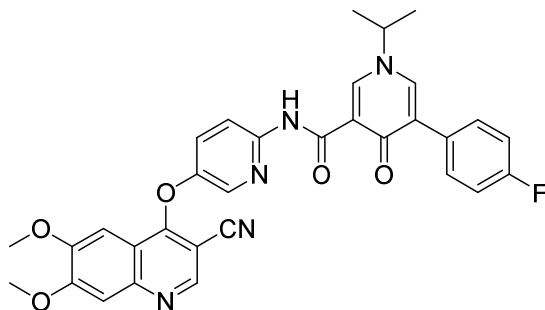
[001401] 5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-N-(5-((6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



[001402]

[001403] Una solución de 5-((6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinolin-4-il)oxi)piridin-2-amina (Preparación 48; 0,035 g, 0,0853 mmol), ácido 5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (Preparación 2; 0,0352 g, 0,128 mmol), DIEA (0,0447 ml, 0,256 mmol) y HATU (0,0648 g, 0,171 mmol) en DMF (0,8 ml) se agitó durante 3 horas. La reacción se agregó a agua fría (30 ml) con agitación, y un sólido blanco precipitó de la solución. Los sólidos se aislaron mediante filtración y se lavaron con agua (15 ml) y luego se secaron al aire. Los sólidos se suspendieron en 3 ml de una solución de 3:2 ACN:agua con 2 % de aditivo de TFA y se purificaron usando una columna de HPLC preparativa (5 % hasta >95 % ACN:agua gradiente con 0,1 % de aditivo de TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado se trataron con $NaHCO_3$ saturado (15 ml) y luego se extrajeron con DCM (2 x 15 ml) para proporcionar el producto en forma de base libre. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-N-(5-((6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (0,0111 g, 0,0166 mmol, 19,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. Espectro de masa: $m/z = 668,3$ ($M+H$). ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 13,41 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,56 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,21 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,59 (m, 4H), 2,50-2,35 (m, 6H), 1,98 (m, 2H), 1,52 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

[001404] Ejemplo 57

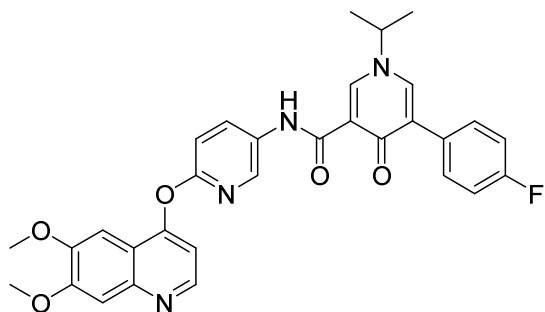


[001405]

[001406] N-(5-((3-ciano-6,7-dimetoxiquinolín-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001407] Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 56. Espectro de masa: $m/z = 580,2$ ($M+H$). ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 13,36 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,76-7,72 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,28 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 1,51 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H).

[001408] Ejemplo 58



[001409]

[001410] N-(6-((6,7-dimetoxiquinolín-4-il)oxi)piridin-3-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[001411] Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 56. Espectro de masa: $m/z = 555,2$ ($M+H$). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 12,96 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J = -5,3$ Hz, 1H), 8,36 (dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

Abreviaturas:

DCM	Diclorometano
DIEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina

DMF	N,N-dimetilformamida
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
eq	equivalente
h	hora, horas
HATU	Hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido; hexafluorofosfato azabenzotriazol tetrametil uronio)
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio; Hexametildisilamida de litio
min	minuto, minutos
NBM	N-bromosuccinimida
Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
THF	tetrahidrofurano

Formas de realización de ejemplo

[001412] Forma de realización 1. Un compuesto de la Fórmula I, en donde el compuesto es un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o una sal o solvato de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[001413] Forma de realización 1A. Un compuesto de la Fórmula I, en donde el compuesto es un compuesto del Ejemplo N.º 1, 4, 5, 16, 18, 19, 21, 28, 30, 31, 33, 35, 39, 41, 48, 49, 51, 52, 57 o 58, o una sal o solvato de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[001414] Forma de realización 2. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional.

[001415] Forma de realización 3. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional, para usar en el tratamiento.

[001416] Forma de realización 4. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 2, o para usar en la Forma de realización 3, en donde el compuesto de la Fórmula I, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y el agente terapéutico adicional se formulan como composiciones o dosis separadas para uso simultáneo, separado o secuencial para usar en el tratamiento, en donde las cantidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y del agente terapéutico adicional son, en conjunto, terapéuticamente eficaces.

[001417] Forma de realización 5. Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I o una sal de este aceptable desde el punto de vista

farmacéutico, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) un diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[001418] Forma de realización 6. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 2, o para usar en la Forma de realización 3, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 5, en donde el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico.

[001419] Forma de realización 7. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 2, o para usar en la Forma de realización 3, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 5, en donde el agente terapéutico adicional es binimetinib y encorafenib.

