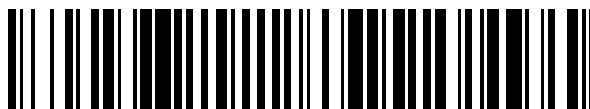


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 330**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06	(2006.01)	C07D 419/00	(2006.01)
C07D 213/73	(2006.01)	C07D 211/72	(2006.01)
A61K 31/4965	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 401/00	(2006.01)		
C07D 403/00	(2006.01)		
C07D 405/00	(2006.01)		
C07D 409/00	(2006.01)		
C07D 411/00	(2006.01)		
C07D 413/00	(2006.01)		
C07D 417/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2004 E 04715001 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 1603570**

54 Título: **Compuesto de heteroarilamino inhibidores de proteínas quinasas**

30 Prioridad:

26.02.2003 US 449588 P
29.01.2004 US 540229 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.04.2013

73 Titular/es:

SUGEN, INC. (100.0%)
235 EAST 42ND STREET
NEW YORK, NY 10017, US

72 Inventor/es:

CUI, JINGJONG, JEAN;
ZHANG, JENNIFER;
HANAU, CATHLEEN ELIZABETH;
BHUMRAKAR, DILIP;
BOTROUS, IRINY;
CHU, JI YU;
FUNK, LEE A.;
HARRIS JR., G. DAVIS;
JIA, LEI;
JOHNSON, JOANNE;
KOLODZIEJ, STEPHEN A.;
KUNG, PEI-PEI;
LI, XIAOYUAN (SHARON);
LIN, JASON (QISHEN);
MENG, JERRY JIALUN;
NAMBU, MITCHELL DAVID;
NELSON, CHRISTOPHER G.;
PAIRISH, MASON ALAN;
SHEN, HONG;
TRAN-DUBE, MICHELLE;
WALTER, ALLISON y
ZHANG, FANG-JIE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 401 330 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos de heteroarilamino inhibidores de proteín quinasas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere, en general, a procedimientos y a compuestos químicos nuevos. Más particularmente, la invención proporciona nuevos compuestos de heteroarilamino, particularmente aminopiridinas y aminopirazinazinas, que tienen actividad proteín tirosín quinasa, y a procedimientos para sintetizar y utilizar tales compuestos.

Antecedentes

10 Las proteín quinasas ("PK") son enzimas que catalizan la fosforilación de grupos hidroxilo de los restos de tirosina, serina y treonina de las proteínas. Las consecuencias de esta actividad, aparentemente simple, son asombrosas; dependen de la actividad de las PK, el crecimiento, la diferenciación y la proliferación celular, es decir, prácticamente todos los aspectos de la vida celular de una forma u otra. Además, la actividad anormal de las PK se ha relacionado con una serie de trastornos, que varían desde enfermedades que relativamente no amenazan la vida, tales como la psoriasis a enfermedades extremadamente virulentas tales como el glioblastoma (un cáncer cerebral).

15 En la práctica, las PK se pueden dividir en dos clases, las proteín tirosín quinasas (PTK) y las serín treonín quinasas (STK).

Uno de los principales aspectos de la actividad de las PTK es su relación con los receptores de factores de crecimiento. Los receptores de factores de crecimiento son proteínas de la superficie celular. Cuando se unen a un ligando de factor de crecimiento, los receptores de factores de crecimiento se convierten en una forma activa que interactúa con proteínas de la superficie interna de la membrana celular. Esto conduce a la fosforilación de los restos de tirosina del receptor y otras proteínas y a la formación dentro de la célula de complejos con una variedad de moléculas citoplasmáticas señalizadoras, que a su vez, efectúan numerosas respuestas celulares tales como la división celular (proliferación), diferenciación celular, crecimiento celular, expresión de efectos metabólicos al microambiente extracelular, etc. Para un análisis más completo, véase Schlessinger y Ullrich, Neuron 9: 303-391 (1992), que se incorpora por referencia, incluyendo cualquiera de los dibujos, como si se expusiera completamente en el presente documento.

Los receptores de factores de crecimiento con actividad PTK se denominan tirosín quinasas receptoras (RTK). Comprenden una gran familia de receptores transmembrana con actividades biológicas diversas. Hasta ahora, se han identificado al menos diecinueve (19) subfamilias distintas de RTK. Un ejemplo de estas es la subfamilia designada "HER" RTK, que incluye el EGFR (receptor de factor de crecimiento epitelial), HER2, HER3 y HER4. Estas RTK consisten en un dominio extracelular que se une a ligandos glicosilados, un dominio transmembrana y un dominio intracelular catalítico citoplasmático que puede fosforilar restos de tirosina en las proteínas.

Otra subfamilia de RTK consiste en el receptor de la insulina (IR), el receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1R) y el receptor relacionado con el receptor de la insulina (IRR). El IR e IGF-1R interactúan con la insulina, IGF I e IGF II, para formar un heterotetrámero con dos subunidades α glicosiladas totalmente extracelulares y dos subunidades β que cruzan la membrana celular y que contienen el dominio tirosín quinasa.

Una tercera subfamilia RTK se denomina grupo del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas ("PDGFR"), que incluye el PDGFR α , PDGFR β , CSFIR, c-kit y c-fms. Estos receptores consisten en dominios extracelulares glicosilados compuestos por un número variable de bucles similares a los de inmunoglobulinas y un dominio intracelular en el que el dominio tirosín quinasa está interrumpido por secuencias de aminoácidos sin determinar.

Otro grupo que, debido a su similitud a la subfamilia PDGFR, a veces se incorpora en el grupo anterior, es el de la subfamilia del receptor de la quinasa hepática fetal (flk). Se cree que este grupo está compuesto por la quinasa hepática fetal 1/receptor con inserción de dominio quinasa (KDR/FLK1), y tirosina quinasa de tipo flk-1R, flk-4 y fms 1 (flt-1).

Otro miembro de la familia del receptor del factor de crecimiento tirosín quinasa es el subgrupo del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF). Este grupo consiste en cuatro receptores, FGFR1-4, y siete ligandos FGF 1-7. Aunque aún no se han definido bien, parece que los receptores consisten en un dominio extracelular glicosilado que contiene un número variable de bucles similares a las inmunoglobulinas y un dominio intracelular en el que la secuencia de tirosín quinasa está interrumpida por regiones de secuencias de aminoácidos sin determinar.

Otro miembro de la familia del receptor del factor de crecimiento tirosín quinasa es el subgrupo del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular ("VEGF"). El VEGF es una glicoproteína dimérica similar al PDGF pero tiene diferentes funciones biológicas y de especificidad por células diana *in vivo*. En particular, se piensa actualmente que el VEGF desempeña un papel esencial en la vasculogénesis y en la angiogénesis.

Otro miembro de la familia del receptor del factor de crecimiento tirosín quinasa es MET, a menudo mencionado como c-Met, también denominado tirosín quinasa receptora del factor de crecimiento del hepatocito humano (hHGFR). Se piensa que c-Met desempeña un papel en el crecimiento del tumor primario y en la metástasis.

- 5 Una relación más completa de las subfamilias conocidas de RTK se describe en Plowman y col., DN&P, 7 (6): 334–339 (1994), que se incorpora por referencia, incluyendo cualquiera de los dibujos, como si se expusiera completamente en el presente documento.

Además de los RTK, también existe una familia de PTK totalmente intracelular llamada “tirosín quinasas no receptoras”, o “tirosín quinasas celulares”. Esta última denominación, abreviada como “CTK”, se usará en el presente documento. Las CTK no contienen dominios extracelulares ni transmembrana. Actualmente, se han
10 identificado unas 24 CTK en 11 subfamilias (Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes, Fps, Fak, Jak, y Ack). La subfamilia Src parece ser, con mucho, el grupo más grande de CTK e incluye Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr, AUR1, AUR2 e Yrk. Para un análisis más detallado de las CTK, véase Bolen, Oncogene, 8: 2025–2031 (1993), que se incorpora por referencia, incluyendo cualquiera de los dibujos, como si se expusiera completamente en el presente documento.

15 Las serín/treonín quinasas, STK, como las CTK, son predominantemente intracelulares, aunque hay unas cuantas quinasas receptoras del tipo STK. Las STK son las quinasas del citosol más comunes; es decir, quinasas que realizan su función en la parte del citoplasma que no son orgánulos ni citosqueleto. El citosol es la región en la célula donde se produce mucha de la actividad metabólica intermediaria y biosintética de las células; por ejemplo, en el citosol se sintetizan las proteínas en los ribosomas. Las STK incluyen CDk2, Raf, la familia de quinasas ZC, la
20 familia de quinasas NEK, y BUB1.

Las RTK, las CTK y STK se han implicado en una serie de afecciones patológicas incluyendo, significativamente, el cáncer. Otras afecciones patológicas que han sido asociadas con las PTK, incluyen, sin limitarse a ellas, psoriasis, cirrosis hepática, diabetes, angiogénesis, reestenosis, enfermedades oculares, artritis reumatoide, y otros trastornos inflamatorios, trastornos inmunológicos tales como la enfermedad autoinmunitaria, enfermedad cardiovascular tal
25 como aterosclerosis y una variedad de trastornos renales.

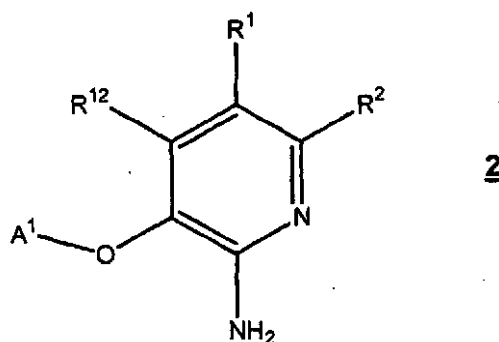
Con respecto al cáncer, dos de las hipótesis más importantes que se han avanzado para explicar la proliferación celular excesiva que lleva al desarrollo del tumor, se refieren a funciones que se sabe que están reguladas por las PK. Es decir, se ha sugerido que el crecimiento celular maligno resulta de un fallo en los mecanismos que controlan la división celular y/o su diferenciación. Se ha demostrado que los productos proteicos de varios proto-oncogenes
30 están involucrados en las rutas de transducción de señales que regulan el crecimiento y diferenciación celular. Estos productos proteicos de los proto-oncogenes incluyen los factores de crecimiento extracelulares, receptores PTK del factor de crecimiento transmembrana (RTK), PTK citoplasmáticas y STK citosólicas, tratadas anteriormente.

En vista del vínculo aparente entre las actividades celulares relativas a las PK y una amplia variedad de trastornos del ser humano, no sorprende que se hayan dedicado grandes esfuerzos en un intento de identificar maneras de modular la actividad de las PK. Algunos de estos se basan en enfoques biomiméticos, utilizando grandes moléculas que tienen como patrón aquellas involucradas en los procesos celulares reales (por ejemplo, ligandos mutantes (Solicitud de Estados Unidos N° de serie 4.966.849); receptores solubles y anticuerpos (Solicitud N° WO 94/10202, Kendall and Thomas, Proc. Nat'l Acad. Sci., 90: 10705–10709 (1994), Kim, y col., Nature, 362: 841–844 (1993));
35 ligandos de ARN (Jelinek, y col., Biochemistry, 33: 10450–56); Takano, y col., Mol. Bio. Cell, 4: 358A (1993); Kinsella, y col., Exp. Cell Res., 199: 56–62 (1992); Wright, y col., J. Cellular Phys., 152: 448–57) e inhibidores tirosín quinasa (documentos WO 94/03427; WO 92/21660; WO 91/15495; WO 94/14808; Patente de Estados Unidos N° 5.330.992; Mariani, y col., Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 35: 2268 (1994)).

Además de lo expuesto anteriormente, se han hecho intentos para identificar moléculas pequeñas que actúen como inhibidores de las PK. Por ejemplo, se han descrito como inhibidores de tirosín quinasa compuestos de arilo bis-monocíclicos, bicíclicos y heterocíclicos (documento PCT WO 92/20642), derivados de vinilen-azaindol (documento PCT WO 94/14808) y 1-ciclopropil-4-piridilquinolonas (Patente de Estados Unidos N° 5.330.992). Se han descrito como inhibidores de la PTK útiles en el tratamiento del cáncer compuestos estirilo (Patente de Estados Unidos N° 5.217.999), compuestos piridilo estiril-sustituídos (Patente de Estados Unidos N° 5.302.606), derivados de la quinazolina (Solicitud EP N° 0 566 266 A1), seleniindoles and selenuros (documento PCT WO 94/03427),
40 compuestos polihidroxílicos tricíclicos (documento PCT WO 92/21660) y compuestos del ácido bencilfosfónico (documento PCT WO 91/15495).

Sumario

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula 2



en la que:

R¹ está seleccionado entre arilo C₆₋₁₂, heteroarilo de 5-12 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₂, o heteroalíclico de 3-12 miembros; y

5 cada hidrógeno en R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³;

R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂, o arilo C₆₋₁₂;

R³ es halógeno, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, heteroalíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -C(R⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -C(R⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵ o -C(O)NR⁴R⁵, cada hidrógeno en R³ está opcionalmente

10 sustituido con uno o más grupos R⁸, y los grupos R³ en átomos adyacentes pueden combinarse para formar un grupo arilo C₆₋₁₂, heteroarilo de 5-12 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₂ o heteroalíclico de 3-12 miembros;

cada R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, heteroalíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros; o

15 cualesquiera dos de R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden, junto con el nitrógeno al que están unidos, combinarse para formar un heteroalíclico de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S; o

cualesquiera dos de R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ unidos al mismo átomo de carbono pueden combinarse para formar un grupo cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, heteroalíclico de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros; y

20 cada hidrógeno en R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁸;

cada R⁸ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, heteroalíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, -CN, alquilo -O-C₁₋₁₂, cicloalquilo -O-(CH₂)_nC₃₋₁₂, arilo -O-(CH₂)_nC₆₋₁₂, -O-(CH₂)_n (heteroalíclico de 3-12 miembros) o -O-(CH₂)_n (heteroarilo de 5-12 miembros); y cada hidrógeno en R⁸ está opcionalmente sustituido con uno o

25 más grupos R¹¹;

A¹ es -C(R⁹R¹⁰)_n-A²;

cada R⁹ y R¹⁰ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, heteroalíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -C(R⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -C(R⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵ o -C(O)NR⁴R⁵;

30 R⁹ y R¹⁰ pueden combinarse para formar un anillo cicloalquilo C₃₋₁₂, heteroalíclico de 3-12 miembros, arilo C₆₋₁₂ o heteroarilo de 5-12 miembros; y cada hidrógeno en R⁹ y R¹⁰ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³;

A² es arilo C₆₋₁₂, heteroarilo de 5-12 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₂ o heteroalíclico de 3-12 miembros y A² está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³;

35 cada R¹¹ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₁₂, C₁₋₁₂ alcoxilo, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, heteroalíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, alquilo -O-C₁₋₁₂, cicloalquilo -O-(CH₂)_nC₃₋₁₂, arilo -O-(CH₂)_nC₆₋₁₂, -O-(CH₂)_n (heteroalíclico de 3-12 miembros), -O-(CH₂)_n (heteroarilo de 5-12 miembros) o -CN, y cada hidrógeno en R¹¹ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos

40 seleccionados entre halógeno, -OH, -CN, alquilo -C₁₋₁₂ que puede estar parcial o completamente halogenado, halogenado, alquilo -O-C₁₋₁₂ que puede estar parcial o completamente halogenado, -CO, -SO y -SO₂;

R¹² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂, o arilo C₆₋₁₂

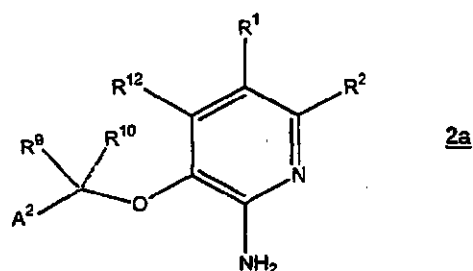
m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

45 p es 1 o 2;

o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto particular de esta realización, el compuesto tiene la fórmula 2a



en la que A^2 es arilo C_{6-12} o heteroarilo de 5–12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 .

En aspectos particulares de esta realización, y junto con cualquier otro aspecto particular de esta realización, R^1 está seleccionado entre arilo C_{6-12} y heteroarilo de 5–12 miembros, y cada hidrógeno en R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 .

En aspectos particulares de esta realización, y junto con cualquier otro aspecto particular de esta realización que no entra en contradicción con la siguiente definición de R^1 , R^1 está seleccionado entre cicloalquilo C_{3-12} , y heteroalíclico de 3–12 miembros; y cada hidrógeno en R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 .

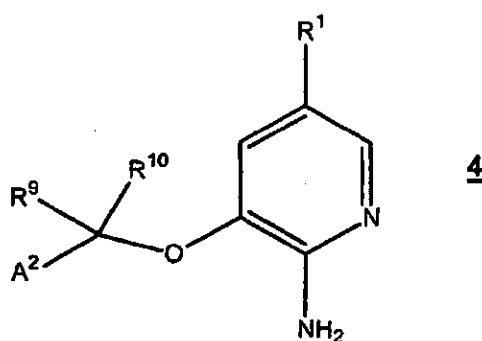
En aspectos particulares de esta realización, y junto con cualquier otro aspecto particular de esta realización, A^2 está sustituido con por lo menos un átomo de halógeno.

En aspectos particulares de esta realización, y junto con cualquier otro aspecto particular de esta realización, R^2 es hidrógeno, R^9 y R^{10} son independientemente alquilo C_{1-4} y A^2 es fenilo sustituido con por lo menos un átomo de halógeno.

En aspectos particulares de esta realización, y junto con cualquier otro aspecto particular de esta realización que no entra en contradicción con la siguiente definición de R^1 , R^1 es un grupo furano, tiofeno, pirrol, pirrolina, pirrolidina, dioxolano, oxazol, tiazol, imidazol, imidazolina, imidazolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, isoxazol, isotiazol, oxadiazol, triazol, tiadiazol, pirano, piridina, piperidina, dioxano, morfolina, ditiano, tiomorfolina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, triazina, tritiano o fenilo, y cada hidrógeno en R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 .

En aspectos particulares de esta realización, y junto con cualquier otro aspecto particular de esta realización que no entra en contradicción con la siguiente definición de R^1 , R^1 es un grupo heteroarilo de anillos condensados, y cada hidrógeno en R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 .

