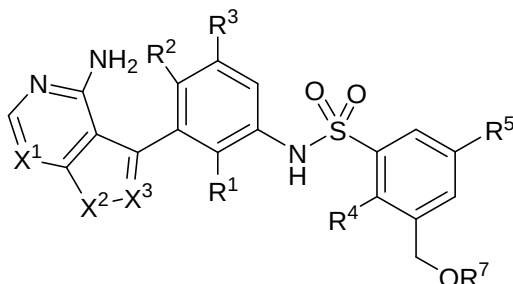


NOVEDAD DE LA INVENCIONREIVINDICACIONES

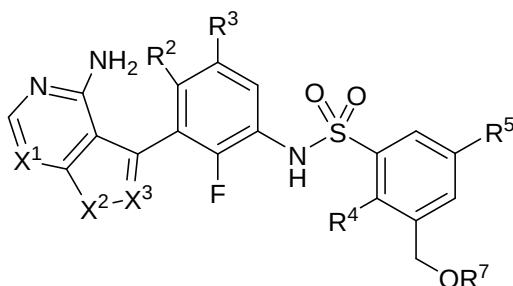
- 5 1.- Un compuesto representado por la Fórmula I-A:



Fórmula I-A

- o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero o tautómero del mismo, en donde: X¹ y X³ son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste en CH y N; X² se selecciona del grupo que consiste en NR⁶, O, y S; R¹, R², y R³ son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, ciano y alcoxi; R⁴ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alcoxi y alquilo; R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno y alquilo; R⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenoilo, alquenalquilo, alquinoilo, alquinalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquenoilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; y R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, y acilo.

- 2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque por lo menos uno de R¹, R², y R³ es halógeno.
- 3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado además porque por lo menos uno de R¹, R², y R³ es fluoro.
- 4.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque R¹ es fluoro.
- 5.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque X¹ es N.
- 6.- Un compuesto representado por la Fórmula I-B:

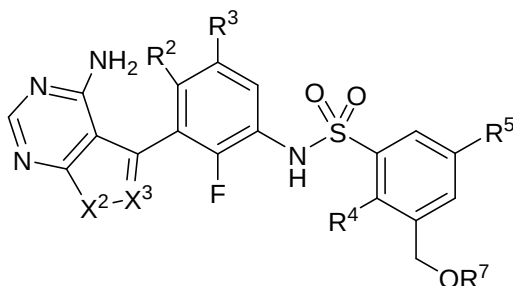


Fórmula I-B

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero o tautómero del mismo, en donde: X¹ y X³ son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste en CH y N; X² se selecciona del grupo que consiste en NR⁶, O, y S; R² y R³ cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, ciano, y alcoxi; R⁴ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alcoxi y alquilo; R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno y alquilo; R⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquenilalquilo, alquinilo, alquinilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; y R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, y acilo.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque X¹ es N.

8.- Un compuesto representado por la Fórmula I-C:



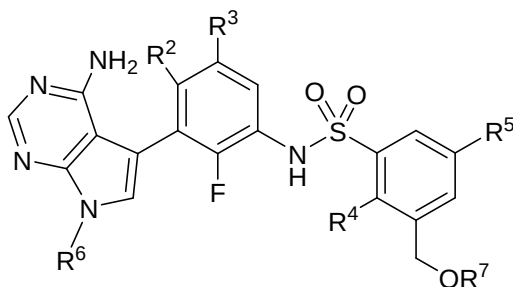
Fórmula I-C

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero o tautómero del mismo, en donde: X² se selecciona del grupo que consiste en NR⁶, O, y S; X³ se selecciona del grupo que consiste en CH y N; R² y R³ cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, ciano, y alcoxi; R⁴ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alcoxi y alquilo; R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno y alquilo; R⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquenilalquilo, alquinilo, alquinilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; y R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, y acilo.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además

porque X^2 es NR^6 .

10.- Un compuesto representado por la Fórmula I-D:



Fórmula I-D

5 o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, estereoisómero o tautómero del mismo, en donde: R^2 y R^3 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, ciano, y alcoxi; R^4 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alcoxi y alquilo; R^5 se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno y alquilo; R^6 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquenilalquilo, alquinilo, alquinilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, 10 alcoxialquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; y R^7 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, y acetato.