[001420] Forma de realización 8. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 2, o para usar en la Forma de realización 3, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 5, en donde el agente terapéutico adicional es binimetinib.

[001421] Forma de realización 9. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 2, o para usar en la Forma de realización 3, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 5, en donde el agente terapéutico adicional es encorafenib.

[001422] Forma de realización 10. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 2, o para usar en la Forma de realización 3, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 5, en donde el agente terapéutico adicional es selumetinib.

[001423]

[001424] Forma de realización 11. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 2, o para usar en la Forma de realización 3, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 5, en donde el agente terapéutico adicional es sorafenib.

[001425] Forma de realización 12. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 2, o para usar en la Forma de realización 3, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 5, en donde el agente terapéutico adicional es trametinib.

[001426] Forma de realización 13. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 2, o para usar en la Forma de realización 3, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 5, en donde el agente terapéutico adicional es vemurafenib.

[001427] Forma de realización 14. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 2, o para usar en la Forma de realización 3, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 5, en donde el agente terapéutico adicional es un inhibidor de EGFR.

[001428] Forma de realización 15. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 2, o para usar en la Forma de realización 3, o la composición farmacéutica

de la Forma de realización 5, en donde el agente terapéutico adicional es cetuximab o un biosimilar de este.

[001429] Forma de realización 16. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 2, o para usar en la Forma de realización 3, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 5, en donde el agente terapéutico adicional es panitumumab o un biosimilar de este.

[001430] Forma de realización 17. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 2, o para usar en la Forma de realización 3, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 5, en donde el agente terapéutico adicional es erlotinib.

[001431] Forma de realización 18. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 2, o para usar en la Forma de realización 3, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 5, en donde el agente terapéutico adicional es lapatinib.

[001432] Forma de realización 19. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 2, o para usar en la Forma de realización 3, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 5, en donde el agente terapéutico adicional es gefitinib.

[001433] Forma de realización 20. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 2, o para usar en la Forma de realización 3, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 5, en donde el agente terapéutico adicional es un inhibidor del punto de control.

[001434] Forma de realización 21. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 2, o para usar en la Forma de realización 3, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 5, en donde el agente terapéutico adicional es nivolumab o un biosimilar de este.

[001435] Forma de realización 22. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 2, o para usar en la Forma de realización 3, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 5, en donde el agente terapéutico adicional es pembrolizumab o un biosimilar de este.

[001436] Forma de realización 23. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 2, o para usar en la Forma de realización 3, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 5, en donde el agente terapéutico adicional es cemiplimab o un biosimilar de este.

[001437] Forma de realización 24. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 2, o para usar en la Forma de realización 3, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 5, en donde el agente terapéutico adicional es pidilizumab o un biosimilar de este.

[001438] Forma de realización 25. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 2, o para usar en la Forma de realización 3, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 5, en donde el agente terapéutico adicional es atezolizumab o un biosimilar de este.

[001439] Forma de realización 26. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 2, o para usar en la Forma de realización 3, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 5, en donde el agente terapéutico adicional es avelumab o un biosimilar de este.

[001440] Forma de realización 27. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 2, o para usar en la Forma de realización 3, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 5, en donde el agente terapéutico adicional es durvalumab o un biosimilar de este.

[001441] Forma de realización 28. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional.

[001442] Forma de realización 28. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 4, 5, 16, 18, 19, 21, 28, 30, 31, 33, 35, 39, 41, 48, 49, 51, 52, 57 o 58, o una sal o solvato de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[001443] Forma de realización 29. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional, para usar en el tratamiento.

[001444] Forma de realización 29A. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 4, 5, 16, 18, 19, 21, 28, 30, 31, 33, 35, 39, 41, 48, 49, 51, 52, 57 o 58, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para usar en el tratamiento.

[001445] Forma de realización 30. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 28, o para usar en la Forma de realización 29, en donde el compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y el agente terapéutico adicional se formulan como composiciones o dosis separadas para uso simultáneo, separado o secuencial para usar en el tratamiento, en donde las cantidades del compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55,

56 o 58, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y del agente terapéutico adicional son, en conjunto, terapéuticamente eficaces.

[001446] Forma de realización 30A. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 28A, o para usar en la Forma de realización 29A, en donde el compuesto del Ejemplo N.º 1, 4, 5, 16, 18, 19, 21, 28, 30, 31, 33, 35, 39, 41, 48, 49, 51, 52, 57 o 58, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y el agente terapéutico adicional se formulan como composiciones o dosis separadas para uso simultáneo, separado o secuencial para usar en el tratamiento, en donde las cantidades del compuesto del Ejemplo N.º 1, 4, 5, 16, 18, 19, 21, 28, 30, 31, 33, 35, 39, 41, 48, 49, 51, 52, 57 o 58, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y del agente terapéutico adicional son, en conjunto, terapéuticamente eficaces.