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula 4



en la que:

R^1 está seleccionado entre arilo C_{6-12} , heteroarilo de 5–12 miembros, cicloalquilo C_{3-12} , o heteroalíclico de 3–12 miembros; y cada hidrógeno en R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 ;

R^3 es halógeno, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heteroalíclico de 3–12 miembros, heteroarilo de 5–12 miembros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-C(=NR^6)NR^4R^6$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ o $-C(O)NR^4R^5$, cada hidrógeno en R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^8 , y los grupos R^3 en átomos adyacentes pueden combinarse para formar un grupo arilo C_{6-12} , heteroarilo de 5–12 miembros, cicloalquilo C_{3-12} o heteroalíclico de 3–12 miembros; cada R^4 , R^5 , R^6 y R^7 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heteroalíclico de 3–12 miembros, heteroarilo de 5–12 miembros; o cualesquiera dos de R^4 , R^5 , R^6 y R^7 unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden, junto con el nitrógeno al

que están unidos, combinarse para formar un heteroalíclico de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S; o cualesquiera dos de R^4 , R^5 , R^6 y R^7 unidos al mismo átomo de carbono pueden combinarse para formar un grupo cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heteroalíclico de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros; y cada hidrógeno en R^4 , R^5 , R^6 y R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^8 ; cada R^8 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-12} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heteroalíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, $-\text{CN}$, alquilo $-\text{O}-C_{1-12}$, cicloalquilo $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n C_{3-12}$, arilo $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n C_{6-12}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ (heteroalíclico de 3-12 miembros) o $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ (heteroarilo de 5-12 miembros); y cada hidrógeno en R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11} ; cada R^9 y R^{10} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heteroalíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, $-\text{S}(\text{O})_m R^4$, $-\text{SO}_2 \text{NR}^4 R^5$, $-\text{S}(\text{O})_2 \text{OR}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^4 R^5$, $-(\text{CR}^6 \text{R}^7)_n \text{OR}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O}) R^4$, $-\text{OC}(\text{O}) R^4$, $-\text{NR}^4 \text{C}(\text{O}) R^5$, $-(\text{CR}^6 \text{R}^7)_n \text{C}(\text{O}) \text{OR}^4$, $-\text{NR}^4 \text{C}(\text{O}) \text{NR}^5 R^6$, $-\text{NR}^4 \text{S}(\text{O})_p R^5$ o $-\text{C}(\text{O}) \text{NR}^4 R^5$; R^9 y R^{10} pueden combinarse para formar un anillo cicloalquilo C_{3-12} , heteroalíclico de 3-12 miembros, arilo C_{6-12} o heteroarilo de 5-12 miembros; y cada hidrógeno en R^9 y R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 ; A^2 es arilo C_{6-12} , heteroarilo de 5-12 miembros, cicloalquilo C_{3-12} o heteroalíclico de 3-12 miembros y A^2 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 ; cada R^{11} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-12} , alcoxilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heteroalíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, alquilo $-\text{O}-C_{1-12}$, cicloalquilo $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n C_{3-12}$, arilo $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n C_{6-12}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ (heteroalíclico de 3-12 miembros), $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ (heteroarilo de 5-12 miembros) o $-\text{CN}$, y cada hidrógeno en R^{11} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, alquilo $-\text{C}_{1-12}$ que puede estar parcial o completamente halogenado, alquilo $-\text{O}-C_{1-12}$ que puede estar parcial o completamente halogenado, $-\text{CO}$, $-\text{SO}$ y $-\text{SO}_2$; m es 0, 1 o 2; n es 0, 1, 2, 3 o 4; y p es 1 o 2;

o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto particular de esta realización, A^2 es arilo C_{6-12} o heteroarilo de 5-12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 .

En otros aspectos particulares de esta realización, los sustituyentes y grupos de sustituyentes preferentes incluyen los definidos en aspectos particulares de las realizaciones anteriores.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto que cae dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas seleccionado del grupo que consiste en: 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenol; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(1H-indol-4-il)-piridin-2-ilamina; 3-[2-cloro-6-(1H-indol-4-il)-benciloxi]-5-(1H-indol-4-il)-piridin-2-ilamina; éster terc-butílico del ácido 2-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-pirrol-1-carboxílico; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(1H-pirrol-2-il)-piridin-2-ilamina; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-ilamina; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-ilamina; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-ilamina; 5-(4-amino-fenil)-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina; N-[4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-metanosulfonamida; N-[4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-acetamida; 3-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenol; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-ilamina; 5-(3-amino-fenil)-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-piridin-2-ilamina; 2-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenol; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(2-fenoxi-fenil)-piridin-2-ilamina; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(3,4-difluoro-fenil)-piridin-2-ilamina; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(3-isopropil-fenil)-piridin-2-ilamina; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamina; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-ilamina; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamina; N-[2-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-metanosulfonamida; 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-metanol; 5-benzo-[1,3]-dioxol-5-il-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-2-ilamina; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(4-metil-tiofen-2-il)-piridin-2-ilamina; 5-(2-benciloxi-fenil)-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-ilamina; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(1H-indol-2-il)-piridin-2-ilamina; 5-(4-benciloxi-3-fluoro-fenil)-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina; ácido 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico; 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(2-dietil-amino-etil)-benzamida; 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(3-dietil-amino-propil)-benzamida; 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil)-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona; 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil)-[(2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona; 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil)-[4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-metanona; 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil)-[(3S)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il]-metanona; 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-

benciloxi)-piridin-3-il]-fenil)-[(3R)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il]-metanona; {4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil)-[(3S)-3-ciclopropil-aminometil-piperidin-1-il]-metanona; 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida; {4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil)-[(2S)-2-(3-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona; {4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil)-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-metanona; {4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil)-[(2R)-2-[(ciclopropilmetil-amino)-metil]-pirrolidin-1-il]-metanona; 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-ciclopropilmetil-N-(2R)-pirrolidin-2-ilmetil-benzamida; 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propil)-N-metil-benzamida; {4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil)-[(2S)-2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil]-pirrolidin-1-il]-metanona; ácido 3-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico; {3-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil)-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona; ácido {4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-acético; 2-{4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-1-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-etanona; 2-{4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-1-[(2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-etanona; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-1H-indol-5-il]-piridin-2-ilamina; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol-5-il]-piridin-2-ilamina; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(3-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(3-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(3-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(3-dietil-aminometil-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina; éster terc-butílico del ácido (1-{5-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indol-3-ilmetil)-(3R)-pirrolidin-3-il}-carbámico; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-[3-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-piridin-2-ilamina; N-(1-{5-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indol-3-ilmetil)-(3R)-pirrolidin-3-il}-acetamida; 1-(4-{5-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indol-3-ilmetil}-piperazin-1-il)-etanona; 3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-(1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina; 1-(4-{5-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indol-3-ilmetil}-piperazin-1-il)-etanona; 3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(2,6-dimetil)-morfolin-4-ilmetil]-1H-indol-5-il]-piridin-2-ilamina; N-(1-{5-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indol-3-ilmetil)-(3S)-pirrolidin-3-il}-acetamida; 3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-(3-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina; 3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-(3-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina; 3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-(3-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina; éster etílico del ácido 5-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indol-2-carboxílico; ácido 5-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indol-2-carboxílico; {5-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; {5-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indol-2-il)-(3R)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il]-metanona; {5-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indol-2-il)-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona; (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indol-2-carboxílico; (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indol-2-carboxílico; éster terc-butílico del ácido (1-{5-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indol-2-carbonil)-(3S)-pirrolidin-3-il}-carbámico; {5-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indol-2-il)-((3S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona; (2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propil)-amida del ácido 5-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indol-2-carboxílico; 4-(6-amino-5-benciloxi-piridin-3-il)-fenol; 3-benciloxi-5-fenil-piridin-2-ilamina; 3-(3-metoxi-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina; 3-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina; 3-(2-cloro-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina; 3-(2,5-dicloro-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina; 3-(2-cloro-5-trifluorometil-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina; 3-(2,4-dicloro-5-fluoro-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina; 3-(2-cloro-3-trifluorometil-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina; 3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina; 3-(3,4-dicloro-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina; 2-(2-amino-5-fenil-piridin-3-iloximetil)-benzonitrilo; 3-(2-cloro-6-fluoro-3-metil-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina; 5-Fenil-3-(2,3,6-trifluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina; 3-(2,6-difluoro-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina; 3-(2,6-difluoro-3-metil-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina; 3-(3-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina; 3-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina; 3-(3-fluoro-4-metoxi-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina; N-[3-(2-amino-5-fenil-piridin-3-iloximetil)-fenil]-metanosulfonamida; 5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(3-nitro-benciloxi)-piridin-2-ilamina; 5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(naftalen-1-ilmetoxi)-piridin-2-ilamina; 3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxifenil)-piridin-2-ilamina; 2-{2-amino-5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-piridin-3-iloxi}-N-(4-isopropilfenil)-2-fenil-acetamida; 3-(5-cloro-benzo-[b]-tiofen-3-ilmetoxi)-5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina; {4-[6-amino-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil)-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona; {4-[6-amino-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil)-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona; {4-[6-amino-5-(5-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil)-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona; {4-[6-amino-5-[1-(2-trifluorometil-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil)-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona; {4-[6-amino-5-(2-bromo-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil)-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona; {4-[6-amino-5-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil)-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona; {4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil)-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona; 4-[6-amino-5-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenol; 3-(2,6-difluoro-benciloxi)-5-(1H-indol-4-il)-piridin-2-ilamina; 3-(2,6-difluoro-benciloxi)-5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina; ácido 4-[6-amino-5-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico; {4-[6-amino-5-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil)-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona; {4-[6-amino-5-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil)-[(2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona; éster etílico del ácido {4-[6-amino-5-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-acético; ácido {4-[6-amino-5-(2,6-difluoro-benciloxi)-

[illegible]

piridin-3-il]-fenil]-[(2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona; {4-[6-amino-5-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-[(3S)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il]-metanona; {4-[6-amino-5-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-[(3S)-3-amino-pirrolidin-1-il]-metanona; {4-[6-amino-5-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-[(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; 1-(4-[4-[6-amino-5-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoil]-piperazin-1-il)-etanona; 4-[6-amino-5-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida; 4-[6-amino-5-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida; ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico; {4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-[(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; {4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-[(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; {4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-[(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona; {4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-[(2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona; {4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-[(3S)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il]-metanona; {4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-[(3R)-3-amino-pirrolidin-1-il]-metanona; {4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-[(3S)-3-amino-pirrolidin-1-il]-metanona; 4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida; 4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida; 4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida; 4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida; 4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida; ácido 3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico; {3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-[(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; {3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-[(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; {3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-[(4-amino-piperidin-1-il)-metanona; {3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-[(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona; {3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-[(2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona; {3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-[(3S)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il]-metanona; {3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-[(3R)-3-amino-pirrolidin-1-il]-metanona; {3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-[(3S)-amino-pirrolidin-1-il]-metanona; 3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida; 3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida; 3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida; 3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida; N-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzamida; 3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-[4-(1,1-dioxo- λ^6 -isotiazolidin-2-il)-fenil]-piridin-2-ilamina; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-[4-(1,1-dioxo- λ^6 -isotiazolidin-2-il)-fenil]-piridin-2-ilamina; 5-[4-(1,1-dioxo- λ^6 -isotiazolidin-2-il)-fenil]-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-benciloxi)-piridin-2-ilamina; {4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-dietil-amino-etanosulfónico; {4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-ciclopropilamino-etanosulfónico; {4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-pirrolidin-1-il-etanosulfónico; {4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanosulfónico; {4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-morfolin-4-il-etanosulfónico; {4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-piperidin-1-il-etanosulfónico; {4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-dimetil-amino-etanosulfónico; {4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etanosulfónico; {4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-etanosulfónico; {4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico; {4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-[(2S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico; {4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-[4-(2-hidroxi-acetil)-piperazin-1-il]-etanosulfónico; {3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etanosulfónico; {3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-pirrolidin-1-il-etanosulfónico; {3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-morfolin-4-il-etanosulfónico; {3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-dietil-amino-etanosulfónico; {3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-piperidin-1-il-etanosulfónico; {3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-[(3R)-3-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico; {3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanosulfónico; {3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-[4-(2-hidroxi-acetil)-piperazin-1-il]-etanosulfónico; {3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-1-(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico; {3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-etanosulfónico; {3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-ciclopropilamino-etanosulfónico; 3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-(2-dimetil-aminometil-fenil)-piridin-2-ilamina; compuesto con ácido trifluoro-acético; 3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-2-ilamina; compuesto con ácido trifluoro-acético; N-[4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-metanosulfonamida; compuesto ácido con trifluoro-acético; ácido 5-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-

benciloxi)-piridin-3-il]-tiofeno-2-carboxílico; {5-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-tiofen-2-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; {5-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-tiofen-2-il]-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona; (1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 5-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-tiofeno-2-carboxílico; {5-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-tiofen-2-il]-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona; (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-tiofeno-2-carboxílico; {5-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-tiofen-2-il]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; ácido 4-[6-amino-5-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; 4-[6-amino-5-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida; 4-[6-amino-5-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona; 4-[6-amino-5-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-(3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il)-metanona; 4-[6-amino-5-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-(2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona; 4-[6-amino-5-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-#N!-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida; 4-[6-amino-5-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; N-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-4-[6-amino-5-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-benzamida; 4-[6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-piperidin-1-il-etanosulfónico; 4-[6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanosulfónico; 4-[6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-dimetil-amino-etanosulfónico; 4-[6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-ciclopropilamino-etanosulfónico; ácido 4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-piridin-3-il]-benzoico; 4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil]-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona; 4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida; 3-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil]-[(3R)-3-amino-pirrolidin-1-il]-metanona; 4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; 4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; 4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil]-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona; 4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-ciclopropilamino-etanosulfónico; 4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-dimetil-amino-etanosulfónico; 4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil]-amida del ácido 2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico; y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: 4-[5-amino-6-(2,6-dicloro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenol; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-[4-(1,1-dioxo- λ^6 -isotiazolidin-2-il)-fenil]-pirazin-2-ilamina; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-pirazin-2-ilamina; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-pirazin-2-ilamina; 5-(4-amino-fenil)-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-pirazin-2-ilamina; ácido 4-[5-amino-6-(2,6-dicloro-benciloxi)-pirazin-2-il]-benzoico; 4-[5-amino-6-(2,6-dicloro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona; 4-[5-amino-6-(2,6-dicloro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; 4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-amida del ácido 2-morfolin-4-il-etanosulfónico; 4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-amida del ácido 2-piperidin-1-il-etanosulfónico; 4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-amida del ácido 2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanosulfónico; 4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-amida del ácido 2-pirrolidin-1-il-etanosulfónico; 4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-amida del ácido 2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico; 4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-amida del ácido 2-[(2S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico; 4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-amida del ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-etanosulfónico; 4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-amida del ácido 2-dimetil-amino-etanosulfónico; 4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-amida del ácido 2-dietil-amino-etanosulfónico; 4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-amida del ácido 2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etanosulfónico; 4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-amida del ácido 2-[4-(2-hidroxi-acetil)-piperazin-1-il]-etanosulfónico; 4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-amida del ácido 2-ciclopropilamino-etanosulfónico; 3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-amida del ácido 2-[(3R)-3-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico; 3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-amida del ácido 2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanosulfónico; 3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-amida del ácido 2-piperidin-1-il-etanosulfónico; 3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-amida del ácido 2-dietil-amino-etanosulfónico; 3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-amida del ácido 2-morfolin-4-il-etanosulfónico; 3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-amida del ácido 2-pirrolidin-1-il-etanosulfónico; 3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-amida del ácido 2-dimetil-amino-etanosulfónico; 3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-amida del ácido 2-[4-(2-hidroxi-acetil)-piperazin-1-il]-etanosulfónico; 3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-amida del ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-etanosulfónico; 3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-amida del ácido 2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico; 3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-amida del ácido 2-ciclopropilamino-etanosulfónico; ácido 4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-

benciloxi)-pirazin-2-il]-benzoico; {4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona; 4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida; {4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-[(3S)-3-amino-pirrolidin-1-il]-metanona; N-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-benzamida; 4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida; {4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-[(3S)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il]-metanona; {4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-[(3R)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il]-metanona; {4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-[(3R)-3-dimetil-piperazin-1-il]-metanona; {4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-[(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; 4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida; 4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida; 4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida; {4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-[(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; ácido 3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-benzoico; {3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-[(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; {3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-[(3R)-3-amino-pirrolidin-1-il]-metanona; {3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-[(3S)-3-amino-pirrolidin-1-il]-metanona; {3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-[(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona; 3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida; {3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-[(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; {3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-1-(3S)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il]-metanona; 3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida; 3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida; {3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-[(2S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona; 3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida; N-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-benzamida; 3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida; 3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-(1H-indol-5-il)-pirazin-2-ilamina; 3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-(3-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-5-il)-pirazin-2-ilamina; 3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-(3-dietil-aminometil-1H-indol-5-il)-pirazin-2-ilamina; 1-(4-[5-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-1H-indol-3-ilmetil]-piperazin-1-il)-etanona; 3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-pirazin-2-ilamina; N-(1-[5-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-1H-indol-3-ilmetil]-[(3S)-pirrolidin-3-il]-acetamida; 3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-(3-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-5-il)-pirazin-2-ilamina; 3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-(3-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-pirazin-2-ilamina; 3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-2-metil-propoxi]-5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-pirazin-2-ilamina; 3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-pirazin-2-ilamina; compuesto ácido con trifluoro-acético; 3-[1-(2,8-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-pirazin-2-ilamina; compuesto ácido con trifluoro-acético; N-(4-[5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-fenil)-metanosulfonamida; (4-[5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 2-pirrolidin-1-il-etanosulfónico; (4-[5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanosulfónico; (4-[5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 2-piperidin-1-il-etanosulfónico; (4-[5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 2-(ciclo-propilmetil-amino)-etanosulfónico; (4-[5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico; (4-[5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 2-[(2S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico; (4-[5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 2-dimetil-amino-etanosulfónico; (4-[5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 2-morfolin-4-il-etanosulfónico; (4-[5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 2-dietil-amino-etanosulfónico; (4-[5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 2-ciclopropilamino-etanosulfónico; ácido 3-[5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-benzoico; (3-[5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-fenil)-[(3S)-3-amino-pirrolidin-1-il]-metanona; (3-[5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-fenil)-[(3R)-3-amino-pirrolidin-1-il]-metanona; (3-[5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-fenil)-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona; N-[2-(4-acetil-piperazin-1-il-etil)-3-[5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-benzamida; (3-[5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-fenil)-[(2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona; ácido 3-[5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-benzoico; 3-[5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida; 3-[5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida; (3-[5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-fenil)-[(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; ácido 4-[5-amino-6-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-pirazin-2-il]-benzoico; 4-[5-amino-6-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-pirazin-2-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida; 4-[5-amino-6-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-pirazin-2-il]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida; y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto que cae dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas seleccionado del grupo que consiste en: (4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil)-[(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; N-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-

fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-benzamida; 4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida; 4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida; (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-(4-amino-piperidin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-metanona; 4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-N-(2-dietil-amino-etil)-benzamida; 4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida; ácido 3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-benzoico; (3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; 3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida; (3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona; N-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-benzamida; (3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona; 3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida; (3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-((R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona; 3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida; 3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida; 3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida; (3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-amida del ácido 2-dietil-amino-etanosulfónico; (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-amida del ácido 2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanosulfónico; (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-amida del ácido 2-piperidin-1-il-etanosulfónico; (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-amida del ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-etanosulfónico; (4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-amida del ácido 2-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etanosulfónico; (4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-amida del ácido 2-ciclopropilamino-etanosulfónico; (4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-amida del ácido 2-dietil-amino-etanosulfónico; ácido 4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-benzoico; 4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida; 4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida; (4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-((R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona; 4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-piridin-3-il)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida; (4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; 4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida; (4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona; ácido 3-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-benzoico; (3-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona; (3-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona; 3-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida; (3-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; 3-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida; 3-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida; (3-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona; 3-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida; (3-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-((R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona; (3-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona; 3-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina; 1-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenoxi)-3-morfolin-4-il-propan-2-ol; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[4-(2-dietil-amino-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[4-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[4-(2-diisopropilamino-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina; N-(4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-metanosulfonamida; 3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-5-[4-(1,1-dioxo-1-lambda*6*-isotiazolidin-2-il)-fenil]-piridin-2-ilamina; N-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-metanosulfonamida; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-fenil-piridin-2-ilamina; N-(4-{6-amino-5-[(R)-1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-metanosulfonamida; 3-[1-(2,6-