11.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, caracterizado además porque R^2 es H y R^3 es H.

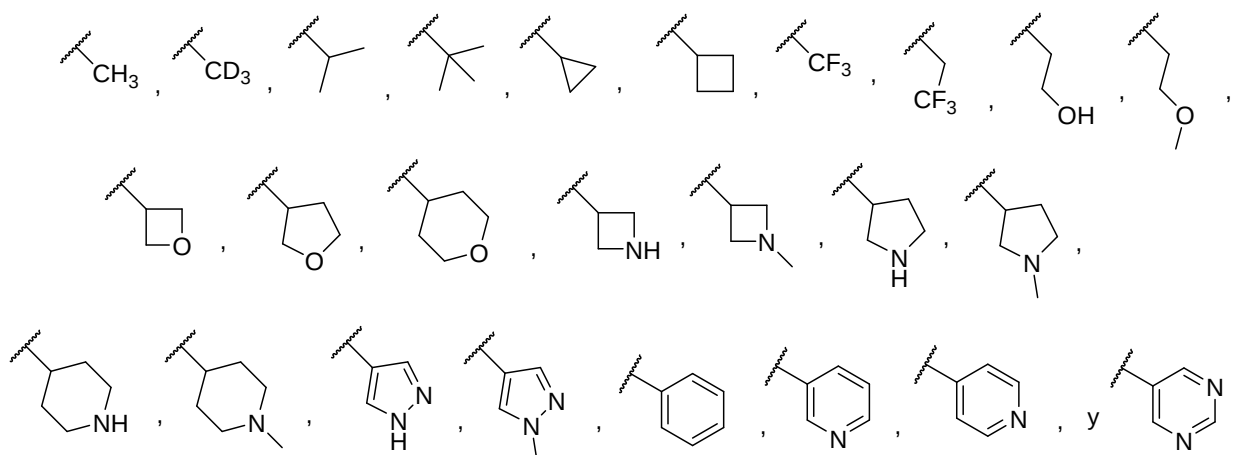
15 12.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, caracterizado además porque R^2 es F y R^3 es H.

13.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, caracterizado además porque R^2 es H y R^3 es F.

14.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado además porque R^6 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_1-C_8) , alquenilo de (C_2-C_8) , (C_2-C_8) alquenilo- (C_1-C_4) alquilo, alquinilo de (C_2-C_8) , (C_2-C_8) alquinil- (C_1-C_4) alquilo, 20 cicloalquilo de (C_3-C_8) , (C_3-C_8) cicloalquil- (C_1-C_4) alquilo, (C_3-C_8) alcoxi- (C_1-C_4) alquilo, cicloalquenilo de (C_3-C_8) , (C_3-C_8) cicloalquenil- (C_1-C_4) alquilo, heterociclilo, heterociclil- (C_1-C_4) alquilo, arilo, heteroarilo, y heteroaril- (C_1-C_4) alquilo.

25 15.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado además porque R^6 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_1-C_8) , cicloalquilo de (C_3-C_8) , (C_3-C_8) alcoxi- (C_1-C_4) alquilo, heterociclilo, y heteroarilo.

16.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado además porque R^6 se selecciona del grupo que consiste en



17.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado además porque R^4 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alcoxi de (C_1 - C_6) y alquilo de (C_1 - C_6).

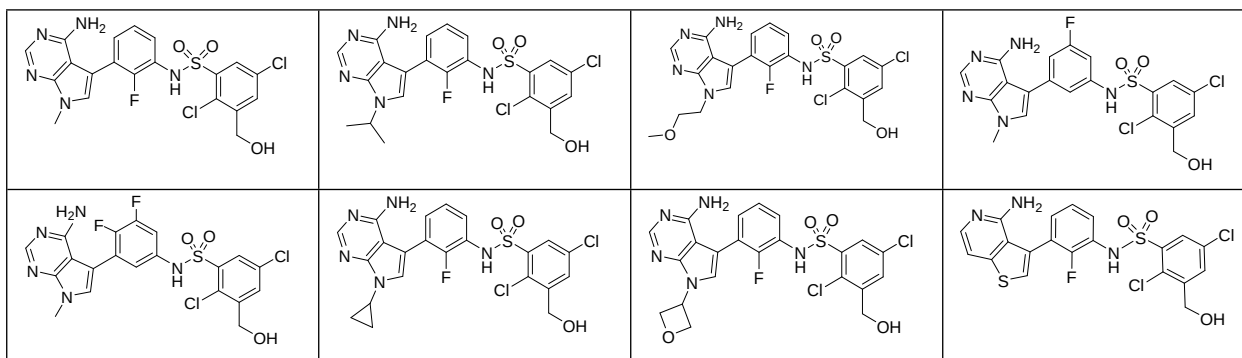
18.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado además porque R^4 se selecciona del grupo que consiste en cloro, flúor, metoxi y metilo.