[001447] Forma de realización 31. Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, 2, 3, 4, 7, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 46, 48, 55, 56 o 58, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) un diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[001448] Forma de realización 32. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 28 o 28A, o para usar en la Forma de realización 29 o 29B, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 31, en donde el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico.

[001449] Forma de realización 33. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 28 o 28A, o para usar en la Forma de realización 29 o 29B, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 31, en donde el agente terapéutico adicional es binimetinib y encorafenib.

[001450] Forma de realización 34. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 28 o 28A, o para usar en la Forma de realización 29 o 29B, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 31, en donde el agente terapéutico adicional es binimetinib.

[001451] Forma de realización 35. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 28 o 28A, o para usar en la Forma de realización 29 o 29B, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 31, en donde el agente terapéutico adicional es encorafenib.

[001452] Forma de realización 36. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 28 o 28A, o para usar en la Forma de realización 29 o 29B, o la

composición farmacéutica de la Forma de realización 31, en donde el agente terapéutico adicional es selumetinib.

[001453]

[001454] Forma de realización 37. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 28 o 28A, o para usar en la Forma de realización 29 o 29B, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 31, en donde el agente terapéutico adicional es sorafenib.

[001455] Forma de realización 38. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 28 o 28A, o para usar en la Forma de realización 29 o 29B, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 31, en donde el agente terapéutico adicional es trametinib.

[001456] Forma de realización 39. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 28 o 28A, o para usar en la Forma de realización 29 o 29B, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 31, en donde el agente terapéutico adicional es vemurafenib.

[001457] Forma de realización 40. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 28 o 28A, o para usar en la Forma de realización 29 o 29B, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 31, en donde el agente terapéutico adicional es un inhibidor de EGFR.

[001458] Forma de realización 41. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 28 o 28A, o para usar en la Forma de realización 29 o 29B, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 31, en donde el agente terapéutico adicional es cetuximab o un biosimilar de este.

[001459] Forma de realización 42. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 28 o 28A, o para usar en la Forma de realización 29 o 29B, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 31, en donde el agente terapéutico adicional es panitumumab o un biosimilar de este.

[001460] Forma de realización 43. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 28 o 28A, o para usar en la Forma de realización 29 o 29B, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 31, en donde el agente terapéutico adicional es erlotinib.

[001461] Forma de realización 44. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 28 o 28A, o para usar en la Forma de realización 29 o 29B, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 31, en donde el agente terapéutico adicional es lapatinib.

[001462] Forma de realización 45. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 28 o 28A, o para usar en la Forma de realización 29 o 29B, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 31, en donde el agente terapéutico adicional es gefitinib.

[001463] Forma de realización 46. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 28 o 28A, o para usar en la Forma de realización 29 o 29B, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 31, en donde el agente terapéutico adicional es un inhibidor del punto de control.

[001464] Forma de realización 47. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 28 o 28A, o para usar en la Forma de realización 29 o 29B, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 31, en donde el agente terapéutico adicional es nivolumab o un biosimilar de este.

[001465] Forma de realización 48. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 28 o 28A, o para usar en la Forma de realización 29 o 29B, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 31, en donde el agente terapéutico adicional es pembrolizumab o un biosimilar de este.

[001466] Forma de realización 49. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 28 o 28A, o para usar en la Forma de realización 29 o 29B, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 31, en donde el agente terapéutico adicional es cemiplimab o un biosimilar de este.

[001467] Forma de realización 50. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 28 o 28A, o para usar en la Forma de realización 29 o 29B, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 31, en donde el agente terapéutico adicional es pidilizumab o un biosimilar de este.

[001468] Forma de realización 51. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 28 o 28A, o para usar en la Forma de realización 29 o 29B, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 31, en donde el agente terapéutico adicional es atezolizumab o un biosimilar de este.

[001469] Forma de realización 52. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 28 o 28A, o para usar en la Forma de realización 29 o 29B, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 31, en donde el agente terapéutico adicional es avelumab o un biosimilar de este.

[001470] Forma de realización 53. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 28 o 28A, o para usar en la Forma de realización 29 o 29B, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 31, en donde el agente

terapéutico adicional es durvalumab o un biosimilar de este.

[001471] Forma de realización 54. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional.

[001472] Forma de realización 55. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional, para usar en el tratamiento.

[001473] Forma de realización 56. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 54, o para usar en la Forma de realización 55, en donde el compuesto del Ejemplo N.º 1, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y el agente terapéutico adicional se formulan como composiciones o dosis separadas para uso simultáneo, separado o secuencial para usar en el tratamiento, en donde las cantidades del compuesto del Ejemplo N.º 1 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y del agente terapéutico adicional son, en conjunto, terapéuticamente eficaces.

[001474] Forma de realización 57. Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) un diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[001475] Forma de realización 58. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 54, o para usar en la Forma de realización 55, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 57, en donde el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico.