[illegible]

dimetil-prop-2-inil)-amida del ácido (S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carboxílico; 1-(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-1,1-dimetil-prop-2-inil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-urea; 1-(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-1,1-dimetil-prop-2-inil)-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-urea; (3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-1,1-dimetil-prop-2-inil)-amida del ácido 4-pirrolidin-1-il-piperidina-1-carboxílico; ciclohexilamida del ácido 3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-propinoico; isopropilamida del ácido 3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-propinoico; 4-(3-amino-3-metil-but-1-inil)-2-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-fenilamina; (4-{6-amino-5-[1-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-[1-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-[1-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-[1-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-[1-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-((R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-il)-metanona; 4-{6-amino-5-[1-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida; 4-{6-amino-5-[1-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida; 4-{6-amino-5-[1-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida; 4-{6-amino-5-[1-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida; 4-{6-amino-5-[1-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida; 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-nicotinonitrilo; 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-ciano-fenil)-etoxi]-nicotinonitrilo; 5-aminometil-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina; {6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-ilmetil}-amida del ácido (R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carboxílico; N-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-ilmetil}-metanosulfonamida; N-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-ilmetil}-acetamida; N-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-ilmetil}-4-metil-bencenosulfonamida; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-vinil-piridin-2-ilamina; (S)-1-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-piridin-3-il}-etano-1,2-diol; (R)-1-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-etano-1,2-diol; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(2-diisopropilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina; 5-bromo-3-(3-fluoro-2-metoxi-benciloxi)-piridin-2-ilamina; 5-bromo-3-[1-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina; {4-[6-amino-5-(3-fluoro-2-metoxi-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-[1-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona; 5-bromo-3-(3-fluoro-2-iso-propoxi-benciloxi)-piridin-2-ilamina; (4-{6-amino-5-(3-fluoro-2-iso-propoxi-benciloxi)-piridin-3-il}-fenil)-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona; 5-(4-amino-fenil)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina; éster metílico del ácido (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenoxi)-acético; ácido (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenoxi)-acético; 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenoxi)-1-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-etanona; 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenoxi)-1-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etanona; éster terc-butílico del ácido 4-[2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenoxi)-acetil]-piperazina-1-carboxílico; 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenoxi)-1-((R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-il)-etanona; 5-bromo-3-(3-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-iloxi)-piridin-2-ilamina; {4-[6-amino-5-(3-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-iloxi)-piridin-3-il]-fenil}-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona; 3-(3-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-iloxi)-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina; N-{4-[6-amino-5-(3-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-iloxi)-piridin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida; 3-(3-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-iloxi)-5-(1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina; 5-bromo-3-[1-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina; 5'-benciloxi-[2,3']-bipiridinil-6'-ilamina; 5-benciloxi-[3,3']-bipiridinil-6'-ilamina; 3-benciloxi-5-pirimidin-5-il-piridin-2-ilamina; 5-benciloxi-[3,3']-bipiridinil-6,6'-diamina; 5'-(2-cloro-benciloxi)-[2,3']-bipiridinil-6'-ilamina; 5-(2-cloro-benciloxi)-[3,3']-bipiridinil-6-ilamina; 3-(2-cloro-benciloxi)-[2,3']-bipiridinil-6'-ilamina; 5-(4-cloro-benciloxi)-[3,3']-bipiridinil-6-ilamina; 3-(4-cloro-benciloxi)-5-pirimidin-5-il-piridin-2-ilamina; 5-(4-cloro-benciloxi)-[3,3']-bipiridinil-6,6'-diamina; 5'-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-[2,3']-bipiridinil-6'-ilamina; 5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-[3,3']-bipiridinil-6-ilamina; 5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-[3,4']-bipiridinil-6-ilamina; 3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-pirimidin-5-il-piridin-2-ilamina; 5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-[3,3']-bipiridinil-6,6'-diamina; 5'-(2,6-dicloro-benciloxi)-[2,3']-bipiridinil-6'-ilamina; 5-(2,6-dicloro-benciloxi)-[3,3']-bipiridinil-6-ilamina; 5-(2,6-dicloro-benciloxi)-[3,4']-bipiridinil-6-ilamina; 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-pirimidin-5-il-piridin-2-ilamina; 5-(2,6-dicloro-benciloxi)-[3,3']-bipiridinil-6,6'-diamina; 5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-[3,3']-bipiridinil-6,6'-diamina; {6'-amino-5'-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-[2,3']-bipiridinil-6-il}-4-metil-piperazin-1-il)-metanona; {6'-amino-5'-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-[2,3']-bipiridinil-6-il}-4-metil-piperazin-1-il)-metanona; {6'-amino-5'-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-[3,3']-bipiridinil-5-il}-4-metil-piperazin-1-il)-metanona; {6'-amino-5'-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-[3,3']-bipiridinil-6-il}-4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-[3,4']-bipiridinil-2'-il)-4-metil-piperazin-1-il)-metanona; 5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-[3,3']-bipiridinil-6,6'-diamina; {6'-amino-5'-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-[2,3']-bipiridinil-5-il}-4-metil-piperazin-1-il)-metanona; {6'-amino-5'-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-[2,3']-bipiridinil-4-il}-4-metil-piperazin-1-il)-metanona; {6'-amino-5'-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-[2,3']-bipiridinil-6-il}-4-metil-piperazin-1-il)-metanona;

metanona; {6'-amino-5'-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-[3,3']-bipiridinil-5-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-
 metanona; {6'-amino-5'-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-[3,3']-bipiridinil-6-il)-(4-metil)-piperazin-1-il)-
 metanona; {6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-[3,4']-bipiridinil-2'-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-
 metanona; 5'-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-[2,3']-bipiridinil-6'-ilamina; 5'-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-
 5 etoxi]-[2,3']-bipiridinil-6'-ilamina; 5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-[3,3']-bipiridinil-6-ilamina; 3-[1-(2-cloro-
 3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-5-pirimidin-5-il-piridin-2-ilamina; {6'-amino-5'-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-
 [2,3']-bipiridinil-5-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; 5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-[3,4']-bipiridinil-
 6-ilamina; 5-benciloxi-3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-
 10 etoxi]-5-(2-etil-butoxi)-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-5-(3-metil-butoxi)-piridin-2-
 ilamina; 3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-5-butoxi-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-
 etoxi]-5-propoxi-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-5-ciclohexilmetoxi-piridin-2-ilamina; 6-
 amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-ol; 3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-5-(2-
 ciclohexil-etoxi)-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-5-isobutoxi-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2-
 15 cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-5-fenetiloxi-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-5-(piridin-2-
 ilmetoxi)-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-5-(piridin-4-ilmetoxi)-piridin-2-ilamina; (4-{6-
 amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona;
 (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-
 metanona; 5-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-2-fluoro-benzonitrilo; 4-(4-{6-amino-
 5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-piperidin-4-ol; (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-
 20 fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-piperidin-1-il-metanona; (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-
 piridin-3-il)-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona; éster metílico del ácido 4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-
 etoxi]-piridin-3-il}-3-metilbenzoico; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[4-(dimetil-piperazin-1-ilmetil)-
 fenil]-piridin-2-ilamina; (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-3,5-dimetoxi-fenil)-
 (dimetil-piperazin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-piridin-3-il}-2-fluoro-
 25 fenil)-(dimetil-piperazin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-3-
 fluoro-fenil)-(dimetil-piperazin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-
 3-metil-fenil)-(dimetil-piperazin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-
 il)-fenil)-(4-metil-[1,4]-diazepan-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-
 30 il)-fenil)-[1,4]-diazepan-1-il-metanona; (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-
 piperazin-1-il-metanona; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-vinil-piridin-2-ilamina; (4-{6-amino-5-[1-
 (2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona; 5-[(1-
 bencil-pirrolidin-3-ilamino)-metil]-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina; 4-{6-amino-5-[1-
 (2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-N-azetidín-3-il-benzamida; 4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-
 fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(6-
 35 metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(6-metoxi-1-metil-
 1H-benzimidazol-2-il)-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[4-(4-metil-[1,4]-diazepano-
 1-sulfonil)-fenil]-piridin-2-ilamina; amida del ácido 6-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-
 il}-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-
 2-ilamina; 5-(3-cloro-fenil)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-
 40 fenil)-etoxi]-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(3-
 trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-ilamina;
 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-piridin-2-ilamina; 5-benzo-[1,3]-dioxol-5-il-3-
 [1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina; 3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-
 piridin-3-il}-fenol; (3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-metanol; 3-{6-amino-
 45 5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-benzonitrilo; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(3-
 metoxi-fenil)-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(3,5-dicloro-fenil)-piridin-2-ilamina; 3-
 [1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(2,5-dimetil-fenil)-piridin-2-ilamina; 5-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-[1-
 (2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina; 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-
 etoxi]-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-2-ilamina; 3-
 50 [1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(3-isopropil-fenil)-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-
 etoxi]-5-(3,4-diclorofenil)-piridin-2-ilamina; 4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-
 benzonitrilo; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(3,4-difluoro-fenil)-piridin-2-ilamina; (4-{6-amino-5-[1-
 (2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona; 3-[1-(2,6-
 dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(2-etoxi-fenil)-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(2,5-
 55 dimetoxi-fenil)-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(2,4-dimetoxi-fenil)-piridin-2-ilamina;
 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-
 etoxi]-5-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamina; 5-(2-cloro-fenil)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-
 2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-2-ilamina; 1-(2-{6-amino-5-
 [1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-etanona; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(2-
 60 fluoro-fenil)-piridin-2-ilamina; (2-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-metanol; 3-
 [1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-o-tolil-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(2-
 metoxi-fenil)-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(2,6-dimetil-fenil)-piridin-2-ilamina; (4-
 {6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-morfolin-4-il-metanona; (4-{6-amino-5-[1-
 (2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-2-cloro-fenil)-((3R,5S)-dimetil-piperazin-1-il)-metanona; 4-{6-
 65 amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-2-metilfenil)-((3R,5S)-dimetil-piperazin-1-il)-
 metanona; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-fenil]-piridin-2-

ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(3,5-dimetil-fenil)-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-m-tolil-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-piridin-2-ilamina; 5-bifenil-3-il-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina; 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(3,4-dicloro-fenil)-piridin-2-ilamina; 1-(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-etanona; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(2,5-dicloro-fenil)-piridin-2-ilamina; (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(3-etoxi-fenil)-piridin-2-ilamina; (4-{6-amino-5-[1-(2-trifluorometil-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-[1-(3-trifluorometil-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona; 7-[4-(3,5-dimetil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-2-fenil-4H-pirido-[3,2-b] [1,4]-oxazin-3-ona; (4-{6-amino-5-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il}-fenil)-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il}-fenil)-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-benciloxi-piridin-3-il}-fenil)-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-benciloxi-piridin-3-il}-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-benciloxi-piridin-3-il}-fenil)-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona; éster metílico del ácido 3-{2-amino-5-[4-(4-pirrolidin-1-il-piperidina-1-carbonil)-fenil]-piridin-3-iloximetil}-benzoico; éster metílico del ácido 3-{2-amino-5-[4-(3,5-dimetil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-piridin-3-iloximetil}-benzoico; (4-{6-amino-5-(2-metil-benciloxi)-piridin-3-il}-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-ciclohexilmetoxi-piridin-3-il}-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; 4-(1-{2-amino-5-[4-(4-pirrolidin-1-il-piperidina-1-carbonil)-fenil]-piridin-3-iloxi}-etil)-[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-benzamida; 4-(1-{2-amino-5-[4-(4-pirrolidin-1-il-piperidina-1-carbonil)-fenil]-piridin-3-iloxi}-etil)-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etil]-benzamida; 4-(1-{2-amino-5-[4-(4-pirrolidin-1-il-piperidina-1-carbonil)-fenil]-piridin-3-iloxi}-etil)-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-benzamida; (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il}-fenil)-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona; (6-amino-3-aza-biciclo-[3.1.0]-hex-3-il)-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-metanona; 5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-6'-(2-morfolin-4-il-etoxi)-[3,3']-bipiridinil-6-ilamina; 6'-amino-5'-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-[3,3']-bipiridinil-6-ona; 5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-6'-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-[3,3']-bipiridinil-6-ilamina; 6'-amino-5'-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-1-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-1H-[3,3']-bipiridinil-6-ona; (4-{6-amino-5-[1-(2,4,6-trimetil-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-ilamina; 6'-amino-5'-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-1H-[3,3']-bipiridinil-6-ona; 5'-bromo-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-[3,3']-bipiridinil-6-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4-dimetil-amino-fenil)-piridin-2-ilamina; 5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-2'-metoxi-[3,3']-bipiridinil-6-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina; (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-propoxi]-piridin-3-il}-fenil)-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-benciloxi-piridin-3-il}-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; 3-(2,6-dicloro-3-fluoro-benciloxi)-5-tiazol-2-il-piridin-2-ilamina; (4-{6-amino-5-[1-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; 3-(2,6-dicloro-3-fluoro-benciloxi)-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-ilamina; (4-{6-amino-5-(2,4,6-trimetil-benciloxi)-piridin-3-il}-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-(2,3,5,6-tetrametil-benciloxi)-piridin-3-il}-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-(2,4,6-trifluoro-benciloxi)-piridin-3-il}-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-[1-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-N-metil-nicotinamidina; 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-nicotinamidina; (4-{6-amino-5-[1-(2,4,5-trifluoro-fenil)-propoxi]-piridin-3-il}-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; (4-{6-amino-5-[1-(6-cloro-2-fluoro-3-metilfenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; ácido 3-(1-{2-amino-5-[4-(4-pirrolidin-1-il-piperidina-1-carbonil)-fenil]-piridin-3-iloxi}-etil)-benzoico; y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: 3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida; 3-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida; 3-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida; 3-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida; 3-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida; N-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-3-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-benzamida; (3-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (3-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; (3-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona; (3-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona; (3-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona; (3-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona; ácido 4-{5-amino-6-[1-

[illegible]

1-il)-etil]-4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-benzamida; N-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-benzamida; (3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil)-((R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona; 3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida; (3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil)-((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona; sal de clorhidrato de (3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil)-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona; (3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil)-((4-metil-piperazin-1-il)-metanona; 1-(4-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-urea; (4-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil)-amida del ácido (R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carboxílico; 1-(4-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil)-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-urea; (4-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil)-amida del ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico; 1-(4-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil)-3-(2-hidroxi-etil)-urea; (4-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil)-amida del ácido (S)-3-amino-pirrolidina-1-carboxílico; 1-(4-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil)-3-(1-metil-piperidin-4-il)-urea; (4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil)-amida del ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico; 1-(4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil)-3-(2-hidroxi-etil)-urea; (4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil)-amida del ácido (S)-3-amino-pirrolidina-1-carboxílico; 1-(4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil)-3-(1-metil-piperidin-4-il)-urea; ácido 5-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico; 5-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-tiofen-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-tiofen-2-il)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona; 5-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-tiofen-2-il)-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona; 5-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-tiofen-2-il)-((R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona; (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico; trifluoroacetato de 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-carbonil]-piridin-2-il)-pirazin-2-amina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-piridin-4-il-pirazin-2-ilamina; 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(1H-pirrol-2-il)-pirazin-2-ilamina; (6-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-piridin-3-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (2-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-piridin-4-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (6-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-piridin-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (5-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-piridin-3-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; (4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-piridin-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; 6-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-nicotinamida; 5-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-nicotinamida; 6-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-N-(3-morfolin-4-il-propil)-nicotinamida; 5-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-N-(3-morfolin-4-il-propil)-nicotinamida; (6-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-piridin-3-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona; y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos que no caen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forman parte de la invención.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto que se encuadra en el alcance de las reivindicaciones adjuntas, que está seleccionado del grupo que consiste en los compuestos mostrados en la Tabla 2 y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos de los mismos.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto que se encuadra en el alcance de las reivindicaciones adjuntas, que está seleccionado del grupo que consiste en los compuestos mostrados en la Tabla 3 o 4 y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos de los mismos.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto que se encuadra en el alcance de las reivindicaciones adjuntas, que está seleccionado del grupo que consiste en los compuestos mostrados en la Tabla 5 y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos de los mismos.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto que se encuadra en el alcance de las reivindicaciones adjuntas, que está seleccionado del grupo que consiste en los compuestos mostrados en la Tabla 7 y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos de los mismos.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto que se encuadra en el alcance de las reivindicaciones adjuntas, que está seleccionado del grupo que consiste en los compuestos mostrados en la Tabla 8 y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos de los mismos. Los compuestos de las Tablas 2, 3, 4, 5, 7 y 8 que no se encuadran en el alcance de las reivindicaciones adjuntas no forman parte de la invención.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos inventivos de la presente invención. En aspectos particulares de esta realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la fórmula 2, un compuesto de la fórmula 4, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de los mismos, incluyendo aspectos particulares de los mismos como se describe anteriormente. En otros aspectos particulares de esta realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto que se encuadra en el alcance de las reivindicaciones adjuntas que está seleccionado de los compuestos mostrados en la Tabla 2, los compuestos mostrados en las Tablas 3 o 4, los compuestos mostrados en

la Tabla 5, los compuestos mostrados en la Tabla 7, los compuestos mostrados en la Tabla 8, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de los mismos.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen los que tienen actividad inhibidora del c-MET que se define por CI_{50} , K_i , o inhibición en porcentaje. Un experto en la materia puede fácilmente determinar si un compuesto tiene tal actividad llevando a cabo el ensayo apropiado. En una realización, los compuestos particularmente preferidos tienen una CI_{50} del c-MET de menos de 5 μM , o menos de 2 μM , o menos de 1 μM , o menos de 500 nM, o menos de 400 nM, o menos de 300 μM , o menos de 200 nM, o menos de 100 nM, o menos de 50 nM. En otra realización, los compuestos particularmente preferidos tienen una K_i del c-MET de menos de 5 μM o menos de 2 μM , o menos de 1 μM o menos de 500 nM, o menos de 400 nM, o menos de 300 nM, o menos de 200 nM, o menos de 100 nM, o menos de 50 nM. En otra realización, los compuestos particularmente preferidos tienen una inhibición del c-MET a 1 μM al menos del 10 % o al menos del 20 % o al menos del 30 % o al menos del 40 % o al menos del 50 % o al menos del 60 % o al menos del 70 % o al menos del 80 % o al menos del 90 %.

En otra realización, la invención proporciona compuestos para su uso en un procedimiento para tratar a un sujeto que padece una afección para la que está indicada la inhibición de la tirosín quinasa receptora Met, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos inventivos de la presente invención.

Las fórmulas químicas mencionadas en el presente documento pueden mostrar el fenómeno de tautomería e isomería estructural. La presente invención engloba cualquier forma tautomérica o isomérica estructural y mezclas de las mismas que tengan la capacidad de modular la actividad de RTK, CTK, y/o STK y no está limitada a ninguna de las formas tautoméricas o isoméricas estructurales.