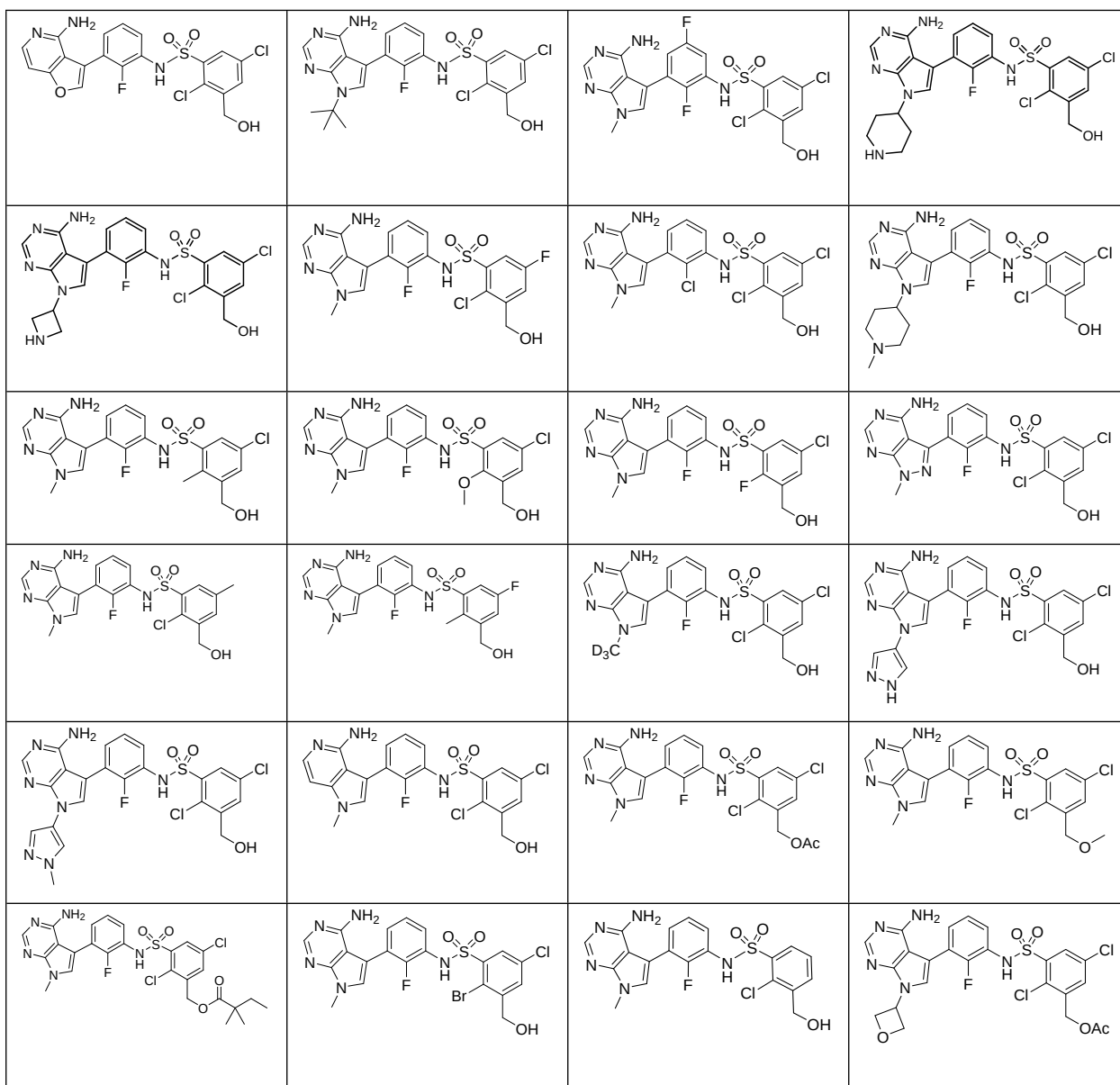
19.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado además porque R^5 se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno y alquilo de (C_1 - C_6).