[001476] Forma de realización 59. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 54, o para usar en la Forma de realización 55, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 57, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en binimetinib, encorafenib, selumetinib, sorafenib, trametinib, vemurafenib, cetuximab o un biosimilar de este, panitumumab o un biosimilar de este, erlotinib, lapatinib, gefitinib, nivolumab o un biosimilar de este, pembrolizumab o un biosimilar de este, cemiplimab o un biosimilar de este, pidilizumab o un biosimilar de este, atezolizumab o un biosimilar de este, avelumab o un biosimilar de este, y durvalumab o un biosimilar de este.

[001477] Forma de realización 60. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 2, o una sal de este aceptable desde el

punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional.

[001478] Forma de realización 61. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 2, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional, para usar en el tratamiento.

[001479] Forma de realización 62. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 60, o para usar en la Forma de realización 61, en donde el compuesto del Ejemplo N.º 2, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y el agente terapéutico adicional se formulan como composiciones o dosis separadas para uso simultáneo, separado o secuencial para usar en el tratamiento, en donde las cantidades del compuesto del Ejemplo N.º 2, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y del agente terapéutico adicional son, en conjunto, terapéuticamente eficaces.

[001480] Forma de realización 63. Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 2, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) un diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[001481] Forma de realización 64. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 60, o para usar en la Forma de realización 61, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 63, en donde el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico.

[001482] Forma de realización 65. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 60, o para usar en la Forma de realización 61, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 63, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en binimetinib, encorafenib, selumetinib, sorafenib, trametinib, vemurafenib, cetuximab o un biosimilar de este, panitumumab o un biosimilar de este, erlotinib, lapatinib, gefitinib, nivolumab o un biosimilar de este, pembrolizumab o un biosimilar de este, cemiplimab o un biosimilar de este, pidilizumab o un biosimilar de este, atezolizumab o un biosimilar de este, avelumab o un biosimilar de este, y durvalumab o un biosimilar de este.

[001483] Forma de realización 66. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 3, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional.

[001484] Forma de realización 67. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 3, o una sal de este aceptable desde el

punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional, para usar en el tratamiento.

[001485] Forma de realización 68. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 66, o para usar en la Forma de realización 67, en donde el compuesto del Ejemplo N.º 3, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y el agente terapéutico adicional se formulan como composiciones o dosis separadas para uso simultáneo, separado o secuencial para usar en el tratamiento, en donde las cantidades del compuesto del Ejemplo N.º 3, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y del agente terapéutico adicional son, en conjunto, terapéuticamente eficaces.

[001486] Forma de realización 69. Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 3, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) un diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[001487] Forma de realización 70. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 66, o para usar en la Forma de realización 67, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 69, en donde el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico.

[001488] Forma de realización 71. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 66, o para usar en la Forma de realización 67, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 70, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en binimetinib, encorafenib, selumetinib, sorafenib, trametinib, vemurafenib, cetuximab o un biosimilar de este, panitumumab o un biosimilar de este, erlotinib, lapatinib, gefitinib, nivolumab o un biosimilar de este, pembrolizumab o un biosimilar de este, cemiplimab o un biosimilar de este, pidilizumab o un biosimilar de este, atezolizumab o un biosimilar de este, avelumab o un biosimilar de este, y durvalumab o un biosimilar de este.

[001489] Forma de realización 72. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 4, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional.

[001490] Forma de realización 73. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 4, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional, para usar en el tratamiento.

[001491] Forma de realización 74. La combinación farmacéutica de la Forma de

realización 72, o para usar en la Forma de realización 73, en donde el compuesto del Ejemplo N.º 4, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y el agente terapéutico adicional se formulan como composiciones o dosis separadas para uso simultáneo, separado o secuencial para usar en el tratamiento, en donde las cantidades del compuesto del Ejemplo N.º 4, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y del agente terapéutico adicional son, en conjunto, terapéuticamente eficaces.

[001492] Forma de realización 75. Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 4, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) un diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[001493] Forma de realización 76. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 73, o para usar en la Forma de realización 74, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 75, en donde el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico.

[001494] Forma de realización 77. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 73, o para usar en la Forma de realización 74, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 76, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en binimetinib, encorafenib, selumetinib, sorafenib, trametinib, vemurafenib, cetuximab o un biosimilar de este, panitumumab o un biosimilar de este, erlotinib, lapatinib, gefitinib, nivolumab o un biosimilar de este, pembrolizumab o un biosimilar de este, cemiplimab o un biosimilar de este, pidilizumab o un biosimilar de este, atezolizumab o un biosimilar de este, avelumab o un biosimilar de este, y durvalumab o un biosimilar de este.

[001495] Forma de realización 78. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 7, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional.

[001496] Forma de realización 79. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 7, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional, para usar en el tratamiento.

[001497] Forma de realización 80. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 78, o para usar en la Forma de realización 79, en donde el compuesto del Ejemplo N.º 7, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y el agente terapéutico adicional se formulan como composiciones o dosis separadas para

uso simultáneo, separado o secuencial para usar en el tratamiento, en donde las cantidades del compuesto del Ejemplo N.º 7, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y del agente terapéutico adicional son, en conjunto, terapéuticamente eficaces.