Además, las fórmulas mencionadas en el presente documento también pueden mostrar estereoisomería, en la que tales compuestos pueden adoptar una configuración R o S en los centros quirales. Por tanto, la presente invención también engloba cualquier forma estereoisomérica, sus correspondientes enantiómeros (isómeros d y l o (+) y (-)) y los diastereómeros de los mismos, y mezclas de los mismos, que tengan la capacidad para modular la actividad de RTK, CTK y/o STK y no se limita a ninguna forma estereoisomérica.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos para su uso en un procedimiento para tratar un sujeto que padece una afección para la que está indicada la inhibición de proteín quinasas, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos inventivos de la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la modulación de la actividad catalítica de una PK por el contacto de la PK con un compuesto de la presente invención o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención es que la modulación de la actividad catalítica de una PK por el uso de un compuesto de la presente invención puede llevarse a cabo *in vitro* o *in vivo*.

Otro aspecto más de la presente invención es que la proteín quinasa cuya actividad catalítica se está modulando por un compuesto de la presente invención está seleccionada del grupo que consiste en proteín tirosín quinasas receptoras, tirosín quinasas celulares y serín treonín quinasas.

Un aspecto de la presente invención es que el receptor tirosín proteín quinasa cuya actividad está modulada por un compuesto de la presente invención está seleccionado del grupo que consiste en EGF, HER2, HER3, HER4, IR, IGF-1R, IRR, PDGFR α , PDGFR β , CSFIR, c-Kit, c-fms, Flk-1R, Flk4, KDR/Flk-1, Flt-1, FGFR-1R, FGFR-2R, FGFR-3R, FGFR-4R, MET, DDR-1 y DDR-2.

Además, un aspecto de la presente invención es que la tirosín quinasa celular cuya actividad catalítica está modulada por un compuesto de la presente invención está seleccionada del grupo que consiste en Src, Frk, Btk, Csk, Abl, ZAP70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr e Yrk.

Otro aspecto de la presente invención es que la serín treonín proteín quinasa cuya actividad catalítica está modulada por un compuesto de la presente invención está seleccionada del grupo que consiste en CDK2, Raf, NEK y BUB1.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir un trastorno relacionado con proteín quinasas en un organismo, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos inventivos de la presente invención a un organismo, tal como un mamífero, particularmente un ser humano.

Un aspecto de la presente invención es que el trastorno relacionado con proteín quinasas mencionado anteriormente, está seleccionado del grupo que consiste en un trastorno relacionado con una proteín tirosín quinasa receptora, un trastorno relacionado con una tirosín quinasa celular y un trastorno relacionado con una serín treonín quinasa.

En otro aspecto de la presente invención, el trastorno relacionado con proteín quinasas mencionado anteriormente,

está seleccionado del grupo que consiste en un trastorno relacionado con MET, un trastorno relacionado con AUR2, un trastorno relacionado con ZC1, un trastorno relacionado con PDGFR, un trastorno relacionado con IGFR y un trastorno relacionado con flk.

Los trastornos relacionados con proteín quinasas mencionados anteriormente incluyen a modo de ejemplo y sin limitaciones, cánceres tales como el cáncer de pulmón, CPCNP (cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cérvix, carcinoma de vagina o carcinoma de vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de tiroides, paratiroides o glándulas adrenales), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia aguda o crónica, tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréteres (por ejemplo, carcinoma celular renal, carcinoma de la pelvis renal), cánceres pediátricos, neoplasias del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del SNC, tumores de la médula espinal, glioma del tronco cerebral o adenomas pituitarios), cánceres de la sangre, tales como la leucemia mieloide aguda, la leucemia mieloide crónica, etc., esófago de Barret (síndrome precanceroso), enfermedad cutánea neoplásica, psoriasis, micosis fungoide e hipertrofia prostática benigna, enfermedades relacionadas con la diabetes tales como la retinopatía diabética, isquemia retiniana y neovascularización retiniana, cirrosis hepática, enfermedad cardiovascular tal como la aterosclerosis, enfermedades inmunológicas tales como las enfermedades autoinmunitarias y enfermedades renales. Preferiblemente las enfermedades son cánceres tales como la leucemia mieloide aguda y el cáncer colorrectal.

En otro aspecto de la presente invención, los trastornos relacionados con proteín quinasas mencionados anteriormente también incluyen trastornos que están seleccionados del grupo que consiste en diabetes, trastorno de hiperproliferación, trastorno hiperproliferativo de riñón, enfermedad de Híppel-Lindau, reestenosis, fibrosis, psoriasis, osteoartritis, artritis reumatoide, un trastorno inflamatorio y angiogénesis.

Son trastornos adicionales que pueden tratarse o prevenirse usando los compuestos de la presente invención, trastornos inmunológicos tales como enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, SIDA, lupus, etc.) y trastornos cardiovasculares tales como la aterosclerosis.

Un aspecto de la presente invención es que el trastorno relacionado con proteín quinasas que se trata o se previene por la administración de un compuesto de la presente invención es un trastorno relacionado con la quinasa met.

En otro aspecto de la presente invención, el organismo en el que se trata o se previene un trastorno relacionado con proteín quinasas es un ser humano.

También un aspecto de la presente invención, es que un compuesto de la presente invención, o su sal, puede combinarse con otros agentes quimioterápicos para el tratamiento de las enfermedades y trastornos tratados anteriormente. Por ejemplo, un compuesto o sal de la presente invención se puede combinar con agentes alquilantes tales como el fluorouracilo (5-FU) solo o en combinación con leucovorín; u otros agentes alquilantes tales como, sin limitarse a estos, otros análogos de la pirimidina tales como UFT, capecitabina, gemcitabina y citarabina, los alquilsulfonatos, por ejemplo, el busulfán (usado en el tratamiento de la leucemia granulocítica crónica), improsulfán y piposulfán; aziridinas, por ejemplo, benzodepa, carbocuna, meturedpa y uredepa; etileniminas y metilmelaminas, por ejemplo, altretamina, tretlenmelamina, trietilenfosforamida, trietilfosforamida y trimetilolmelamina; y mostazas nitrogenadas, por ejemplo, el clorambucilo (usado en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, la macroglobulinemia primaria y el linfoma no de Hodgkin), ciclofosfamida (usada en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, el mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de pulmón, tumor de Wilm y el rhabdomyosarcoma), estramustina, ifosfamida, novembicina, prednimustina y mostaza de uracilo (usada en el tratamiento de la trombocitosis primaria, el linfoma no de Hodgkin, la enfermedad de Hodgkin y el cáncer ovárico); y las triazinas, por ejemplo, la dacarbicina (usada en el tratamiento de los sarcomas de tejidos blandos).

De igual modo se puede esperar que un compuesto o sal de la presente invención tenga un efecto beneficioso en combinación con otros agentes quimioterápicos antimetabolitos tales como, sin limitaciones, los análogos del ácido fólico, por ejemplo, el metotrexato (que se utiliza en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, coriocarcinoma, micosis fungoide, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello y sarcoma osteogénico) y la pteropterina; y los análogos de la purina tales como la mercaptopurina, y la tioguanina que se utilizan en el tratamiento de las leucemias granulocítica aguda, linfocítica aguda y granulocítica crónica.

También se puede esperar que un compuesto o sal de la presente invención sea eficaz en combinación con agentes quimioterápicos basados en productos naturales tales como, sin limitación, los alcaloides de la vinca, por ejemplo, la vinblastina (usada en el tratamiento del cáncer de mama y testicular), vincristina y vindesina; las epipodofilotoxinas, por ejemplo, etopósido y tenipósido, ambos útiles en el tratamiento del cáncer testicular y en el sarcoma de Kaposi; los agentes quimioterápicos antibióticos, por ejemplo, la daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, mitomicina (usados para tratar el cáncer de estómago, cérvix, colon, mama, vejiga y páncreas), dactinomomicina, temozolomida, plicamicina, bleomicina (usados para el tratamiento del cáncer de piel, esófago y tracto genitourinario); y los agentes

quimioterápicos enzimáticos tales como la L-asparaginasa.

Además de lo expuesto anteriormente, se puede esperar que un compuesto o sal de la presente invención tenga un efecto beneficioso en combinación con los complejos de coordinación de platino (cisplatino, etc.); ureas sustituidas tales como la hidroxiaurea; los derivados de la metilhidrazina, por ejemplo, la procarbazona; supresores adrenocorticales, por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida; y hormonas y antagonistas de hormonas tales como los adrenocorticosteroides (por ejemplo, la prednisona), progestinas (por ejemplo, el caproato de hidroxiprogesterona); los estrógenos (por ejemplo, el dietilestilbestrol); los antiestrógenos tales como el tamoxifeno; andrógenos, por ejemplo el propionato de testosterona; y los inhibidores de la aromatasa (tal como el anastrozol).

Finalmente, se puede esperar que la combinación de un compuesto de la presente invención sea particularmente eficaz en combinación con mitoxantrona o paclitaxel para el tratamiento de los cánceres de tumor sólido o leucemias tales como, sin limitación, la leucemia mielógena aguda (no linfocítica).

El procedimiento expuesto anteriormente se puede llevar a cabo en combinación con un agente quimioterápico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de MMP-2, MMP-9 y COX-2, y antiandrógenos.

Unos ejemplos de inhibidores COX-II útiles incluyen VIOXX™, CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib, paracoxib, rofecoxib, y Cox 189. Unos ejemplos de inhibidores útiles de metaloproteínasa de la matriz se describen en el documento WO 96/33172 (publicado el 24 de Oct., 1996), el documento WO 96/27583 (publicado el 7 de Mar., 1996), la solicitud de Patente Europea N° 97304971.1 (presentada el 8 de Jul., 1997), Solicitud de Patente Europea N° 99308617.2 (presentada el 29 de Oct., 1999), el documento WO 98/07697 (publicado el 26 de Feb., 1998), el documento WO 98/03516 (publicado el 29 de Ene., 1998), el documento WO 98/34918 (publicado el 13 de Ago., 1998), el documento WO 98/34915 (publicado el 13 de Ago., 1998), el documento WO 98/33768 (publicado el 6 de Ago., 1998), el documento WO 98/30566 (publicado el 16 de Jul., 1998), Publicación de Patente Europea 606.046 (publicada el 13 de Jul., 1994), Publicación de Patente Europea 931.788 (publicada el 28 de Jul., 1999), el documento WO 90/05719 (publicado el 31 de May., 1990), el documento WO 99/52910 (publicado el 21 de Oct., 1999), el documento WO 99/52889 (publicado el 21 de Oct., 1999), el documento WO 99/29667 (publicado el 17 de Jun., 1999), Solicitud internacional N° PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de Jul., 1998), Solicitud de Patente Europea N° 99302232.1 (presentada el 25 de Mar., 1999), Solicitud de Patente de Gran Bretaña número 9912961.1 (presentada el 3 de Jun., 1999), Solicitud provisional de Estados Unidos N° 60/148.464 (presentada el 12 de Ago., 1999), Patente de Estados Unidos N° 5.863.949 (expedida el 26 de Ene., 1999), Patente de Estados Unidos N° 5.861.510 (expedida el 19 de Ene., 1999), y la Publicación de Patente Europea 780.386 (publicada el 25 de Jun., 1997). Los inhibidores preferidos de MMP-2 and MMP-9 son los que no tienen o tienen poca actividad inhibidora de MMP-1. Más preferidos son los que selectivamente inhiben MMP-2 y/o MMP-9 respecto a las otras metaloproteinasas de la matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13).

Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en la presente invención son AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, y los compuestos relacionados en la siguiente lista.

Ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-ciclopentil)-amino]-propiónico; hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo-[3.2.1]-octano-3-carboxílico; hidroxiamida del ácido (2R,3R)-1-[4-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidin-2-carboxílico; hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidropiran-4-carboxílico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-ciclobutil)-amino]-propiónico; hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-piran-4-carboxílico; hidroxiamida del ácido (R)-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-piran-3-carboxílico; hidroxiamida del ácido (2R,3R)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidin-2-carboxílico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-1-metil-etil)-amino]-propiónico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(4-hidroxycarbamoil-tetrahidro-piran-4-il)-amino]-propiónico; hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo-[3.2.1]-octano-3-carboxílico; hidroxiamida del ácido 3-endo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo-[3.2.1]-octano-3-carboxílico; e hidroxiamida del ácido (R)-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-furan-3-carboxilo; y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Pueden utilizarse también en la presente invención, otros agentes anti-angiogénesis, incluyendo otros inhibidores de COX-II y otros inhibidores de MMP.

Un compuesto de la invención también puede utilizarse con inhibidores de la transducción de señales, tales como los agentes que pueden inhibir las respuestas del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), tales como los anticuerpos EGFR, los anticuerpos EGF, y moléculas que son inhibidoras del EGFR; inhibidores del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular); e inhibidores del receptor erbB2, tales como moléculas orgánicas o anticuerpos que se unen al receptor erbB2, por ejemplo, HERCEPTIN® (Genentech, Inc. de South San Francisco, Calif., EE. UU.). Los inhibidores del EGFR se describen, por ejemplo, en el documento WO 95/19970 (publicado el 27 de Jul., 1995),

el documento WO 98/14451 (publicado el 9 de Abr., 1998), el documento WO 98/02434 (publicado el 22 de Ene., 1998) y la Patente de Estados Unidos N° 5.747.498 (expedida el 5 de May., 1998), y tales sustancias se pueden usar en la presente invención como se describe en el presente documento.

5 Los agentes que inhiben el EGFR incluyen, sin limitarse a estos, los anticuerpos monoclonales C225 y 22Mab anti-EGFR (ImClone Systems Incorporated de New York, N.Y., EE. UU.), los compuestos ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. de Annandale, N.J., EE. UU.), y OX-103 (Merck & Co. de Whitehouse Station, N.J., EE. UU.), VRC-310 (Ventech Research) y toxina de fusión de EGF (Seragen Inc. de Hopkinton, Mass.).

Estos y otros agentes inhibidores del EGFR se pueden utilizar en la presente invención.

10 También se pueden combinar inhibidores del VEGF con un compuesto inventivo de la presente invención, son por ejemplo 3-(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen-2-indolinona, ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida, ácido 3-[2,4-dimetil-5-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-il-propiónico (Sugen Inc. de South San Francisco, Calif., EE. UU.). Se describen inhibidores del VEGF, por ejemplo en el documento WO 99/24440, Solicitud Internacional PCT/IB99/00797
15 (presentada el 3 de May., 1999), en los documentos WO 95/21613, WO 99/61422 (publicado el 2 de Dic., 1999), la Patente de Estados Unidos N° 5.834.504 (expedida el 10 de Nov., 1998), los documentos WO 01/60814, WO 02/04407, WO 98/50356, la Patente de Estados Unidos N° 5.883.113 (expedida el 16 de Mar., 1999), la Patente de Estados Unidos N° 5.886.020 (expedida el 23 de Mar., 1999), la Patente de Estados Unidos N° 5.792.783 (expedida el 11 de Ago., 1998), los documentos WO 99/10349 (publicado el 4 de Mar., 1999), WO 97/32856 (publicado el 12 de Sep., 1997), WO 97/22596 (publicado el 26 de Jun., 1997), WO 98/54093 (publicado el 3 de Dic., 1998), WO 98/02438 (publicado el 22 de Ene., 1998), WO 99/16755 (publicado el 8 de Abr., 1999), y WO 98/02437 (publicado el 22 de Ene., 1998). Otros ejemplos de algunos inhibidores específicos del VEGF útiles en la presente invención son IM862 (Cytran Inc. De Kirkland, Wash., EE. UU.); anticuerpo monoclonal anti-VEGF de Genentech, Inc. de South San Francisco, Calif.; y angiozima, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, Colo.) y Chiron (Emeryville, Calif.).
25 Estos y otros inhibidores del VEGF se pueden utilizar en la presente invención como se describe en el presente documento.

Además se pueden combinar inhibidores del receptor erbB2, tales como GW-282974 (Glaxo Wellcome plc), y los anticuerpos monoclonales AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. de TheWoodlands, Tex., EE. UU.) y 2B-1 (Chiron), con un compuesto cualquiera de los compuestos inventivos descritos en el presente documento, por ejemplo los que
30 están indicados en los documentos WO 98/02434 (publicado el 22 de Ene., 1998), WO 99/35146 (publicado el 15 de Jul., 1999), WO 99/35132 (publicado el 15 de Jul., 1999), WO 98/02437 (publicado el 22 de Ene., 1998), WO 97/13760 (publicado el 17 de Abr., 1997), WO 95/19970 (publicado el 27 de Jul., 1995), la Patente de Estados Unidos N° 5.587.458 (expedida el 24 de Dic., 1996), y la Patente de Estados Unidos N° 5.877.305 (expedida el 2 de Mar., 1999). Los inhibidores del receptor erbB2 útiles en la presente invención se describen también en la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/117.341, presentada el 27 de Ene., 1999, y en la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/117.346, presentada el 27 de Ene., 1999. Se pueden utilizar con los compuestos inventivos de la presente invención, los compuestos inhibidores del receptor erbB2 y las sustancias descritas en las Solicitudes PCT, Patentes de Estados Unidos, y solicitudes provisionales de Estados Unidos, mencionadas anteriormente, así como otros compuestos y sustancias que inhiben el receptor erbB2.

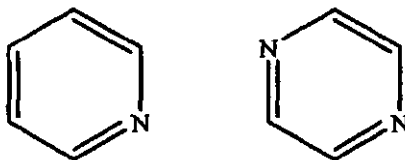
40 Los compuestos inventivos de la presente invención también se pueden utilizar con otros agentes útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo, pero sin limitarse a estos, los agentes capaces de aumentar las respuestas inmunitarias antitumorales, tales como los anticuerpos CTLA4 (antígeno 4 de linfocitos citotóxicos), y otros agentes capaces de bloquear el CTLA4; y otros agentes antiproliferativos tales como otros inhibidores de la farnesil proteína transferasa, por ejemplo los inhibidores de la farnesil proteína transferasa descritos en las referencias citadas en la
45 sección "Antecedentes", de la Patente de Estados Unidos N° 6.258.824 B1. Los anticuerpos específicos CTLA4 que se pueden utilizar en la presente invención incluyen los descritos en la Solicitud Provisional de Estados Unidos 60/113.647 (presentada el 23 de Dic., 1998), sin embargo se pueden utilizar otros anticuerpos CTLA4 en la presente invención.

El procedimiento anterior también puede llevarse a cabo en combinación con radioterapia, en el que la cantidad del
50 compuesto inventivo en combinación con radioterapia es eficaz en el tratamiento de las anteriores enfermedades. Las técnicas para la administración de la radioterapia se conocen en la materia, y estas técnicas se pueden utilizar en la terapia de combinación descrita en el presente documento. La administración del compuesto de la presente invención en esta terapia de combinación se puede determinar como se describe en el presente documento.

Otro aspecto de la invención se dirige al uso de cualquiera de los compuestos inventivos de la presente invención en
55 la preparación de un medicamento, que sea útil en el tratamiento de una enfermedad mediada por la actividad anormal de la Met quinasa, tal como el cáncer.