20.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, caracterizado además porque R^5 se selecciona del grupo que consiste en cloro, fluoro y metilo.

21.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizado además porque R^7 es H.

22.- Un compuesto caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste en:





y sales, enantiómeros, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

23.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

24.- Un método para tratar una enfermedad provocada por una desregulación de la respuesta integrada al estrés en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de la composición farmacéutica de la reivindicación 23.

25.- El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además

porque la desregulación de la respuesta integrada al estrés y/o una respuesta de proteína desplegada es provocada por una quinasa seleccionada del grupo que consiste en PERK quinasa y GCN2 quinasa.

5 26.- El método de conformidad con la reivindicación 24 o 25, caracterizado además porque la desregulación de la respuesta integrada al estrés y/o la respuesta de proteína desplegada es provocada por la GCN2 quinasa.

 27.- El método de conformidad con la reivindicación 24 o 25, caracterizado además porque la desregulación de la respuesta integrada al estrés y/o la respuesta de proteína desplegada es provocada por la PERK quinasa.

10 28.- Un método para modular la actividad de la GCN2 quinasa en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de la composición farmacéutica de la reivindicación 23.

15 29.- Un método para activar la GCN2 quinasa en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de la composición farmacéutica de la reivindicación 23.

20 30.- Un método para modular la actividad de PERK quinasa en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de la composición farmacéutica de la reivindicación 23.

25 31.- Un método para activar la PERK quinasa en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de la composición farmacéutica de la reivindicación 23.

 32.- Un método para inhibir la GCN2 quinasa e inhibir la PERK quinasa en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de la composición farmacéutica de la reivindicación 23.

30 33.- Un método para inhibir la actividad de la GCN2 quinasa en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de la composición farmacéutica de la reivindicación 23.

35 34.- Un método para inhibir la actividad de PERK quinasa en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del

compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de la composición farmacéutica de la reivindicación 23.

35.- Un método para tratar un cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de la composición farmacéutica de la reivindicación 23.

36.- El método de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado además porque el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer de páncreas, cáncer de faringe, cáncer de laringe, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer duodenal, cáncer de intestino delgado, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de testículo, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de tiroides, cáncer renal, cáncer uterino, coriocarcinoma gestacional, tumor cerebral, retinoblastoma, cáncer de piel, melanoma, sarcoma, fibrosarcoma, tumor óseo maligno, cáncer de vejiga urinaria, cáncer hematológico, leucemia, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple, linfoma de células B, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de célula T, eritroleucemia, linfoma histiocítico, macroglobulinemia de Waldenstrom, amiloidosis de cadena ligera y linfoma maligno.

37.- El método de conformidad con la reivindicación 36 o 37, caracterizado además porque el cáncer es leucemia.

38.- El método de conformidad con la reivindicación 36 o 37, caracterizado además porque el cáncer es leucemia mieloide aguda.

39.- El método de conformidad con la reivindicación 36 o 37, caracterizado además porque el cáncer es leucemia linfoblástica aguda.

40.- El método de conformidad con la reivindicación 36 o 37, caracterizado además porque el cáncer es fibrosarcoma.

41.- El método de conformidad con la reivindicación 36 o 37, caracterizado además porque el cáncer es mieloma múltiple.

42.- El método de conformidad con la reivindicación 36 o 37, caracterizado además porque el cáncer es linfoma.

43.- El método de conformidad con la reivindicación 127 o 128, caracterizado además porque el cáncer es linfoma de la célula B.

44.- El método de conformidad con la reivindicación 36 o 37, caracterizado además porque el cáncer es linfoma de célula T.