[001498] Forma de realización 81. Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 7, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) un diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[001499] Forma de realización 82. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 78, o para usar en la Forma de realización 79, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 81, en donde el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico.

[001500] Forma de realización 83. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 78, o para usar en la Forma de realización 79, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 81, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en binimetinib, encorafenib, selumetinib, sorafenib, trametinib, vemurafenib, cetuximab o un biosimilar de este, panitumumab o un biosimilar de este, erlotinib, lapatinib, gefitinib, nivolumab o un biosimilar de este, pembrolizumab o un biosimilar de este, cemiplimab o un biosimilar de este, pidilizumab o un biosimilar de este, atezolizumab o un biosimilar de este, avelumab o un biosimilar de este, y durvalumab o un biosimilar de este.

[001501] Forma de realización 84. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 18, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional. Forma de realización 85. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 18, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional, para usar en el tratamiento.

[001502] Forma de realización 86. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 84, o para usar en la Forma de realización 85, en donde el compuesto del Ejemplo N.º 18, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y el agente terapéutico adicional se formulan como composiciones o dosis separadas para uso simultáneo, separado o secuencial para usar en el tratamiento, en donde las cantidades del compuesto del Ejemplo N.º 18, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y del agente terapéutico adicional son, en conjunto, terapéuticamente eficaces.

[001503] Forma de realización 87. Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 18, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) un diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[001504] Forma de realización 88. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 84, o para usar en la Forma de realización 85, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 87, en donde el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico.

[001505] Forma de realización 89. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 84, o para usar en la Forma de realización 85, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 87, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en binimetinib, encorafenib, selumetinib, sorafenib, trametinib, vemurafenib, cetuximab o un biosimilar de este, panitumumab o un biosimilar de este, erlotinib, lapatinib, gefitinib, nivolumab o un biosimilar de este, pembrolizumab o un biosimilar de este, cemiplimab o un biosimilar de este, pidilizumab o un biosimilar de este, atezolizumab o un biosimilar de este, avelumab o un biosimilar de este, y durvalumab o un biosimilar de este.

[001506] Forma de realización 90. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 19, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional.

[001507] Forma de realización 91. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 19, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional, para usar en el tratamiento.

[001508] Forma de realización 92. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 90, o para usar en la Forma de realización 91, en donde el compuesto del Ejemplo N.º 19, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y el agente terapéutico adicional se formulan como composiciones o dosis separadas para uso simultáneo, separado o secuencial para usar en el tratamiento, en donde las cantidades del compuesto del Ejemplo N.º 19, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y del agente terapéutico adicional son, en conjunto, terapéuticamente eficaces.

[001509] Forma de realización 93. Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 19, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) un diluyente o

portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[001510] Forma de realización 94. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 90, o para usar en la Forma de realización 91, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 93, en donde el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico.

[001511] Forma de realización 95. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 90, o para usar en la Forma de realización 91, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 93, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en binimetinib, encorafenib, selumetinib, sorafenib, trametinib, vemurafenib, cetuximab o un biosimilar de este, panitumumab o un biosimilar de este, erlotinib, lapatinib, gefitinib, nivolumab o un biosimilar de este, pembrolizumab o un biosimilar de este, cemiplimab o un biosimilar de este, pidilizumab o un biosimilar de este, atezolizumab o un biosimilar de este, avelumab o un biosimilar de este, y durvalumab o un biosimilar de este.

[001512] Forma de realización 96. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 20, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional.

[001513] Forma de realización 97. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 20, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional, para usar en el tratamiento.

[001514] Forma de realización 98. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 96, o para usar en la Forma de realización 97, en donde el compuesto del Ejemplo N.º 20, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y el agente terapéutico adicional se formulan como composiciones o dosis separadas para uso simultáneo, separado o secuencial para usar en el tratamiento, en donde las cantidades del compuesto del Ejemplo N.º 20, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y del agente terapéutico adicional son, en conjunto, terapéuticamente eficaces.

[001515] Forma de realización 99. Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 20, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) un diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[001516] Forma de realización 100. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 96, o para usar en la Forma de realización 97, o la composición

farmacéutica de la Forma de realización 99, en donde el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico.

[001517] Forma de realización 101. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 96, o para usar en la Forma de realización 97, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 99, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en binimetinib, encorafenib, selumetinib, sorafenib, trametinib, vemurafenib, cetuximab o un biosimilar de este, panitumumab o un biosimilar de este, erlotinib, lapatinib, gefitinib, nivolumab o un biosimilar de este, pembrolizumab o un biosimilar de este, cemiplimab o un biosimilar de este, pidilizumab o un biosimilar de este, atezolizumab o un biosimilar de este, avelumab o un biosimilar de este, y durvalumab o un biosimilar de este.

[001518] Forma de realización 102. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 27, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional.