Descripción detallada**Definiciones**

Los términos piridina y pirazina se refieren, respectivamente, a las siguientes estructuras:



- 5 “Sal farmacéuticamente aceptable” o “sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de los mismos” se refieren a aquellas sales que conservan las propiedades y la efectividad biológica de las bases libres y que se obtienen por reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido acético, ácido benzenosulfónico (ser-silato), ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido isetiónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido mícico, ácido pamoico, ácido pantoténico, ácido succínico, ácido tartárico y similares.

- 10 Una “composición farmacéutica” se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, o sales fisiológicamente aceptables de los mismos, con otros componentes químicos, tales como vehículos fisiológicamente aceptables y excipientes. El propósito de la composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.

Como se usa en el presente documento, un “vehículo fisiológicamente aceptable” se refiere a un vehículo o diluyente que no produce irritación significativa a un organismo y que no anula la actividad biológica y las propiedades de compuesto administrado.

- 20 Un “excipiente” se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica para facilitar más la administración de un compuesto. Unos ejemplos, sin limitación, de excipientes incluyen el carbonato cálcico, el fosfato cálcico, varios azúcares y tipos de almidón, derivados de la celulosa (incluyendo la celulosa microcristalina), gelatina, aceites vegetales, polietilenglicoles, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes, y similares.

- 25 Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o disposiciones de sus átomos en el espacio se denominan “isómeros”. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan “diastereómeros” y aquellos que no son imágenes especulares que puedan superponerse entre sí se denominan “enantiómeros”. Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, este está unido a cuatro grupos diferentes, un par de enantiómeros es posible. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe por las reglas de secuenciación de R y S de Cahn y Prelog, o por la forma en la que la molécula gira el plano de luz polarizada y se designa como dextrógiro o levógiro (es decir, como isómeros (+) o (–), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir o bien como un enantiómero individual o como una mezcla del mismo. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina una “mezcla racémica”.

- 35 Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; tales compuestos pueden, por lo tanto, producirse como estereoisómeros (R)–o (S) individuales o como mezclas de los mismos. A menos que se indique de otro modo, la descripción o la denominación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o de otro modo, del mismo. Los procedimientos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros se conocen bien en la técnica (véase el análisis en el capítulo 4 de “Advanced Organic Chemistry”, 4ª edición J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

- 40 Los compuestos inventivos del presente documento pueden mostrar el fenómeno de tautomería e isomería estructural. La presente invención engloba cualquiera de las formas tautomérica o isomérica estructural y las mezclas de las mismas que tengan la capacidad de modular la actividad de RTK, CTK y/o STK y no se limita a ninguna forma tautomérica o isomérica estructural.

Se contempla que un compuesto inventivo como se describe en el presente documento se metabolizaría por enzimas en el cuerpo del organismo tal como un ser humano para generar un metabolito que pueda modular la actividad de las proteínas quinasas. Tales metabolitos están en el alcance de la presente invención.

- 50 Como se usa en el presente documento, “PK” se refiere a proteína tirosín quinasa receptora (RTK), tirosín quinasa no receptora o “celular” (CTK) y serín treonín quinasa (STK).

El término “procedimiento” se refiere a las maneras, medios, técnicas y procedimientos para llevar a cabo una determinada tarea incluyendo, pero sin limitarse a estos, las maneras, medios, técnicas y procedimientos conocidos por, o fácilmente desarrollados a partir de las maneras, medios, técnicas y procedimientos por, facultativos en materias químicas, farmacéuticas, biológicas, bioquímicas y médicas.

5 Como se usa en el presente documento, el término “modulación” o “modular” se refieren a la alteración de la actividad catalítica de RTK, CTK y STK. En particular, modulación se refiere a la activación de la actividad catalítica de RTK, CTK y STK, preferentemente la activación o inhibición de la actividad catalítica de RTK, CTK y STK, dependiendo de la concentración del compuesto o sal a la que se exponen las RTK, CTK, o STK o, más preferentemente, la inhibición de la actividad catalítica de RTK, CTK y STK.

10 La expresión “actividad catalítica” como se usa en el presente documento se refiere a la tasa de fosforilación de la tirosina bajo la influencia, directa o indirecta, de RTK y/o CTK o la fosforilación de la serina y treonina bajo la influencia, directa o indirecta, de las STK.

El término “contacto” como se usa en el presente documento se refiere a poner juntos un compuesto de la presente invención y una diana PK de tal manera que el compuesto puede afectar a la actividad catalítica de la PK, sea directamente, es decir, por interacción con la quinasa misma, o indirectamente, es decir, por interacción con otra molécula de la que es dependiente la actividad catalítica de la quinasa. Tal “contacto” se puede llevar a cabo *in vitro*, es decir, en un tubo de ensayo, una placa de petri o similar. En un tubo de ensayo, el contacto puede involucrar a un solo compuesto y la PK de interés o puede involucrar células completas. Las células también pueden mantenerse o cultivarse en placas de cultivo celular y ponerse en contacto con un compuesto en este entorno. En este contexto, la capacidad de un compuesto en particular para afectar a un trastorno relacionado con PK, es decir, la CI_{50} del compuesto, definida posteriormente, puede determinarse antes de intentar el uso de los compuestos *in vivo* con organismos vivos más complejos. Existen múltiples procedimientos en las células fuera del organismo, y son bien conocidos por los expertos en la materia, para poner en contacto las PK con los compuestos incluyendo, aunque sin limitarse a estas, la microinyección celular directa y numerosas técnicas de vehículo transmembrana.

25 “*In vitro*” se refiere a procedimientos realizados en un entorno artificial tales como, por ejemplo, sin limitación, en un tubo de ensayo o un medio de cultivo. Los expertos en la materia entenderán que, por ejemplo, una PK aislada puede ponerse en contacto con un modulador en un entorno *in vitro*. Como alternativa, una célula aislada puede ponerse en contacto con un modulador en un entorno *in vitro*.

30 Como se usa en el presente documento, “*in vivo*” se refiere a procedimientos realizados en un organismo vivo tal como, sin limitación, un ratón, rata, conejo, ungulado, bovino, equino, porcino, canino, felino, primate o ser humano.

Como se usa en el presente documento, “trastorno relacionado con PK”, “trastorno conducido por PK”, y “actividad anormal de PK” se refieren a una afección caracterizada por la actividad catalítica inapropiada de PK, es decir por debajo, o más comúnmente, por encima, en la que la PK particular puede ser una RTK, una CTK o una STK. La actividad catalítica inapropiada puede aparecer como resultado de: (1) Expresión de PK en células en las que normalmente no se expresan PK, (2) aumento de la expresión de PK que conduce a proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular no deseados, o, (3) descenso de la expresión de PK que lleva a la reducción no deseada de la proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular. La sobreactividad de una PK se refiere a la amplificación de los genes que codifican una PK particular o la producción de un nivel de actividad de PK que se puede correlacionar con un trastorno de la proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular (es decir, según aumenta el nivel de PK, aumenta la gravedad de uno o más de los síntomas del trastorno celular). Infra-actividad es, por supuesto, lo contrario, en la que la gravedad de uno o más de los síntomas de un trastorno celular aumenta según disminuye el nivel de la actividad de las PK.

Como se usa en el presente documento, los términos “prevenir”, “previniendo” y “prevención” se refieren a un procedimiento para proteger un organismo de adquirir un trastorno relacionado con las PK por primera vez.

45 Como se usa en el presente documento, los términos “tratar”, “tratando” y “tratamiento” se refieren a un procedimiento para aliviar o anular un trastorno celular mediado por PK y/o sus consiguientes síntomas. Con respecto al cáncer en particular, estos términos simplemente significan que la expectativa de vida de un individuo afectado de cáncer aumentará o que uno o más de los síntomas de la enfermedad se reducirán.

El término “organismo” se refiere a cualquier entidad viva que comprenda al menos una célula. Un organismo vivo puede ser tan simple como, por ejemplo, una única célula eucariota o tan complejo como un mamífero. En un aspecto preferido, el organismo es un mamífero. En un aspecto particularmente preferido, el mamífero es un ser humano.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” como se usa en el presente documento se refiere a la cantidad del compuesto que se administra que aliviará hasta cierto punto uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando. Con respecto al tratamiento del cáncer, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad que tiene el efecto de (1) reducir el tamaño del tumor, (2) inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto, preferentemente parando) la metástasis tumoral, (3) inhibir hasta cierto punto (es decir, ralentizando hasta cierto punto, preferentemente parando) el crecimiento tumoral, y/o, (4) aliviando hasta cierto punto (o, preferentemente

eliminando) uno o más de los síntomas asociados con el cáncer.

Por "control" se entiende observar o detectar el efecto del contacto de un compuesto con una célula que expresa una PK en particular. El efecto observado o detectado puede ser un cambio en el fenotipo celular, en la actividad catalítica de una PK o un cambio en la interacción de una PK con un compañero de unión natural. Las técnicas para observar o detectar tales efectos son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, la actividad catalítica de una PK puede observarse determinando la tasa o la cantidad de fosforilación de una molécula diana.

En referencia a los compuestos de la presente invención se incluyen las sales farmacéuticamente aceptables, los solvatos y los hidratos de los mismos.

"Fenotipo celular" se refiere a la apariencia externa de una célula o tejido o la función biológica de la célula o el tejido. Son ejemplos, sin limitación, de fenotipo celular el tamaño celular, el crecimiento celular, la proliferación celular, la diferenciación celular, la supervivencia celular, la apoptosis, y la toma de nutrientes y su utilización. Tales características fenotípicas son medibles por técnicas bien conocidas en la materia.

Un "compañero de unión natural" se refiere a un polipéptido que se une a una PK en particular en una célula. Los compañeros de unión naturales pueden tener una función en propagar una señal en un proceso de transducción de señales mediado por PK. Un cambio en la interacción del compañero de unión natural con la PK puede manifestarse por sí mismo como un incremento o un descenso en la concentración del complejo PK/compañero de unión natural y, como resultado, un cambio observable en la capacidad de la PK para mediar en la transducción de señales.

Como se usa en el presente documento, "administrar" o "administración" se refiere al suministro de un compuesto o sal de la presente invención o de una composición farmacéutica que contiene un compuesto o sal de la presente invención a un organismo con el propósito de prevenir o tratar un trastorno relacionado con una PK.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos, con otros componentes químicos, tales como excipientes farmacéuticamente aceptables. El propósito de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica para facilitar la administración de un compuesto. Ejemplos, sin limitación, de excipientes incluyen carbonato cálcico, fosfato cálcico, varios azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que conservan la eficacia biológica y propiedades del compuesto precursor. Tales sales incluyen:

(1) Sales formadas por adición de ácidos que se obtienen por la reacción de la base libre del compuesto precursor con ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, y ácido perclórico y similares, o con ácidos orgánicos tales como el ácido acético, el ácido oxálico, el ácido málico (D) o (L), el ácido maleico, el ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico y similares, preferentemente el ácido clorhídrico o el ácido málico (L); y

(2) Sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor es remplazado por un ion metálico, por ejemplo un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo, o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como la etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares.

Los compuestos inventivos descritos en el presente documento pueden también actuar como profármacos. Un "profármaco" se refiere a un agente, el cual se convierte en el fármaco precursor *in vivo*. Los profármacos a menudo son útiles debido a que, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco precursor. Pueden, por ejemplo, ser biodisponibles por administración oral mientras que el fármaco precursor no. El profármaco puede también tener aumentada la solubilidad en composiciones farmacéuticas por encima de la del fármaco precursor.

Indicaciones

Las PK cuya actividad catalítica está modulada por los compuestos de la presente invención incluyen proteínas tirosín quinasas de las que hay dos tipos, tirosín quinasas receptoras (RTK) y tirosín quinasas celulares (CTK), y las serín treonín quinasas (STK). La transducción de señales mediada por RTK se inicia por interacción extracelular con un factor de crecimiento específico (ligando), seguida por la dimerización del receptor, la estimulación transitoria de la actividad intrínseca de la proteína tirosín quinasa y la fosforilación. Los sitios de unión son creados de esta manera para moléculas intracelulares de transducción de señales y conducen a la formación de complejos con un espectro de moléculas citoplasmáticas de señalización que facilitan la respuesta celular apropiada (por ejemplo, división celular, efectos metabólicos en el microambiente extracelular, etc.). Véase, Schlessinger y Ullrich, *Neuron*, 9: 303–391 (1992).

Se ha demostrado que los sitios de fosforilación de la tirosina en los receptores de factores de crecimiento funcionan como sitios de unión de alta afinidad por los dominios SH2 (homología src) de moléculas señalizadoras. Fantl y col., Cell, 69: 413–423 (1992), Songyang y col., Mol. Cell. Biol., 14: 2777–2785 (1994), Songyang y col., Cell, 72: 767–778 (1993), y Koch y col., Science, 252: 668–678 (1991). Se han identificado varias proteínas sustrato intracelulares que se asocian con RTK. Se pueden dividir en dos grupos principales: (1) sustratos que tienen un dominio catalítico, y (2) sustratos que carecen de tales dominios pero que actúan como adaptadores y se asocian con las moléculas catalíticamente activas. Songyang y col., Cell, 72: 767–778 (1993). La especificidad de las interacciones entre los receptores y los dominios SH2 de sus sustratos se determina por los restos de aminoácidos inmediatamente próximos al resto fosforilado de tirosina. Las diferencias en las afinidades de unión entre los dominios SH2 y las secuencias de aminoácidos que rodean los restos de fosfotirosina en receptores en particular son coherentes con las diferencias observadas en sus perfiles de fosforilación de sustrato. Songyang y col., Cell, 72: 767–778 (1993). Estas observaciones sugieren que la función de cada RTK está determinada no solo por su patrón de expresión y disponibilidad del ligando, sino también por la serie de rutas de transducción de señales corriente abajo que son activadas por un receptor en particular. Por tanto, la fosforilación proporciona una etapa reguladora importante que determina la selectividad de las rutas de señalización reclutadas por receptores de factores de crecimiento específicos, así como receptores de factores de diferenciación.

Las STK, que son primariamente citosólicas, afectan a la bioquímica interna de la célula, a menudo como una respuesta en línea descendente a un acontecimiento en el que intervienen PTK. Las STK están implicadas en el proceso de señalización que inicia la síntesis de ADN y las consiguientes mitosis que conducen a la proliferación celular.

Por tanto, la transducción de señales de las PK, da como resultado, entre otras respuestas, la proliferación celular, el crecimiento y el metabolismo. La proliferación celular anormal puede dar como resultado una amplia variedad de trastornos y enfermedades, incluyendo el desarrollo de neoplasias, tales como el carcinoma, sarcoma, glioblastoma y hemangioma, trastornos tales como la leucemia, psoriasis, arteriosclerosis, artritis y retinopatía diabética y otros trastornos relacionados con la angiogénesis y/o vasculogénesis sin control.

Un conocimiento preciso de los mecanismos por los que los compuestos de la presente invención, en particular, los compuestos generados *in vivo* a partir de los compuestos de la presente invención, inhiben las PK no se necesita para la práctica de la presente invención. Sin embargo, aunque no estando ligados por ningún mecanismo o teoría particular, se cree que los compuestos interactúan con los aminoácidos en la región catalítica de las PK. Las PK poseen típicamente una estructura bilobulada en el que el ATP parece unirse en la hendidura entre los dos lóbulos en una región donde los aminoácidos se conservan entre PK. Se cree que los inhibidores de las PK se unen por interacciones no covalentes tales como puentes de hidrógeno, fuerzas de van der Waals e interacciones iónicas en la misma región general donde se une el anteriormente mencionado ATP a las PK. Más específicamente, se piensa que los compuestos de la presente invención se unen en el espacio general normalmente ocupado por el anillo de adenina del ATP.

En otro aspecto, la proteína quinasa, cuya actividad catalítica se modula por contacto con un compuesto de la presente invención, es una proteína tirosín quinasa, más particularmente, una proteína tirosín quinasa receptora. Entre las proteínas tirosín quinasas receptoras cuya actividad catalítica se puede modular con un compuesto de la presente invención, o una sal del mismo, están seleccionadas, sin limitación, las del grupo que consiste en Met, Flk, FGFR, PDGFR, HER, IR, IGF, IRR, CSFIR, C-Kit, C-fms, fit. En un aspecto preferido, la proteína tirosín quinasa receptora cuya actividad catalítica puede modularse con un compuesto de la presente invención, o una sal del mismo.

La proteína tirosín quinasa cuya actividad catalítica se modula por contacto con un compuesto de la presente invención, o una sal del mismo, también puede ser una proteína tirosín quinasa no receptora o celular (CTK). Por tanto, la actividad catalítica de las CTK tales como, sin limitación, Src, Frk, Btk, Csk, Abl, ZAP70, Fes, Fps, Fak, Jak, Ack, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr, Aur2 e Yrk puede modularse por contacto con un compuesto o sal de la presente invención.

Otro grupo de PK que pueden tener modulada su actividad catalítica por contacto con un compuesto de la presente invención son las serín treonín quinasas tales como, sin limitación, CDK2, Raf, NEK (incluyendo NEK 4a, NEK 4b, NEK 5 and NEK 6) y BUB1.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a los compuestos para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir un trastorno relacionado con PK por la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal del mismo, a un organismo.

También es un aspecto de la presente invención que una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la presente invención, o una sal del mismo, se administra a un organismo con el propósito de prevenir o tratar un trastorno relacionado con una PK.

La presente invención está por tanto dirigida a compuestos que modulan la transducción de señales de PK afectando la actividad enzimática de las RTK, CTK y/o STK, que de esta manera interfieren con las señales transducidas por tales proteínas. Más particularmente, la presente invención está dirigida a compuestos que

modulan la ruta de transducción de señales mediada por RTK, CTK y/o STK como enfoque terapéutico para curar muchas clases de tumores sólidos, incluyendo pero sin limitarse a carcinomas, sarcomas incluyendo el sarcoma de Kaposi, eritroblastoma, glioblastoma, meningioma, astrocitoma, melanoma y mioblastoma, cánceres tales como el cáncer de pulmón, NSCLC (cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de huesos, cáncer pancreático, 5 cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma de cérvix, carcinoma de la vagina o carcinoma de vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de tiroides, paratiroides o glándulas adrenales), 10 sarcomas de los tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia aguda o crónica, tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer renal o de uréteres (por ejemplo, carcinoma celular renal, carcinoma de la pelvis renal), cánceres pediátricos, neoplasias del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del SNC, tumores de la médula espinal, glioma del tronco cerebral o adenomas pituitarios), cánceres de la sangre tales como leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, etc., esófago de Barrett (síndrome precanceroso), enfermedad neoplásica cutánea, psoriasis, micosis fungoide e hipertrofia prostática benigna, enfermedades relacionadas con la diabetes tales como la retinopatía diabética, la isquemia retiniana y la neovascularización retiniana, cirrosis hepática, enfermedades cardiovasculares tales como la aterosclerosis, enfermedades inmunológicas tales como la enfermedad autoinmunitaria y la enfermedad renal. Preferentemente, la enfermedad es cáncer tal como leucemia mieloide aguda y el cáncer colorrectal.

Más ejemplos, sin limitación, de los tipos de trastornos relacionados con la actividad inapropiada de las PK para los que los compuestos descritos en el presente documento pueden ser útiles en la prevención, tratamiento y estudio, son los trastornos proliferativos celulares, los trastornos fibróticos, trastornos metabólicos y las enfermedades infecciosas.