45.- Un método para tratar amiloidosis en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de la composición farmacéutica de la reivindicación 23.

46.- Un método para tratar amiloidosis de cadena ligera en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de la composición farmacéutica de la reivindicación 23.

47.- Un método para tratar una enfermedad seleccionada de una enfermedad relacionada con GCN2 y una enfermedad relacionada con PERK, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de la composición farmacéutica de la reivindicación 23.

48.- El método de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado además porque la enfermedad es una enfermedad relacionada con GCN2.

49.- El método de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado además porque la enfermedad es una enfermedad relacionada con PERK.

50.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 47 a 49, caracterizado además porque la enfermedad es un cáncer.

51.- El método de conformidad con la reivindicación 50, caracterizado además porque el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer de páncreas, cáncer de faringe, cáncer de laringe, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer duodenal, cáncer de intestino delgado, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de testículo, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de tiroides, cáncer renal, cáncer uterino, coriocarcinoma gestacional, tumor cerebral, retinoblastoma, cáncer de piel, melanoma, sarcoma, fibrosarcoma, tumor óseo maligno, cáncer de vejiga urinaria, cáncer hematológico, leucemia, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple, linfoma de células B, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de célula T, eritroleucemia, linfoma histocítico, macroglobulinemia de Waldenstrom, y linfoma maligno.

52.- El método de conformidad con la reivindicación 50 o 51, caracterizado además porque el cáncer es leucemia.

53.- El método de conformidad con la reivindicación 50 o 51, caracterizado además porque el cáncer es leucemia mieloide aguda.

54.- El método de conformidad con la reivindicación 50 o 51, caracterizado además porque el cáncer es leucemia linfoblástica aguda.

55.- El método de conformidad con la reivindicación 50 o 51, caracterizado

además porque el cáncer es fibrosarcoma.

56.- El método de conformidad con la reivindicación 50 o 51, caracterizado además porque el cáncer es mieloma múltiple.

57.- El método de conformidad con la reivindicación 50 o 51, caracterizado
5 además porque el cáncer es linfoma.

58.- El método de conformidad con la reivindicación 50 o 51, caracterizado además porque el cáncer es linfoma de la célula B.

59.- El método de conformidad con la reivindicación 50 o 51, caracterizado además porque el cáncer es linfoma de célula T.

60.- El método de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado además
10 porque la enfermedad es amiloidosis.

61.- El método de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado además porque la enfermedad es amiloidosis de cadena ligera.

62.- Un método para tratar una enfermedad seleccionada de una enfermedad
15 relacionada con GCN2 y una enfermedad relacionada con PERK, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos.

63.- El método de conformidad con la reivindicación 62, caracterizado además
20 porque la enfermedad es una enfermedad relacionada con GCN2.

64.- El método de conformidad con la reivindicación 62, caracterizado además porque la enfermedad es una enfermedad relacionada con PERK.

65.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 62 a 64, caracterizado además porque la enfermedad es un cáncer.

66.- El método de conformidad con la reivindicación 65, caracterizado además
25 porque el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer de páncreas, cáncer de faringe, cáncer de laringe, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer duodenal, cáncer de intestino delgado, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de testículo, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de tiroides, cáncer renal, cáncer uterino, coriocarcinoma gestacional, tumor cerebral, retinoblastoma, cáncer de piel, melanoma, sarcoma, fibrosarcoma, tumor óseo maligno, cáncer de vejiga urinaria, cáncer hematológico, leucemia,
30 leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple, linfoma de células B, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de célula T, eritroleucemia, linfoma histiocítico,
35 macroglobulinemia de Waldenstrom, amiloidosis de cadena ligera y linfoma maligno.

67.- El método de conformidad con la reivindicación 65 o 66, caracterizado además porque el cáncer es leucemia.

68.- El método de conformidad con la reivindicación 65 o 66, caracterizado además porque la leucemia es leucemia mieloide aguda.

5 69.- El método de conformidad con la reivindicación 65 o 66, caracterizado además porque la leucemia es leucemia linfoblástica aguda.

70.- El método de conformidad con la reivindicación 65 o 66, caracterizado además porque el cáncer es fibrosarcoma.

10 71.- El método de conformidad con la reivindicación 65 o 66, caracterizado además porque el cáncer es mieloma múltiple.