[001519] Forma de realización 103. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 27, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional, para usar en el tratamiento.

[001520] Forma de realización 104. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 102, o para usar en la Forma de realización 103, en donde el compuesto del Ejemplo N.º 27, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y el agente terapéutico adicional se formulan como composiciones o dosis separadas para uso simultáneo, separado o secuencial para usar en el tratamiento, en donde las cantidades del compuesto del Ejemplo N.º 27, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y del agente terapéutico adicional son, en conjunto, terapéuticamente eficaces.

[001521] Forma de realización 105. Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 27, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) un diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[001522] Forma de realización 106. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 102, o para usar en la Forma de realización 103, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 105, en donde el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico.

[001523] Forma de realización 107. La combinación farmacéutica de la Forma de

realización 102, o para usar en la Forma de realización 103, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 105, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en binimetinib, encorafenib, selumetinib, sorafenib, trametinib, vemurafenib, cetuximab o un biosimilar de este, panitumumab o un biosimilar de este, erlotinib, lapatinib, gefitinib, nivolumab o un biosimilar de este, pembrolizumab o un biosimilar de este, cemiplimab o un biosimilar de este, pidilizumab o un biosimilar de este, atezolizumab o un biosimilar de este, avelumab o un biosimilar de este, y durvalumab o un biosimilar de este.

[001524] Forma de realización 108. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 28, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional.

[001525] Forma de realización 109. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 28, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional, para usar en el tratamiento.

[001526] Forma de realización 110. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 108, o para usar en la Forma de realización 109, en donde el compuesto del Ejemplo N.º 28, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y el agente terapéutico adicional se formulan como composiciones o dosis separadas para uso simultáneo, separado o secuencial para usar en el tratamiento, en donde las cantidades del compuesto del Ejemplo N.º 28, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y del agente terapéutico adicional son, en conjunto, terapéuticamente eficaces.

[001527] Forma de realización 111. Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 28, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) un diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[001528] Forma de realización 112. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 108, o para usar en la Forma de realización 109, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 111, en donde el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico.

[001529] Forma de realización 113. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 108, o para usar en la Forma de realización 109, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 111, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en binimetinib, encorafenib, selumetinib,

sorafenib, trametinib, vemurafenib, cetuximab o un biosimilar de este, panitumumab o un biosimilar de este, erlotinib, lapatinib, gefitinib, nivolumab o un biosimilar de este, pembrolizumab o un biosimilar de este, cemiplimab o un biosimilar de este, pidilizumab o un biosimilar de este, atezolizumab o un biosimilar de este, avelumab o un biosimilar de este, y durvalumab o un biosimilar de este.

[001530] Forma de realización 114. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 29, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional.

[001531] Forma de realización 115. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 29, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional, para usar en el tratamiento.

[001532] Forma de realización 116. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 114, o para usar en la Forma de realización 115, en donde el compuesto del Ejemplo N.º 29, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y el agente terapéutico adicional se formulan como composiciones o dosis separadas para uso simultáneo, separado o secuencial para usar en el tratamiento, en donde las cantidades del compuesto del Ejemplo N.º 29, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y del agente terapéutico adicional son, en conjunto, terapéuticamente eficaces.

[001533] Forma de realización 117. Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 29, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) un diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[001534] Forma de realización 118. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 114, o para usar en la Forma de realización 115, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 117, en donde el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico.

[001535] Forma de realización 119. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 114, o para usar en la Forma de realización 115, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 117, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en binimetinib, encorafenib, selumetinib, sorafenib, trametinib, vemurafenib, cetuximab o un biosimilar de este, panitumumab o un biosimilar de este, erlotinib, lapatinib, gefitinib, nivolumab o un biosimilar de este, pembrolizumab o un biosimilar de este, cemiplimab o un biosimilar de este, pidilizumab

o un biosimilar de este, atezolizumab o un biosimilar de este, avelumab o un biosimilar de este, y durvalumab o un biosimilar de este.

[001536] Forma de realización 120. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 32, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional.

[001537] Forma de realización 121. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 32, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional, para usar en el tratamiento.

[001538] Forma de realización 122. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 120, o para usar en la Forma de realización 121, en donde el compuesto del Ejemplo N.º 32, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y el agente terapéutico adicional se formulan como composiciones o dosis separadas para uso simultáneo, separado o secuencial para usar en el tratamiento, en donde las cantidades del compuesto del Ejemplo N.º 32, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y del agente terapéutico adicional son, en conjunto, terapéuticamente eficaces.

[001539] Forma de realización 123. Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 32, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) un diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[001540] Forma de realización 124. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 120, o para usar en la Forma de realización 121, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 123, en donde el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico.