Los trastornos celulares proliferativos que pueden prevenirse, tratarse o estudiarse adicionalmente por la presente invención incluyen el cáncer, los trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos y los trastornos proliferativos celulares mesangiales.

Los trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos se refieren a trastornos relacionados con una vasculogénesis (la formación de los vasos sanguíneos) y angiogénesis (extensión de vasos sanguíneos) anormal. Aunque la vasculogénesis y la angiogénesis tienen funciones importantes en una variedad de procesos fisiológicos normales tales como desarrollo embrionario, formación del cuerpo lúteo, curación de heridas y regeneración orgánica, tienen 30 también una función crucial en el desarrollo del cáncer en el que como resultado la formación de nuevos capilares necesarios para mantener el tumor vivo. Otros ejemplos de trastornos de la proliferación de los vasos sanguíneos incluyen artritis, en la que los nuevos capilares sanguíneos invaden la articulación y destruyen el cartílago, y en las enfermedades oculares, como la retinopatía diabética, en la que los nuevos capilares en la retina invaden el cuerpo vítreo, sangran y causan ceguera.

La vasculogénesis y la angiogénesis normales desempeñan importantes funciones en una variedad de procesos fisiológicos tales como el desarrollo embrionario, la curación de heridas, la regeneración orgánica y los procesos reproductivos femeninos, tales como el desarrollo del folículo en el cuerpo lúteo durante la ovulación y el crecimiento placentario tras la gestación. Folkman & Shing, J. Biological Chem., 267 (16): 10931–10934 (1992). La vasculogénesis y/o la angiogénesis descontroladas se han asociado con enfermedades tales como la diabetes así como con tumores sólidos malignos que necesitan la vascularización para crecer. Klagsbom & Soker, Current Biology, 3 (10): 699–702 (1993); Folkham, J. Natl. Cancer Inst., 82: 4–6 (1991); Weidner, y col., New Engl. J. Med., 324: 1–5 (1991).

Como actualmente se comprende, la función del VEGF en la proliferación celular endotelial y la migración durante la angiogénesis y vasculogénesis indica que el receptor KDR/QLF-1 desempeña un importante papel en estos procesos. Las enfermedades como la diabetes mellitus (Folkman, 198, en el XI Congreso de Trombosis y Hemostasia (Verstraeta, y col., eds.), pp. 583–596, Leuven University Press, Leuven) y la artritis, así como el crecimiento de los tumores malignos pueden ser el resultado de una angiogénesis incontrolada. Véase por ejemplo, Folkman, N. Engl. J. Med., 285: 1182–1186 (1971). Los receptores a los que el VEGF se une específicamente son 50 una diana terapéutica importante y poderosa para la regulación y modulación de la vasculogénesis y/o la angiogénesis y una variedad de enfermedades graves que conllevan el crecimiento celular anormal causadas por tales procesos. Plowman, y col., DN&P, 7 (6): 334–339 (1994). Más particularmente, el papel altamente específico del receptor KDR/FLK-1 en la neovascularización lo convierte en una diana de elección para los enfoques terapéuticos en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades que conllevan la formación incontrolada de vasos sanguíneos.

Por tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos capaces de regular y/o modular la transducción de señales de la tirosín quinasa incluyendo la transducción de señales del receptor KDR/FLK-1 con el fin de inhibir o promover la angiogénesis y/o la vasculogénesis, es decir, compuestos que inhiben, previenen o interfieren con las señales transducidas por KDR/FLK-1 cuando se activa por ligandos tales como el VEGF. Aunque se cree que los compuestos de la presente invención actúan sobre un receptor u otro componente a lo largo de la 60 ruta de transducción de señales de la tirosín quinasa, pueden también actuar directamente sobre las células del

tumor que tienen lugar por la angiogénesis incontrolada.

Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención está dirigida a compuestos que regulan, modulan y/o inhiben la vasculogénesis y/o la angiogénesis afectando a la actividad enzimática del receptor KDR/FLK-1 e interfiriendo con la señal transducida por KDR/FLK-1. En otro aspecto, la presente invención está dirigida a compuestos que regulan, modulan y/o inhiben la ruta de transducción de señales mediada por KDR/FLK-1 como un enfoque terapéutico en el tratamiento de muchos tipos de tumores sólidos incluyendo, pero sin limitarse a estos, glioblastoma, melanoma y sarcoma de Kaposi, y carcinomas ováricos, de pulmón, mamario, prostático, pancreático, de colon y epidermoide. Además, los datos sugieren que la administración de compuestos que inhiben la ruta de transducción de señales mediada por KDR/FLK-1 se puede utilizar también en el tratamiento del hemangioma, reestenosis y retinopatía diabética.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a la inhibición de la vasculogénesis y la angiogénesis por otras rutas mediadas por receptor, incluyendo la ruta que comprende el receptor fit-I.

La transducción de señales mediada por la tirosín quinasa receptora se inicia por interacción extracelular con un factor de crecimiento específico (ligando), seguida por la dimerización del receptor, la estimulación transitoria de la actividad intrínseca de la proteína tirosín quinasa y la autofosforilación. De esta manera se crean sitios de unión para moléculas intracelulares de transducción de señales, lo que conduce a la formación de complejos con un espectro de moléculas citoplásmicas señalizadoras que facilitan la respuesta celular apropiada, por ejemplo, la división celular y los efectos metabólicos al microambiente extracelular. Véase, Schlessinger y Ullrich, *Neuron*, 9: 1-20 (1992).

La estrecha homología de las regiones intracelulares de KDR/FLK-1 con las del receptor PDGF- β (un 50,3 % de homología) y/o el referido receptor fit-I indica la inducción de solapado de las rutas de transducción de señales. Por ejemplo, para el receptor PDGF- β , los miembros de la familia src (Twamley y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.*, 90: 7696-7700 (1993)), fosfatidilinositol-3'-quinasa (Hu y col., *Mol. Cell. Biol.*, 12: 981-990 (1992)), fosfolipasa γ (Kashishian & Cooper, *Mol. Cell. Biol.*, 4: 49-51 (1993)), proteína activadora ras-GTPasa, (Kashishian y col., *EMBO J.*, 11: 1373-1382 (1992)), PTP-ID/syp (Kazlauskas y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.*, 90: 6939-6943 (1993)), Grb2 (Arvidsson y col., *Mol. Cell. Biol.*, 14: 6715-6726 (1994)), y las moléculas adaptadoras Shc y Nck (Nishimura y col., *Mol. Cell. Biol.*, 13: 6889-6896 (1993)), se ha demostrado que se unen a regiones que conllevan diferentes sitios de autofosforilación. Véase generalmente Claesson-Welsh, *Prog. Growth Factor Res.*, 5: 37-54 (1994). Por tanto, es probable que las rutas de transducción de señales activadas por KDR/FLK-1 incluyan la ruta ras (Rozakis y col., *Nature*, 360: 689-692 (1992)), las rutas PI-3'-quinasa, la mediada por src y la mediada por plcy. Cada una de estas rutas puede desempeñar un papel crítico en el efecto angiogénico y/o vasculogénico de KDR/FLK-1 en las células endoteliales. Por consiguiente, otro aspecto más de la presente invención se refiere a los compuestos orgánicos de la presente invención para su uso en la modulación de la angiogénesis y vasculogénesis ya que tales procesos están controlados por estas rutas.

A la inversa, los trastornos relativos a la disminución, contracción o cierre de los vasos sanguíneos, tales como reestenosis, están también implicados y pueden tratarse o prevenirse por los compuestos de la presente invención.

Los trastornos fibróticos se refieren a la formación anormal de matrices extracelulares. Los ejemplos de trastornos fibróticos incluyen la cirrosis hepática y los trastornos proliferativos de células mesangiales. La cirrosis hepática se caracteriza por el incremento de constituyentes de la matriz extracelular, lo que da como resultado la formación de una cicatriz hepática. Un aumento de la matriz extracelular que da como resultado una cicatriz hepática también puede estar causado por una infección vírica tal como la hepatitis. Los lipocitos parece que desempeñan un papel crucial en la cirrosis hepática. Otros trastornos fibróticos implicados incluyen la aterosclerosis.

Los trastornos proliferativos celulares mesangiales se refieren a trastornos causados por una proliferación anormal de las células mesangiales. Los trastornos proliferativos mesangiales incluyen varias enfermedades renales del ser humano tales como la glomerulonefritis, la nefropatía diabética y la nefrosclerosis maligna, así como trastornos tales como los síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplantes, y glomerulopatías. La RTK PDGFR se ha implicado en el mantenimiento de la proliferación celular mesangial. Floege y col., *Kidney International*, 43: 47S-54S (1993).

Muchos cánceres son trastornos proliferativos celulares y, como se apuntó previamente, las PK se han asociado con trastornos proliferativos celulares. Por tanto, no es sorprendente que las PK, tales como, por ejemplo, los miembros de la familia RTK se hayan asociado con el desarrollo del cáncer. Algunos de estos receptores como el EGFR (Tuzi y col., *Br. J. Cancer*, 63: 227-233 (1991)), Torp y col., *APMIS*, 100: 713-719 (1992)) HER2/neu (Slamon y col., *Science*, 244: 707-712 (1989)) y PDGF-R (Kumabe et al., *Oncogene*, 7: 627-633 (1992)) están sobre-expresados en muchos tumores y/o continuamente activados por bucles autocrinos. De hecho, se han demostrado en la mayoría de cánceres comunes y graves estas sobre-expresiones del receptor (Akbasak y Suner-Akbasak y col., *J. Neurol. Sci.*, 111: 119-133 (1992)), Dickson y col., *Cancer Treatment Res.*, 61: 249-273 (1992)), Korc y col., *J. Clin. Invest.*, 90: 1352-1360 (1992)) y los bucles autocrinos (Lee y Donoghue, *J. Cell. Biol.*, 118: 1057-1070 (1992)), Korc y col., supra, Akbasak and Suner-Akbasak y col., supra). Por ejemplo, el EGFR se ha asociado con carcinoma de células escamosas, astrocitoma, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón y cáncer de vejiga. El HER2 se ha asociado con cáncer de mama, ovárico, gástrico, pulmón, páncreas y vejiga. El PDGFR se ha asociado con

glioblastoma y melanoma así como cáncer de pulmón, ovárico y próstata. La RTK c-met también se ha asociado con la formación de tumores malignos. Por ejemplo, c-met se ha asociado con, entre otros cánceres, carcinoma colorrectal, tiroideo, pancreático, gástrico y hepatocelular y linfomas. Adicionalmente c-met se ha relacionado con leucemia. La sobre-expresión del gen c-met también se ha detectado en pacientes con enfermedad de Hodgkin y enfermedad de Burkitt.

El IGF-IR, además de estar implicado en el soporte nutricional y en la diabetes tipo II, también se asocia con varios tipos de cáncer. Por ejemplo, el IGF-I se ha implicado como un estimulador autocrino del crecimiento para varios tipos de tumor, por ejemplo el cáncer de mama de células carcinomatosas del ser humano (Arteaga y col., J. Clin. Invest. 84: 1418-1423 (1989)) y el tumor pulmonar de células pequeñas (Macauley y col., Cancer Res., 50: 2511-2517 (1990)). Además, el IGF-I, al igual que está íntegramente involucrado en el crecimiento normal y diferenciación del sistema nervioso, también parece ser un estimulador autocrino de los gliomas del ser humano. Sandberg-Nordqvist y col., Cancer Res., 53: 2475-2478 (1993). La importancia del IGF-IR y sus ligandos en la proliferación celular está además apoyada por el hecho de que el IGF-I estimula el crecimiento de muchos tipos celulares en cultivo (fibroblastos, células epiteliales, células de músculo liso, linfocitos T, células mieloides, condrocitos y osteoblastos (las células madre de la médula ósea)). Goldring y Goldring, Eukaryotic Gene Expression, 1: 301-326 (1991). En una serie de publicaciones recientes, Baserga sugiere que el IGF-IR desempeña un papel central en el mecanismo de transformación y, como tal, podría ser una diana preferida para intervenciones terapéuticas para un amplio espectro de cánceres del ser humano. Baserga, Cancer Res., 55: 249-252 (1995), Baserga, Cell, 79: 927-930 (1994), Coppola y col., Mol. Cell. Biol., 14: 4588-4595 (1994).

Las STK se han implicado en muchos tipos de cáncer incluyendo, notablemente, el cáncer de mama (Cance, y col., Int. J. Cancer, 54: 571-77 (1993)).

La asociación entre la actividad anormal de las PK y la enfermedad no está restringida al cáncer. Por ejemplo, las RTK se han asociado con enfermedades tales como la psoriasis, diabetes mellitus, endometriosis, angiogénesis, desarrollo de placas ateromatosas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de von Hippel-Lindau, hiperproliferación epidérmica, enfermedades neurodegenerativas, degeneración macular de la vejez y hemangiomas. Por ejemplo, el EGFR se ha indicado en la curación corneal y de heridas cutáneas. En la diabetes mellitus tipo II se indican defectos en R-insulina e IGF-1R. Una correlación más completa entre los RTK específicos y sus indicaciones terapéuticas se expone en Plowman y col., DN&P, 7: 334-339 (1994).

Como se apuntó previamente, no solo las RTK sino las CTK incluyendo, pero sin limitarse a estas, src, abl, fps, yes, fyn, lyn, lck, blk, hck, fgr, AUR1, AUR2 e yrk (revisado por Bolen y col., FASEB J., 6: 3403-3409 (1992)) están involucradas en la ruta de transducción de señales proliferativa y metabólica y por tanto podría esperarse, y ha sido demostrado, que están involucradas en muchos trastornos mediados por PTK a los que se dirige la presente invención. Por ejemplo, el src mutado (v-src) se ha demostrado que es una oncoproteína (pp60^{v-src}) en el pollo. Además, su homólogo celular, el proto-oncogen pp60^{c-src} transmite señales oncogénicas de muchos receptores. La sobre-expresión del EGFR o HER2/neu en tumores lleva a la activación constitutiva de pp60^{c-src}, que es característica de las células malignas pero está ausente en las células normales. Por otro lado, los ratones deficientes en la expresión de c-src muestran un fenotipo osteopetrósico, indicando una participación clave de c-src en la función de los osteoclastos y una posible participación en trastornos relacionados.

De forma similar, el Zap70 se ha implicado en la señalización celular T que puede relacionarse con trastornos autoinmunitarios.

Las STK se han asociado con inflamación, enfermedad autoinmunitaria, inmunorrespuestas, y trastornos de hiperproliferación tales como la reestenosis, la fibrosis, la psoriasis, la osteoartritis y la artritis reumatoide.

Las PK también se han implicado en la implantación embrionaria. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para prevenir tal implantación del embrión y de esta manera ser útiles como agentes de control de la natalidad.

En otro aspecto, los compuestos de la presente invención pueden también utilizarse como agentes antinfeciosos.

Finalmente, de las RTK y las CTK se sospecha actualmente que están involucradas en trastornos hiperinmunitarios.

Composiciones farmacéuticas y su uso

Un compuesto de la presente invención o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, es para administrarse como tal a un paciente humano o para administrarse en composiciones farmacéuticas en las que los materiales precedentes se mezclan con vehículos o excipientes adecuados. Las técnicas para la formulación y administración de fármacos se pueden encontrar en "Remington's Pharmacological Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

Vías de administración

Las vías de administración adecuadas pueden incluir, sin limitación, administración oral, intraoral, rectal,

transmucosa o intestinal, o intramuscular, epicutánea, parenteral, subcutánea, transdérmica, intramedular, intratecal, intraventricular directa, intravenosa, intravítrea, intraperitoneal, intranasal, intramuscular, intradural, intra-respiratoria, inhalación nasal o inyecciones intraoculares. Las vías de administración preferidas son la oral y la parenteral.

De manera alternativa, el compuesto es para administrarse de forma local en vez de sistémica, por ejemplo, por inyección del compuesto directamente en un tumor sólido, a menudo en una formulación de depósito o de liberación sostenida.

Además, el fármaco es para administrarse en un sistema de suministro dirigido del fármaco, por ejemplo, en un liposoma revestido con un anticuerpo específico del tumor. Los liposomas se dirigirán al tumor y se absorberán selectivamente por el tumor.

10 Composición / Formulación

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser fabricadas por procesos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por medio de mezclado convencional, disolución, granulado, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, inmovilizado, procesos de liofilización o secado por pulverización.

15 Las composiciones farmacéuticas para su uso en los procedimientos de la presente invención se pueden preparar por cualquier procedimiento de farmacia, pero todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más de los ingredientes necesarios. En particular, las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención pueden formularse de manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los principios activos en preparaciones que puedan ser utilizados farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida.

Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, parches, jarabes, elixires, geles, polvos, magmas, pastillas para chupar, ungüentos, cremas, pastas, emplastos, lociones, discos, supositorios, pulverizadores nasales u orales, aerosoles y similares.

25 Para inyección, los compuestos de la invención se pueden formular en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como tampones con o sin una baja concentración de tensioactivos o co-disolventes, o tampón salino fisiológico. Para la administración transmucosa, se usan penetrantes apropiados para permeabilizar la barrera en la formulación. Tales penetrantes son conocidos en la técnica.

30 Para la administración oral, los compuestos se pueden formular por combinación de los principios activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales vehículos capacitan a los compuestos de la invención para formularse como comprimidos, píldoras, pastillas para chupar, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un paciente. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden elaborar utilizando un excipiente sólido, opcionalmente moliendo la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir otros auxiliares adecuados si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de gragea. Son excipientes útiles, en particular, rellenos tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol, preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de patata y almidón de arroz y otros materiales tales como gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y/o polivinil-pirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes tales como polivinil-pirrolidona entrecruzada, agar, o ácido alginico. Se puede utilizar también una sal tal como el alginato sódico.

40 Los núcleos de gragea se proporcionan con revestimientos adecuados. Para este propósito, se pueden utilizar soluciones concentradas de azúcar que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinil pirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de lacado, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes y pigmentos a los comprimidos y a los revestimientos de las grageas para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis del principio activo.

45 Las composiciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen las cápsulas duras hechas de gelatina, así como las cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los principios activos en una mezcla con una carga tal como la lactosa, un aglutinante tal como el almidón, y/o un lubricante tal como el talco o el estearato magnésico y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los principios activos pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, polietilenglicoles líquidos, cremofor, capmul, mono, di o triglicéridos de cadena larga. También se pueden añadir estabilizadores en estas formulaciones.

55 Para la administración por inhalación, los compuestos para su uso de acuerdo con la presente invención se suministran convenientemente en forma de un pulverizador en aerosol utilizando un envase presurizado o un nebulizador y un propelente adecuado, por ejemplo, sin limitación, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano o dióxido de carbono. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede controlarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla de polvos del

compuesto y una base en polvo adecuada tal como la lactosa o almidón.

Los compuestos pueden también formularse para su administración parenteral, por ejemplo, por inyección en embolada o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multi-dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener materiales de formulación tales como agentes suspensores, estabilizantes y/o dispersantes.

Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen las soluciones acuosas de una forma soluble en agua, tales como, sin limitación, una sal del compuesto activo. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos se pueden preparar en un vehículo lipófilo. Los vehículos lipófilos adecuados incluyen los aceites grasos, tales como el aceite de sésamo, ésteres de ácidos grasos sintéticos tales como el etil oleato y triglicéridos, o materiales tales como liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que incrementen la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizantes adecuados y/o agentes que aumenten la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones de alta concentración.

Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para constitución, antes de su uso, con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos.

Los compuestos también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, utilizando, por ejemplo, bases convencionales de supositorios tales como manteca de cacao y otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos también pueden formularse como preparaciones de depósito. Tales formulaciones de actuación larga se pueden administrar por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Un compuesto de la presente invención se puede formular para esta vía de administración con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en una emulsión con un aceite farmacológicamente aceptable), con resinas de intercambio de iones, o como un derivado poco soluble tal como, sin limitación, una sal poco soluble.

Como alternativa, se pueden emplear otros sistemas de suministro para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Son bien conocidos los liposomas y emulsiones como ejemplos de vehículos o excipientes de suministro para fármacos hidrófobos. Además, ciertos disolventes orgánicos tales como el dimetilsulfóxido también se pueden emplear, aunque a menudo a costa de una toxicidad mayor.

Adicionalmente, los compuestos pueden suministrarse utilizando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido varios materiales de liberación sostenida y son bien conocidos por los expertos en la materia. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos durante unas cuantas semanas hasta más de 100 días. Se pueden emplear estrategias de estabilización proteica adicionales dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico.

Las composiciones farmacéuticas del presente documento también comprenden vehículos o excipientes adecuados sólidos o de fase en gel. Los ejemplos de tales vehículos o excipientes incluyen, sin limitarse a estos, carbonato cálcico, fosfato cálcico, varios azúcares, almidones, derivados de la celulosa, gelatina, y polímeros tales como los polietilenglicoles.

Muchos de los compuestos de la presente invención moduladores de PK se pueden proporcionar como sales fisiológicamente aceptables en las que el compuesto reivindicado puede formar especies cargadas positiva o negativamente. Ejemplos de sales en las que el compuesto forma restos cargados positivamente incluyen, sin limitación, amonio cuaternario (definido en otro sitio del presente documento), sales tales como el clorhidrato, sulfato, malato, carbonato, lactato, tartrato, maleato o succinato, en los que el átomo de nitrógeno del grupo amonio cuaternario es un nitrógeno del compuesto seleccionado de la presente invención que ha reaccionado con el ácido apropiado. Las sales en las que un compuesto de la presente invención forma la especie cargada negativamente incluyen, sin limitación, las sales de sodio, potasio, calcio y magnesio formadas por la reacción de un grupo de ácido carboxílico en el compuesto con una base apropiada (por ejemplo, hidróxido sódico (NaOH), hidróxido potásico (KOH), hidróxido cálcico (Ca(OH)₂), etc.).

Dosificación

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen composiciones en las que los principios activos están contenidos en una cantidad suficiente para conseguir el propósito que se pretende, es decir, la modulación de la actividad de la PK o el tratamiento o prevención de un trastorno relacionado con una PK.

Más específicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad de compuesto eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando.

La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la materia, especialmente en vista de la divulgación detallada proporcionada en el presente documento.

Para cualquier compuesto que se use en los procedimientos de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz o dosis se puede estimar inicialmente por ensayos en cultivos celulares. Después, la dosificación se puede formular para su uso en modelos animales con el fin de alcanzar un intervalo de concentración circulante que incluye la CI_{50} como se determinó en los cultivos celulares (es decir, la concentración del compuesto de ensayo que alcance un inhibición semimáxima de la actividad de una PK). Tal información se puede entonces utilizar para determinar más precisamente las dosis útiles en seres humanos.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos descritos en el presente documento pueden determinarse por procedimientos farmacéuticos de referencia en cultivos celulares o en animales de experimentación, por ejemplo, determinando la CI_{50} y la DL_{50} (las cuales se tratan en otro sitio del presente documento) para un compuesto determinado. Los datos obtenidos de estos ensayos en cultivos celulares y en estudios animales se pueden usar en la formulación de un intervalo de dosificación para su uso en seres humanos. La dosificación puede variar dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación la puede escoger el médico individualmente en vista de la afección del paciente. (Véase por ejemplo, Fingl, y col., 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1 p. 1).

La cantidad y el intervalo de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles en plasma de las especies activas que sean suficientes para mantener los efectos moduladores de la quinasa. Estos niveles en plasma se denominan concentraciones mínimas eficaces (CME). La CME variará para cada compuesto, pero puede estimarse a partir de los datos *in vitro*, por ejemplo, la concentración necesaria para alcanzar un 50–90 % de inhibición de una quinasa puede determinarse utilizando los ensayos descritos en el presente documento. Las dosificaciones necesarias para alcanzar la CME dependerán de características individuales y la vía de administración. Se pueden utilizar ensayos HPLC o bioensayos para determinar las concentraciones plasmáticas.

Los intervalos de dosificación también se pueden determinar utilizando el valor de la CME. Los compuestos se deberían administrar usando un régimen que mantenga los niveles plasmáticos por encima de la CME durante el 10–90 % del tiempo, preferentemente entre el 30–90 % y más preferentemente entre el 50–90 %. En este momento, las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos inventivos de la presente invención pueden variar desde aproximadamente 25 mg/m² a 1000 mg/m² por día. Incluso más preferentemente de 25 mg/m² a 150 mg/m².

En los casos de administración local o toma selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática y se pueden emplear otros procedimientos conocidos en la técnica para determinar la cantidad de dosificación y el intervalo correctos.

La cantidad de una composición administrada será, por supuesto, dependiente del sujeto a tratar, la gravedad de la afección, la manera de administración, el juicio del médico que prescribe, etc.

Envasado

Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo de dispensación, tal como un kit aprobado por la FDA, que puede contener una o más formas de unidades de dosificación que contienen el principio activo. El envase puede, por ejemplo, comprender un papel metalizado o plástico, tal como un envase en blíster. El envase o dispositivo dispensador se puede acompañar por instrucciones para su administración. El envase o dispensador puede también acompañarse por una notificación asociada con el envase en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la fabricación, el uso o venta de productos farmacéuticos, reflejando dicha notificación la aprobación por la agencia de la forma de las composiciones o de administración humana o veterinaria. Tal notificación, por ejemplo, puede ser del etiquetado aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos para fármacos de prescripción o un prospecto del producto aprobado. Las composiciones que comprenden un compuesto de la invención formulado en un vehículo farmacéutico compatible también pueden prepararse, ponerse en un recipiente apropiado y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada. Las indicaciones adecuadas para las afecciones en la etiqueta pueden incluir el tratamiento de un tumor, la inhibición de la angiogénesis, el tratamiento de fibrosis, diabetes, y similares.

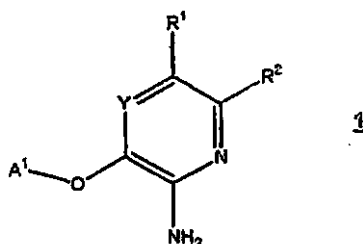
Ejemplos

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar la presente invención. Debería entenderse, no obstante, que la invención no ha de limitarse a los detalles o las condiciones específicas que se describen en estos ejemplos. Los ejemplos en relación con la materia objeto no englobados por las reivindicaciones adjuntas, no forman parte de la presente invención.

La numeración en los ejemplos se corresponde con la numeración en las tablas en el presente documento. Los esquemas de reacción y los números de ejemplo que comienzan con el carácter (I) se refieren a compuestos de piridina, mientras que aquellos que comienzan con el carácter (II) se refieren a compuestos de pirazina. Los números de ejemplo que comienzan con L son compuestos de biblioteca. Los números de ejemplo que tienen una notación

alfabética (a, b, c, etc.) ilustran la síntesis de reactivos que se usan posteriormente en la síntesis de los compuestos de la invención, que tienen una notación numérica (1, 2, 3, etc.). Los reactivos pueden sintetizarse tal como se muestra en el presente documento, o se encuentran disponibles de fuentes comerciales (por ejemplo, Aldrich, Milwaukee, WI; Acros, Morris Plains, NJ; Biosynth International, Naperville, IL; Frontier Scientific, Logan, UT; TCI America, Portland, OR; Combi-Blocks, San Diego, CA; Matrix Scientific, Columbia SC; Acros, Morris Plains, NJ; Alfa Aesar, Ward Hill, MA; Apollo Scientific, R. U.; etc.) o puede sintetizarse mediante los procedimientos conocidos en la técnica. Cuando se hace referencia a un procedimiento sintético general o a modo de ejemplo, un experto en la técnica puede determinar con facilidad los reactivos apropiados, si no se indican, extrapolando de los procedimientos generales o a modo de ejemplo.

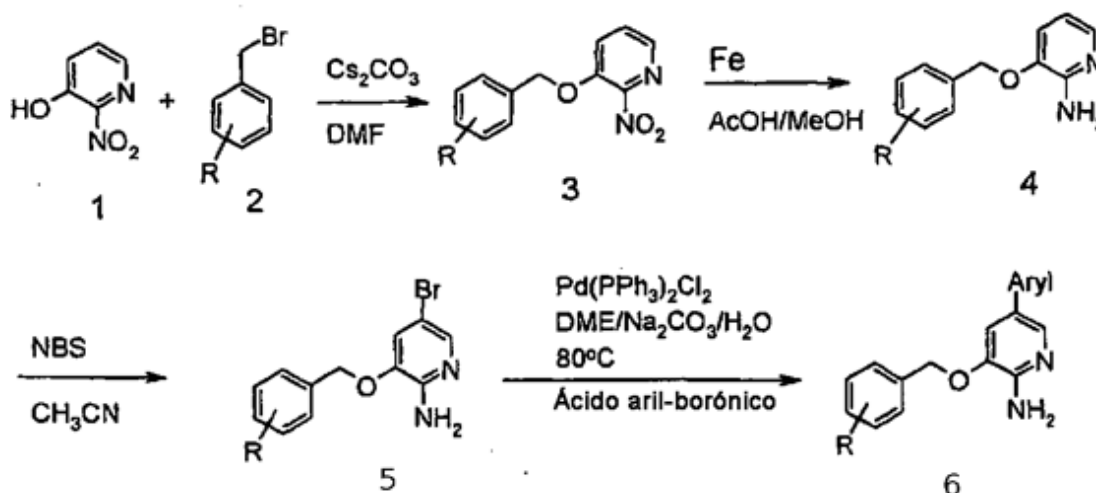
En los procedimientos generales 1–43 que se describen en el presente documento, a pesar de que parte de los procedimientos están generalizados y son ejemplares, las formas verbales en pasado se usan para indicar que estos procedimientos generales fueron los procedimientos usados para sintetizar los compuestos. Parte de los procedimientos generales se dan como ejemplos para preparar compuestos específicos. Un experto en la técnica puede adaptar con facilidad tales procedimientos a la síntesis de otros compuestos. Debería entenderse que se pretende que los grupos R que se muestran en los procedimientos generales sean genéricos y no limitantes, y no se corresponden con las definiciones de los grupos R en cualquier otra parte en el presente documento. Cada uno de tales grupos R representa uno o múltiples restos químicos que pueden ser los mismos o diferentes de otros restos químicos que se representan también por el mismo símbolo R. Además, la representación de una posición no sustituida en las estructuras que se muestran o a las que se hace referencia en los procedimientos generales se da por conveniencia y no excluye una sustitución tal como se describe en cualquier otra parte en el presente documento. Para los grupos específicos que puedan encontrarse presentes, o bien como los grupos R en los procedimientos generales o bien como sustituyentes opcionales que no se muestran, consúltense las descripciones en el resto del presente documento incluyendo las reivindicaciones, el sumario y la descripción detallada. Debería entenderse además que los números de compuesto que se muestran en los esquemas generales y los procedimientos generales en los ejemplos se dan sólo para referencia conveniente, y no se corresponden con los números usados en cualquier otra parte a través de la totalidad del presente documento. Por ejemplo, el compuesto de nitropiridina (1) en el esquema general I es diferente del compuesto de fórmula 1

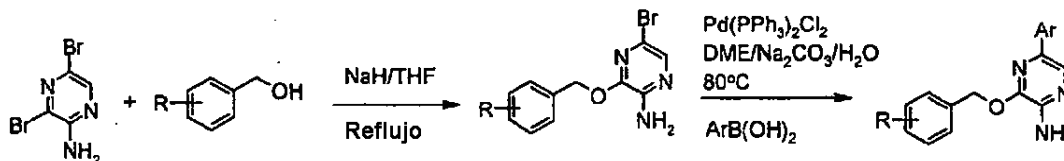


que se describe en el presente documento.

Esquema general I para la síntesis de 5-aryl-3-(benciloxi-sustituido)-piridin-2-ilamina (6):

Esquema general II para la síntesis de 5-aryl-3-(benciloxi-sustituido)-pirazin-2-ilamina





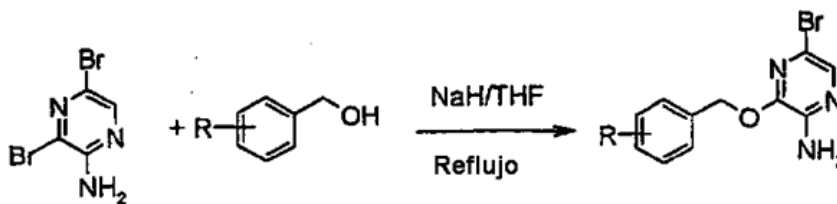
Procedimiento general 1 para la síntesis de 5-bromo-3-(benciloxi-sustituido)-piridin-2-ilamina (5):

1. Preparación de 3-(benciloxi-sustituido)-2-nitro-piridina (3): A una disolución agitada de Cs_2CO_3 (1,0 equivalente molar) en DMF (0,2 M) bajo una atmósfera de N_2 que contiene 3-hidroxi-4-nitro-piridina (Aldrich, 1,0 equivalente molar) se añadió bromuro de bencilo sustituido (1,0 equivalente molar). La mezcla se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó a continuación con EtOAc y se repartió con H_2O . La capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. A continuación, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para producir 3-(benciloxi-sustituido)-2-nitro-piridina (3) en forma de sólido.

2. Preparación de 3-(benciloxi-sustituido)-piridin-2-ilamina (4): En una mezcla agitada de AcOH y EtOH (1,3: 1) se suspendió 3-(benciloxi-sustituido)-2-nitro-piridina (1,0 equivalente molar, 1 M) y virutas de hierro (1,0 equivalente molar). La reacción se calentó lentamente a reflujo y se dejó agitar durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado resultante se neutralizó con NH_4OH conc. y se extrajo a continuación con EtOAc tres veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 saturado, H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para producir 3-(benciloxi-sustituido)-piridin-2-ilamina (4) en forma de sólido.

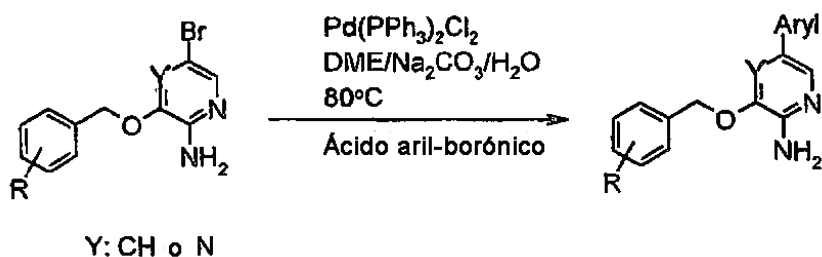
3. Preparación de 5-bromo-3-(benciloxi sustituido)-piridin-2-ilamina (5): Una disolución con agitación de 3-(benciloxi-sustituido)-piridin-2-ilamina (4) (1,0 equivalente molar) en acetonitrilo se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo. A esta disolución se añadió N-bromosuccinimida (Aldrich, 1,0 equivalente molar) en porciones. La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. La reacción se concentró a sequedad al vacío. El aceite oscuro resultante se disolvió en EtOAc y se repartió con H_2O . Las capas orgánicas se lavaron a continuación con NaHCO_3 saturado dos veces y salmuera una vez. Se añadió carbón activo a la capa orgánica y se calentó a reflujo. A continuación, la disolución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de Celite. Las capas orgánicas se concentraron a continuación a sequedad al vacío hasta dar un tercio del volumen original. Los sólidos se eliminaron a continuación por filtración para producir 5-bromo-3-(benciloxi sustituido)-piridin-2-ilamina (5) en forma de sólido.

Procedimiento general 2 para la síntesis de 5-bromo-3-(benciloxi-sustituido)-pirazin-2-ilamina.



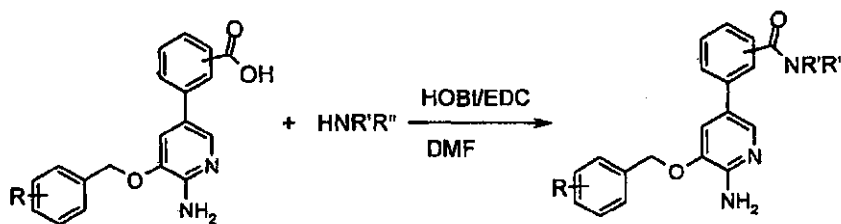
A una disolución enfriada con hielo de alcohol bencilico sustituido (1,0 equivalente molar) y tetrahydrofurano anhidro (0,14 M) se añadió hidruro de sodio (1,0 equivalente molar) lentamente en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos, 3,5-dibromopirazin-2-ilamina (1,0 equivalente molar) en tetrahydrofurano (0,56 M) se añadió mediante un embudo de adición a una rápida velocidad gota a gota. Una vez que la adición se había completado, el baño de hielo se retiró y la reacción se calentó a reflujo bajo nitrógeno y se supervisó por HPLC de fase inversa. Después de 18 h, la HPLC mostró que la mayor parte de la 3,5-di-bromopirazin-2-ilamina de partida se había consumido y la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando una columna de gel de sílice eluyendo con 1: 1 acetato de etilo/ diclorometano para producir la 5-bromo-3-(benciloxi-sustituido)-pirazin-2-ilamina en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de un 60-90 %.

Procedimiento general 3 para la síntesis de 5-aril-3-(benciloxi-sustituido)-piridin-2-ilamina y 5-aril-3-(benciloxi-sustituido)-pirazin-2-ilamina.



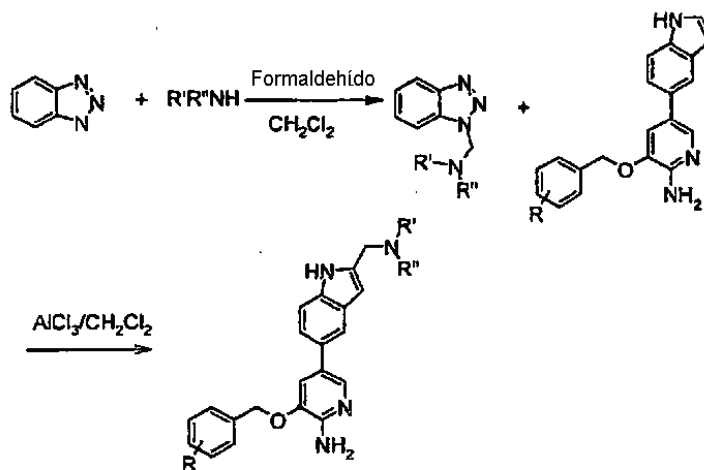
Una mezcla de 5-bromo-3-(benciloxi-sustituido)-piridin-2-ilamina o 5-bromo-3-(benciloxi-sustituido)-pirazin-2-ilamina (1 equivalente molar), éster o ácido aril-borónico (1,2 equivalentes molares), cloruro de bis-(trifenil-fosfina) paladio II (0,03 equivalentes molares) y carbonato de sodio (3,0 equivalentes molares) en etilenglicol dimetil éter y agua (10: 0,5, 0,03 M) se desgasificó y se cargó con nitrógeno tres veces, y a continuación se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se purificó sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 5-aril-3-(benciloxi-sustituido)-piridin-2-ilamina, o 5-aril-3-(benciloxi-sustituido)-pirazin-2-ilamina.