72.- El método de conformidad con la reivindicación 65 o 66, caracterizado además porque el cáncer es linfoma.

73.- El método de conformidad con la reivindicación 65 o 66, caracterizado además porque el cáncer es linfoma de la célula B.

15 74.- El método de conformidad con la reivindicación 65 o 66, caracterizado además porque el cáncer es linfoma de célula T.

75.- El método de conformidad con la reivindicación 62, caracterizado además porque la enfermedad es amiloidosis.

20 76.- El método de conformidad con la reivindicación 62, caracterizado además porque la enfermedad es amiloidosis de cadena ligera.

77.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 62 a 76, caracterizado además porque uno o más agentes terapéuticos se selecciona del grupo que consiste en un agente IMiD, un inhibidor del proteasoma, un esteroide, un agente anti-CD38, un agente anti-CD20, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de PI3K, un anticuerpo biespecífico, un análogo de nucleósido, un inhibidor de BTK, un agente alquilante de ADN, un inhibidor de EZH2, una antraciclina, un inhibidor de topoisomerasa, un platino, un inhibidor de tirosina quinasa, un inhibidor de HDAC, un inhibidor de exportación nuclear, un agente anti-microtúbulo, L-asparaginasa, asparaginasa pegilada, un inhibidor de PERK, un inhibidor de mTOR, un agente inmunomodulador, un inhibidor de la trayectoria MAPK, un inhibidor de MEK, un inhibidor de ERK y un inhibidor de Ras.

30 78.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 62 a 76, caracterizado además porque uno o más agentes terapéuticos se selecciona del grupo que consiste en L-asparaginasa, pegaspargasa, calaspargasa pegol – mnkl, bortezomib, carfilzomib, ixazomib, talidomida, pomalidomida, lenalidomida, dexametasona, prednisona, daratumumab, daratumumab / hialuronidasa, isatuximab, rituximab, obinutuzumab, venetoclax, idelalisib, copanlisib, duvelisib, 35 umbralisib, gemcitabina, citarabina, ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib, bendamustina,

ciclofosfamida, tazemetostat, doxorubicina, daunorubicina, etopósido, oxaloplatino, carboplatino, cisplatino, bosutinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, ponatinib, panobinostat, selinexor, vincristina, JZP-458, eriaspasa, PF745 (JZP-341), asparaginasa *Erwinia chrysanthemi* (crisantaspasa), *Escherichia coli* asparaginasa (colaspasa), un agente anti-PD1, un agente anti-PDL1, y un agente anti-CTLA4.

5 79.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 23, para usarse en el tratamiento de una enfermedad provocada por una desregulación de una respuesta integrada al estrés y/o la respuesta de proteína desplegada en un paciente que lo necesite.

10 80.- El uso como se reclama en la reivindicación 79, en donde la desregulación de la respuesta integrada al estrés y/o la respuesta de proteína desplegada es provocada por una quinasa seleccionada del grupo que consiste en PERK quinasa y GCN2 quinasa.

15 81.- El uso como se reclama en la reivindicación 79 u 80, en donde la desregulación de la respuesta integrada al estrés y/o la respuesta de proteína desplegada es provocada por la GCN2 quinasa.

82.- El uso como se reclama en la reivindicación 79 u 80, en donde la desregulación de la respuesta integrada al estrés y/o la respuesta de proteína desplegada es provocada por la PERK quinasa.

20 83.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 23, para usarse en la modulación de la actividad de GCN2 quinasa en un paciente que lo necesita.

25 84.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 23, para usarse en la activación de la GCN2 quinasa en un paciente que lo necesita.

85.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 23, para usarse en la modulación de la actividad de PERK quinasa en un paciente que lo necesita.

30 86.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 23, para usarse en la activación de PERK quinasa en un paciente que lo necesita.

35 87.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 23, para usarse en la inhibición de GCN2 quinasa y la inhibición de PERK quinasa en

un paciente que lo necesita.

5 88.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 23, para usarse en la modulación de la actividad de GCN2 quinasa en un paciente que lo necesita.

 89.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 23, para usarse en la inhibición de la actividad de PERK quinasa en un paciente que lo necesita.