[001541] Forma de realización 125. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 120, o para usar en la Forma de realización 121, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 123, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en binimetinib, encorafenib, selumetinib, sorafenib, trametinib, vemurafenib, cetuximab o un biosimilar de este, panitumumab o un biosimilar de este, erlotinib, lapatinib, gefitinib, nivolumab o un biosimilar de este, pembrolizumab o un biosimilar de este, cemiplimab o un biosimilar de este, pidilizumab o un biosimilar de este, atezolizumab o un biosimilar de este, avelumab o un biosimilar de este, y durvalumab o un biosimilar de este.

[001542] Forma de realización 126. Una combinación farmacéutica que

comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 33, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional.

[001543] Forma de realización 127. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 33, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional, para usar en el tratamiento.

[001544] Forma de realización 128. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 126, o para usar en la Forma de realización 127, en donde el compuesto del Ejemplo N.º 33, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y el agente terapéutico adicional se formulan como composiciones o dosis separadas para uso simultáneo, separado o secuencial para usar en el tratamiento, en donde las cantidades del compuesto del Ejemplo N.º 33, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y del agente terapéutico adicional son, en conjunto, terapéuticamente eficaces.

[001545] Forma de realización 129. Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 33, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) un diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[001546] Forma de realización 130. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 126, o para usar en la Forma de realización 127, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 129, en donde el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico.

[001547] Forma de realización 131. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 126, o para usar en la Forma de realización 127, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 129, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en binimetinib, encorafenib, selumetinib, sorafenib, trametinib, vemurafenib, cetuximab o un biosimilar de este, panitumumab o un biosimilar de este, erlotinib, lapatinib, gefitinib, nivolumab o un biosimilar de este, pembrolizumab o un biosimilar de este, cemiplimab o un biosimilar de este, pidilizumab o un biosimilar de este, atezolizumab o un biosimilar de este, avelumab o un biosimilar de este, y durvalumab o un biosimilar de este.

[001548] Forma de realización 132. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 44, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional.

[001549] Forma de realización 133. Una combinación farmacéutica que

comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 44, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional, para usar en el tratamiento.

[001550] Forma de realización 134. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 132, o para usar en la Forma de realización 133, en donde el compuesto del Ejemplo N.º 44, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y el agente terapéutico adicional se formulan como composiciones o dosis separadas para uso simultáneo, separado o secuencial para usar en el tratamiento, en donde las cantidades del compuesto del Ejemplo N.º 44, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y del agente terapéutico adicional son, en conjunto, terapéuticamente eficaces.

[001551] Forma de realización 135. Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 44, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) un diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[001552] Forma de realización 136. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 132, o para usar en la Forma de realización 133, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 135, en donde el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico.

[001553] Forma de realización 137. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 132, o para usar en la Forma de realización 133, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 135, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en binimetinib, encorafenib, selumetinib, sorafenib, trametinib, vemurafenib, cetuximab o un biosimilar de este, panitumumab o un biosimilar de este, erlotinib, lapatinib, gefitinib, nivolumab o un biosimilar de este, pembrolizumab o un biosimilar de este, cemiplimab o un biosimilar de este, pidilizumab o un biosimilar de este, atezolizumab o un biosimilar de este, avelumab o un biosimilar de este, y durvalumab o un biosimilar de este.

[001554] Forma de realización 138. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 46, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional.

[001555] Forma de realización 139. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 46, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional, para usar en el tratamiento.

[001556] Forma de realización 140. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 138, o para usar en la Forma de realización 139, en donde el compuesto del Ejemplo N.º 46, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y el agente terapéutico adicional se formulan como composiciones o dosis separadas para uso simultáneo, separado o secuencial para usar en el tratamiento, en donde las cantidades del compuesto del Ejemplo N.º 46, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y del agente terapéutico adicional son, en conjunto, terapéuticamente eficaces.

[001557] Forma de realización 141. Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 46, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) un diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[001558] Forma de realización 142. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 138, o para usar en la Forma de realización 139, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 141, en donde el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico.

[001559] Forma de realización 143. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 138, o para usar en la Forma de realización 139, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 141, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en binimetinib, encorafenib, selumetinib, sorafenib, trametinib, vemurafenib, cetuximab o un biosimilar de este, panitumumab o un biosimilar de este, erlotinib, lapatinib, gefitinib, nivolumab o un biosimilar de este, pembrolizumab o un biosimilar de este, cemiplimab o un biosimilar de este, pidilizumab o un biosimilar de este, atezolizumab o un biosimilar de este, avelumab o un biosimilar de este, y durvalumab o un biosimilar de este.

[001560] Forma de realización 144. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 48, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional.

[001561] Forma de realización 145. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 48, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional, para usar en el tratamiento.

[001562] Forma de realización 146. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 144, o para usar en la Forma de realización 145, en donde el compuesto del Ejemplo N.º 48, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y

el agente terapéutico adicional se formulan como composiciones o dosis separadas para uso simultáneo, separado o secuencial para usar en el tratamiento, en donde las cantidades del compuesto del Ejemplo N.º 48, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y del agente terapéutico adicional son, en conjunto, terapéuticamente eficaces.

[001563] Forma de realización 147. Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 48, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) un diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[001564] Forma de realización 148. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 144, o para usar en la Forma de realización 145, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 147, en donde el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico.

[001565] Forma de realización 149. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 144, o para usar en la Forma de realización 145, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 147, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en binimetinib, encorafenib, selumetinib, sorafenib, trametinib, vemurafenib, cetuximab o un biosimilar de este, panitumumab o un biosimilar de este, erlotinib, lapatinib, gefitinib, nivolumab o un biosimilar de este, pembrolizumab o un biosimilar de este, cemiplimab o un biosimilar de este, pidilizumab o un biosimilar de este, atezolizumab o un biosimilar de este, avelumab o un biosimilar de este, y durvalumab o un biosimilar de este.

[001566] Forma de realización 150. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 55, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional.

[001567] Forma de realización 151. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 55, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional, para usar en el tratamiento.

[001568] Forma de realización 152. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 150, o para usar en la Forma de realización 151, en donde el compuesto del Ejemplo N.º 55, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y el agente terapéutico adicional se formulan como composiciones o dosis separadas para uso simultáneo, separado o secuencial para usar en el tratamiento, en donde las cantidades del compuesto del Ejemplo N.º 55, o una sal de este aceptable desde el

punto de vista farmacéutico y del agente terapéutico adicional son, en conjunto, terapéuticamente eficaces.

[001569] Forma de realización 153. Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 55, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) un diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[001570] Forma de realización 154. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 150, o para usar en la Forma de realización 151, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 153, en donde el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico.

[001571] Forma de realización 155. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 150, o para usar en la Forma de realización 151, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 153, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en binimetinib, encorafenib, selumetinib, sorafenib, trametinib, vemurafenib, cetuximab o un biosimilar de este, panitumumab o un biosimilar de este, erlotinib, lapatinib, gefitinib, nivolumab o un biosimilar de este, pembrolizumab o un biosimilar de este, cemiplimab o un biosimilar de este, pidilizumab o un biosimilar de este, atezolizumab o un biosimilar de este, avelumab o un biosimilar de este, y durvalumab o un biosimilar de este.

[001572] Forma de realización 156. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 56, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional.

[001573] Forma de realización 157. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 56, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional, para usar en el tratamiento.

[001574] Forma de realización 158. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 156, o para usar en la Forma de realización 157, en donde el compuesto del Ejemplo N.º 56, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y el agente terapéutico adicional se formulan como composiciones o dosis separadas para uso simultáneo, separado o secuencial para usar en el tratamiento, en donde las cantidades del compuesto del Ejemplo N.º 56, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y del agente terapéutico adicional son, en conjunto, terapéuticamente eficaces.

[001575] Forma de realización 159. Una composición farmacéutica, que

comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 56, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) un diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[001576] Forma de realización 160. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 156, o para usar en la Forma de realización 157, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 159, en donde el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico.

[001577] Forma de realización 161. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 156, o para usar en la Forma de realización 157, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 159, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en binimetinib, encorafenib, selumetinib, sorafenib, trametinib, vemurafenib, cetuximab o un biosimilar de este, panitumumab o un biosimilar de este, erlotinib, lapatinib, gefitinib, nivolumab o un biosimilar de este, pembrolizumab o un biosimilar de este, cemiplimab o un biosimilar de este, pidilizumab o un biosimilar de este, atezolizumab o un biosimilar de este, avelumab o un biosimilar de este, y durvalumab o un biosimilar de este.

[001578] Forma de realización 162. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 58, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional.

[001579] Forma de realización 163. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 58, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) un agente terapéutico adicional, para usar en el tratamiento.

[001580] Forma de realización 164. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 162, o para usar en la Forma de realización 163, en donde el compuesto del Ejemplo N.º 58, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y el agente terapéutico adicional se formulan como composiciones o dosis separadas para uso simultáneo, separado o secuencial para usar en el tratamiento, en donde las cantidades del compuesto del Ejemplo N.º 58, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y del agente terapéutico adicional son, en conjunto, terapéuticamente eficaces.

[001581] Forma de realización 165. Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto del Ejemplo N.º 58, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) un diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[001582] Forma de realización 166. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 162, o para usar en la Forma de realización 163, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 165, en donde el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico.

[001583] Forma de realización 167. La combinación farmacéutica de la Forma de realización 162, o para usar en la Forma de realización 163, o la composición farmacéutica de la Forma de realización 165, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en binimetinib, encorafenib, selumetinib, sorafenib, trametinib, vemurafenib, cetuximab o un biosimilar de este, panitumumab o un biosimilar de este, erlotinib, lapatinib, gefitinib, nivolumab o un biosimilar de este, pembrolizumab o un biosimilar de este, cemiplimab o un biosimilar de este, pidilizumab o un biosimilar de este, atezolizumab o un biosimilar de este, avelumab o un biosimilar de este, y durvalumab o un biosimilar de este.