10 90. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 23, para usarse en el tratamiento de un cáncer en un paciente que lo necesita.

 91.- El uso como se reclama en la reivindicación 89, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer de páncreas, cáncer de faringe, cáncer de laringe, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer duodenal, cáncer de intestino delgado, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de testículo, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de tiroides, cáncer renal, cáncer uterino, coriocarcinoma gestacional, tumor cerebral, retinoblastoma, cáncer de piel, melanoma, sarcoma, fibrosarcoma, tumor óseo maligno, cáncer de vejiga urinaria, cáncer hematológico, leucemia, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple , linfoma de células B, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de célula T, eritroleucemia, linfoma histocítico, macroglobulinemia de Waldenstrom, y linfoma maligno.

25 92.- El uso como se reclama en la reivindicación 89 o 90, en donde el cáncer es leucemia.

 93.- El uso como se reclama en la reivindicación 89 o 90, en donde el cáncer es leucemia mieloide aguda.

 94.- El uso como se reclama en la reivindicación 89 o 90, en donde el cáncer es leucemia linfoblástica aguda.

30 95.- El uso como se reclama en la reivindicación 89 o 90, en donde el cáncer es fibrosarcoma.

 96.- El uso como se reclama en la reivindicación 89 o 90, en donde el cáncer es mieloma múltiple.

35 97.- El uso como se reclama en la reivindicación 89 o 90, en donde el cáncer es linfoma.

98.- El uso como se reclama en la reivindicación 89 o 90, en donde el cáncer es linfoma de la célula B.

99.- El uso como se reclama en la reivindicación 89 o 90, en donde el cáncer es linfoma de célula T.

5 100.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 23, para usarse en el tratamiento de amiloidosis en un paciente que lo necesita.

10 101.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 23, para usarse en el tratamiento de amiloidosis de cadena ligera en un paciente que lo necesita.

15 102.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 23, para usarse en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de una enfermedad relacionada con GCN2 y una enfermedad relacionada con PERK, en un paciente que lo necesita.

103.- El uso como se reclama en la reivindicación 101, en donde la enfermedad es una enfermedad relacionada con GCN2.

20 104.- El uso como se reclama en la reivindicación 101, en donde la enfermedad es una enfermedad relacionada con PERK.

105.- El uso como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 101 a 103, en donde la enfermedad es un cáncer.

25 106.- El uso como se reclama en la reivindicación 104, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer de páncreas, cáncer de faringe, cáncer de laringe, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer duodenal, cáncer de intestino delgado, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de testículo, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de tiroides, cáncer renal, cáncer uterino, coriocarcinoma gestacional, tumor cerebral, retinoblastoma, cáncer de piel, melanoma, sarcoma, fibrosarcoma, tumor óseo maligno, cáncer de vejiga urinaria, cáncer hematológico, leucemia, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple, linfoma de células B, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de célula T, eritroleucemia, linfoma histocítico, macroglobulinemia de Waldenstrom, y linfoma maligno.

35 107.- El uso como se reclama en la reivindicación 103 o 104, en donde el cáncer es leucemia.

- 108.- El uso como se reclama en la reivindicación 103 o 104, en donde el cáncer es leucemia mieloide aguda.
- 109.- El uso como se reclama en la reivindicación 103 o 104, en donde el cáncer es leucemia linfoblástica aguda.
- 5 110.- El uso como se reclama en la reivindicación 103 o 104, en donde el cáncer es fibrosarcoma.
- 111.- El método de conformidad con la reivindicación 103 o 104, caracterizado además porque el cáncer es mieloma múltiple.
- 112.- El método de conformidad con la reivindicación 103 o 104, caracterizado
10 además porque el cáncer es linfoma.
- 113.- El método de conformidad con la reivindicación 103 o 104, caracterizado además porque el cáncer es linfoma de la célula B.
- 114.- El método de conformidad con la reivindicación 103 o 104, caracterizado además porque el cáncer es linfoma de célula T.
- 15 115.- El uso como se reclama en la reivindicación 101, en donde la enfermedad es amiloidosis.
- 116.- El uso como se reclama en la reivindicación 101, en donde la enfermedad es amiloidosis de cadena ligera.
- 117.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22,
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 23, para usarse en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de una enfermedad relacionada con GCN2 y una enfermedad relacionada con PERK, en un paciente que lo necesita.
- 118.- El uso como se reclama en la reivindicación 116, en donde la enfermedad es
25 una enfermedad relacionada con GCN2.
- 119.- El uso como se reclama en la reivindicación 116, en donde la enfermedad es una enfermedad relacionada con PERK.
- 120.- El uso como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 116 a 118, en donde la enfermedad es un cáncer.
- 30 121.- El uso como se reclama en la reivindicación 119, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer de páncreas, cáncer de faringe, cáncer de laringe, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer duodenal, cáncer de intestino delgado, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de testículo, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de tiroides, cáncer renal, cáncer uterino, coriocarcinoma
35 gestacional, tumor cerebral, retinoblastoma, cáncer de piel, melanoma, sarcoma, fibrosarcoma,

tumor óseo maligno, cáncer de vejiga urinaria, cáncer hematológico, leucemia, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple, linfoma de células B, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de célula T, eritroleucemia, linfoma histocítico, macroglobulinemia de Waldenstrom, y linfoma maligno.

122.- El uso como se reclama en la reivindicación 119 o 120, en donde el cáncer es leucemia.

123.- El uso como se reclama en la reivindicación 119 o 120, en donde la leucemia es leucemia mieloide aguda.

10 124.- El uso como se reclama en la reivindicación 119 o 120, en donde la leucemia es leucemia linfoblástica aguda.

125.- El uso como se reclama en la reivindicación 119 o 120, en donde el cáncer es fibrosarcoma.

15 126.- El método de conformidad con la reivindicación 119 o 120, caracterizado además porque el cáncer es mieloma múltiple.

127.- El método de conformidad con la reivindicación 119 o 120, caracterizado además porque el cáncer es linfoma.

128.- El método de conformidad con la reivindicación 119 o 120, caracterizado además porque el cáncer es linfoma de la célula B.

20 129.- El método de conformidad con la reivindicación 119 o 120, caracterizado además porque el cáncer es linfoma de célula T.

130.- El uso como se reclama en la reivindicación 116, en donde la enfermedad es amiloidosis.

25 131.- El método de conformidad con la reivindicación 116, caracterizado además porque la enfermedad es amiloidosis de cadena ligera.

132.- El uso como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 116 a 130, en donde uno o más agentes terapéuticos se selecciona del grupo que consiste en un agente IMiD, un inhibidor del proteasoma, un esteroide, un agente anti-CD38, un agente anti-CD20, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de PI3K, un anticuerpo Biespecífico, un análogo de nucleósido, un inhibidor de BTK, un agente alquilante de ADN, un inhibidor de EZH2, una antraciclina, un inhibidor de topoisomerasa, un platino, un inhibidor de tirosina quinasa, un inhibidor de HDAC, un inhibidor de exportación nuclear, un agente anti-microtúbulo, L-asparaginasa, asparaginasa pegilada, un inhibidor de PERK, un inhibidor de mTOR, un agente inmunomodulador, un inhibidor de la trayectoria MAPK, un inhibidor de MEK, un inhibidor de ERK y un inhibidor de Ras.

35 133.- El uso como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 116 a 130, en

donde uno o más agentes terapéuticos se selecciona del grupo que consiste en L-asparaginasa, pegaspargasa, calaspargasa pegol – mnkl, bortezomib, carfilzomib, ixazomib, talidomida, pomalidomida, lenalidomida, dexametasona, prednisona, daratumumab, daratumumab / hialuronidasa, isatuximab, rituximab, obinutuzumab, venetoclax, idelalisib, copanlisib, duvelisib, umbralisib, gemcitabina, citarabina, ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib, bendamustina, ciclofosfamida, tazemetostat, doxorubicina, daunorubicina, etopósido, oxaloplatino, carboplatino, cisplatino, bosutinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, ponatinib, panobinostat, selinexor, vincristina, JZP-458, eriaspasa, PF745 (JZP-341), asparaginasa *Erwinia chrysanthemi* (crisantaspasa), *Escherichia coli* asparaginasa (colaspasa), un agente anti-PD1, un agente anti-PDL1, y un agente anti-CTLA4.