Procedimiento general 4 para la reacción de amidación del ácido 6-amino-5-(benciloxi-sustituido)-piridin-3-il]-benzoico:



A una disolución de ácido 6-amino-5-(benciloxi-sustituido)-piridin-3-il]-benzoico (1 equivalente molar), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 1,2 equivalentes molares), y clorhidrato de 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC, 1,2 equivalentes molares) en DMF (0,2 M) se añadió amina (1,2 equivalentes molares). La disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se diluyó con EtOAc y se repartió con H_2O . Las capas orgánicas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO_3 saturado y se concentraron a sequedad al vacío. El material se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 99: 1 a 95: 5 CH_2Cl_2 / MeOH). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para producir el producto de amida.

Procedimiento general 5 para la preparación de 3-(benciloxi-sustituido)-5-(3-dialquilaminometil-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina:

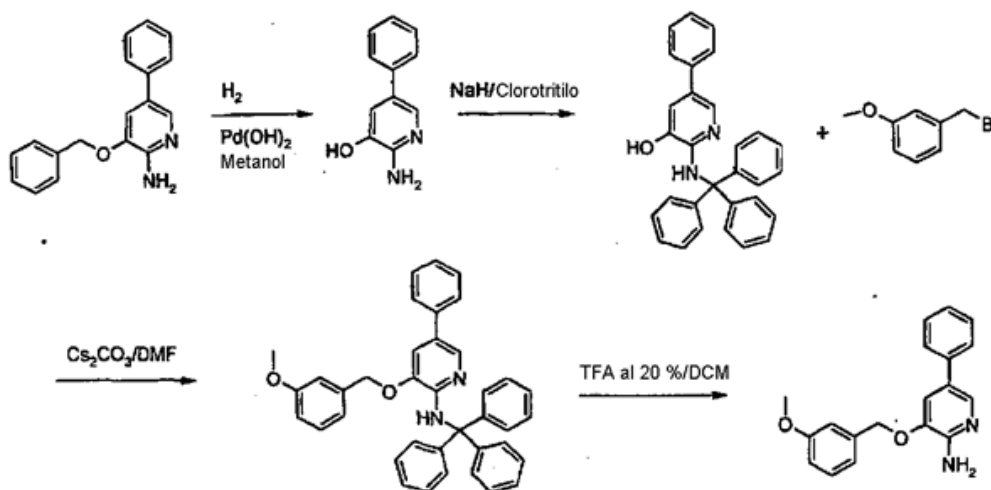


A una disolución de benzotriazol (1,0 equivalente molar) en diclorometano (0,2 M) se añadió amina (1,0 equivalente molar). La reacción se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual se añadió formaldehído

(37 % en peso, 1,0 equivalentes molares) y la reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez que la CCF (acetato de etilo al 10 %: diclorometano) mostró el consumo de benzotriazol de partida, la reacción se secó con sulfato de magnesio anhidro (10 g), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó con una columna de gel de sílice eluyendo con 1: 1 acetato de etilo: diclorometano para producir el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

A una disolución del producto intermedio de aminometilbenzotriazol (1,0 equivalente molar) en diclorometano (0,43 M) se añadió cloruro de aluminio (2,0 equivalentes molares), y a continuación seguido de 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(1H-indol-5-il)-piridina-2-ilamina (1,1 equivalentes molares). La reacción se tapó y se calentó con agitación a 40 °C durante 3-4 h. La reacción se retiró a continuación del calor y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con hidróxido de sodio (0,2 M) y cloroformo, volvió a taparse y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente para disolver el residuo en el vial. El cloroformo se retiró por extracción de la capa acuosa, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó con una columna de gel de sílice, en primer lugar eluyendo con 1: 1, acetato de etilo: diclorometano, para eluir las impurezas menos polares y eluyendo a continuación el producto con 90: 9: 1, cloroformo: metanol: hidróxido de amonio. (Rendimientos del 10-67 %.)

Procedimiento general 6 para la síntesis de 3-(benciloxi sustituido)-5-fenil-piridin-2-ilamina usando el ejemplo I-88:

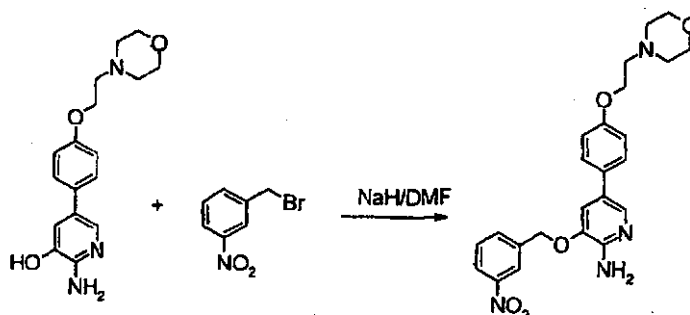


A una disolución de 3-benciloxi-5-fenil-piridin-2-ilamina (ejemplo I-87, 3,27 g, 11,8 mmol) en metanol (30 ml) se añadió Pd (OH)₂ (2,5 g, 2,37 mmol). La mezcla se desgasificó y se cargó con hidrógeno tres veces, y a continuación se agitó bajo globo de hidrógeno durante 5 h. La reacción se filtró a través de una capa de Celite, se lavó con metanol y se condensó. Después de secar a alto vacío, se obtuvo 2-amino-5-fenil-piridin-3-ol (2,04 g, rendimiento de un 93 %). EM m/z 187 [M+1].

A una disolución de 2-amino-5-fenil-piridin-3-ol (2,04 g, 10,95 mmol) en THF (anhidro, 30 ml) se añadió NaH (1,31 g, 32,85 mmol) lentamente. La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos, y a continuación se añadió cloruro de tritilo (3,66 g, 13,14 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la condensación, el producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc-hexano (1: 10) para proporcionar 5-fenil-2-(tritil-amino)-piridin-3-ol (1,09 g, rendimiento de un 23 %). EM m/z 427 [M+1].

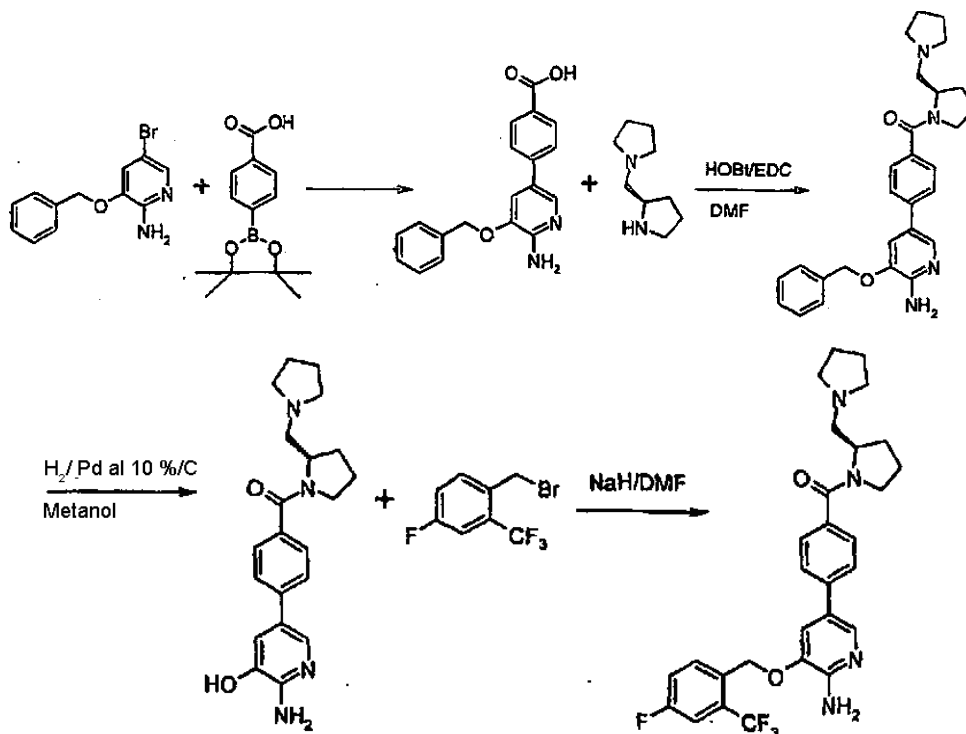
A una disolución de 5-fenil-2-(tritil-amino)-piridin-3-ol (100 mg, 0,24 mmol) en THF (3 ml) se añadió Cs₂CO₃ (79 mg, 0,24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y a continuación se añadió 3-metoxibencilbromuro (0,037 ml, 0,26 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con diclorometano (5 ml) y se filtró para retirar las sales. Los disolventes se evaporaron, y el residuo se disolvió en ácido trifluoroacético al 10 % en diclorometano (2 ml). La reacción se agitó durante 2 h y se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con NaHCO₃ sat. y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con metanol-diclorometano (un gradiente de un 3 % a un 15 %) para proporcionar 3-(3-metoxi-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina en forma de un sólido de color blanco (43,5 mg, rendimiento de un 60 %).

Procedimiento general 7 para la síntesis de 3-(benciloxi-sustituido)-5-aril-piridin-2-ilamina usando el ejemplo I-106:



A una disolución de 2-amino-5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-piridin-3-ol (preparado de acuerdo con los procedimientos para el 2-amino-5-fenil-piridin-3-ol en el ejemplo I-88) (45,5 mg, 0,14 mmol) en DMF (3 ml) a 0 °C se añadió NaH (al 60 % en aceite) (5,6 mg, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. A continuación, se añadió 1-bromometil-3-nitro-benceno y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió HCl acuoso 1 N frío (0,1 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂: MeOH: NH₄OH = 100: 3: 0,3) para dar 5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(3-nitro-benciloxi)-piridin-2-ilamina en forma de un sólido de color amarillo (44 mg, 68 %).

Procedimiento general 8 para la síntesis de {4-[6-amino-5-(benciloxi-sustituido)-piridin-3-il]-fenil}-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona usando el ejemplo I-111:



1. Se preparó ácido 6-amino-5-benciloxi-nicotínico de acuerdo con el procedimiento 3 a partir de 3-benciloxi-5-bromo-piridin-2-ilamina y ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-benzoico. EM m/z 321 (M+1).

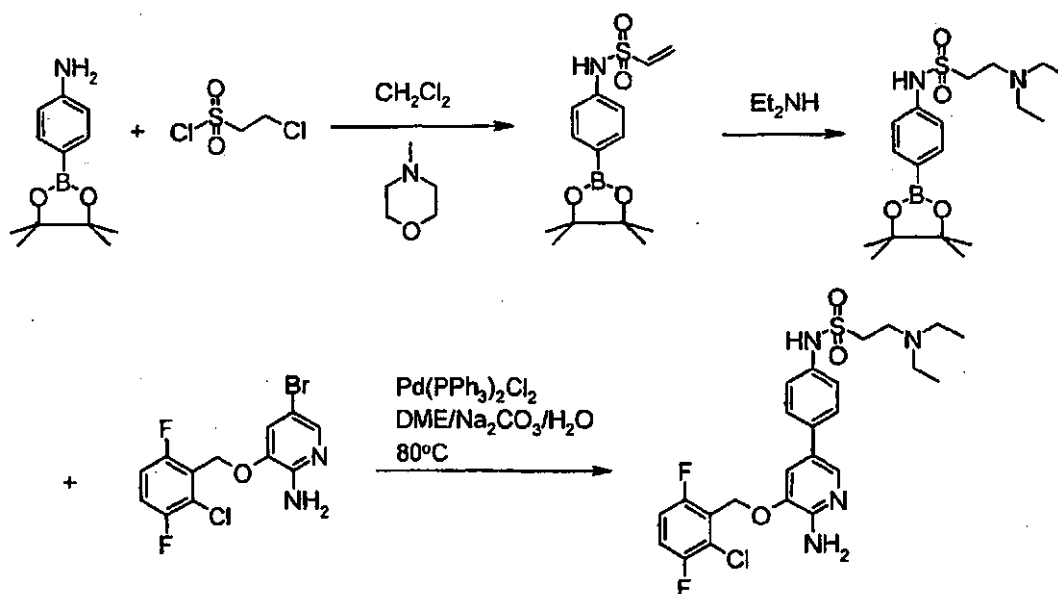
2. Se preparó [4-(6-amino-5-benciloxi-piridin-3-il)-fenil]-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona siguiendo el procedimiento 4 usando ácido 6-amino-5-benciloxi-nicotínico y (2R)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina (preparada en el ejemplo I-39). EM m/z 457 (M+1).

3. A una disolución de [4-(6-amino-5-benciloxi-piridin-3-il)-fenil]-[(2R)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona (2,28 g, 5,00 mmol) en metanol (25 ml) se añadió Pd al 10 %/C (100 mg). La mezcla se desgaseificó y se cargó con hidrógeno tres veces, y a continuación se agitó bajo globo de hidrógeno durante una noche. La reacción se filtró a través de una capa de Celite, se lavó con metanol y se condensó. Después de secar a alto vacío, se obtuvo [4-(6-amino-5-hidroxi-piridin-3-il)-fenil]-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona (1,74 g, rendimiento de un 95 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79

(s, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,46 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,52 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 1,84 (m, 3H), 1,64 (m, 4H); EM m/z 367 (M+1).

4. A una disolución agitada de [4-(6-amino-5-hidroxi-piridin-3-il)-fenil]-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona (100 mg, 0,27 mmol) en DMF anhidra (15 ml) bajo una atmósfera de N₂ que contiene, a 0 °C, hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 11 mg, 0,49 mmol) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 11 mg, 0,49 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 30 min. Se añadió 1-(bromometil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)-benceno (0,046 ml, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se repartió con H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O (1 x 15 ml) y salmuera (1 x 15 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron, y se purificaron sobre una columna de gel de sílice para producir {4-[6-amino-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona como cristales de un color blanco apagado.

Procedimiento general 9 para la síntesis de [6-amino-5-(benciloxi-sustituido)-piridin-3-il]-fenil-amida del ácido 2-dialquilamino-etanosulfónico usando el ejemplo I-243.



1. A una disolución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenilamina (5 g, 22,8 mmol) en diclorometano (120 ml) se añadió N-metil-morfolina (7,5 ml, 68,4 mmol). Esta mezcla se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió a continuación cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (2,5 ml, 23,9 mmol) en diclorometano (60 ml) gota a gota con agitación. Una vez que la adición se había completado, el matraz se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente a la vez que se supervisa por CCF (1: 1 acetato de etilo: hexanos) y se tiñe con ninhidrina. Después de 4 h de agitación, algo de éster borónico de partida aún quedaba y se añadieron 0,2 equivalentes (0,5 ml) adicionales de cloruro de 2-cloroetanosulfonilo en diclorometano (25 ml) gota a gota a temperatura ambiente. Después de 1 h el éster borónico se había consumido tal como se muestra por CCF y el volumen de reacción total se redujo a la mitad a través de evaporación rotatoria. Los contenidos se diluyeron con acetato de etilo (200 ml), se lavaron con salmuera al 50 % (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando gel de sílice (120 g) y eluyendo con acetato de etilo al 10 %, diclorometano para producir [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido etenesulfónico en forma de un sólido de color blanco (6,2 g, 20,2 mmol, rendimiento de un 89 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,76 (d, J = 8,4, 2H), 7,12 (d, J = 8,45, 2H) 6,65 (s, 1H), 6,55 (dd, J = 9,77, 6,7, 1H), 6,31 (d, J = 16,54, 1H), 5,96 (d, J = 9,8, 1H), 1,33 (s, 12H).

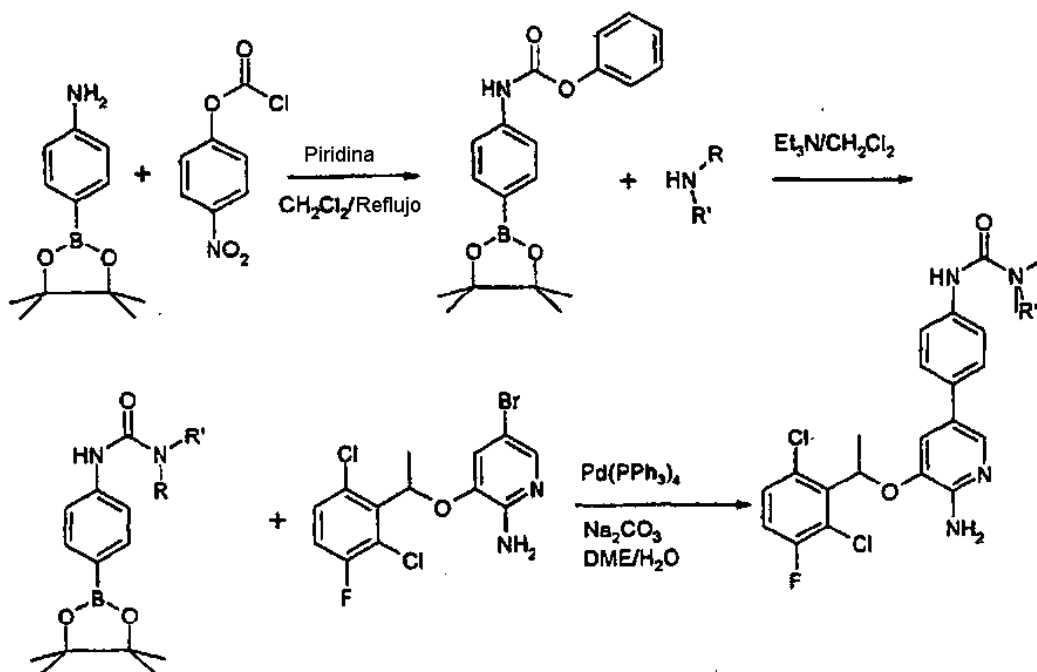
2. A una disolución de [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido etenesulfónico (0,500 g, 1,6 mmol) en metanol (5 ml) se añadió dietilamina (0,707 g, 4,0 mmol) en metanol (5 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente y se supervisó por CCF (1: 1 acetato de etilo: hexanos). Después de 2 h, la reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). El acetato de etilo se lavó a continuación con salmuera al 50 % (1 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando una columna de gel de sílice preempaquetada de 10 g, eluyendo con 1: 1 acetato de etilo: diclorometano para proporcionar [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-dietil-amino-etanosulfónico en forma de un sólido de color blanco (0,346 g, 0,90 mmol, 56 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,78 (d, J = 6,65, 2H) 7,15 (d, J = 6,66, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,55 (c, J = 7,15, 7,16 4H),

1,34 (s, 12H), 1,05 (t, J = 7,19, 6H).

3. Se preparó {4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 2-dietil-amino-etanosulfónico siguiendo el procedimiento de acoplamiento de Suzuki general 3 a partir de 5-bromo-3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina y [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-dietil-amino-etanosulfónico preparada en la parte 2 en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de un 60 %.

Procedimiento general 10:

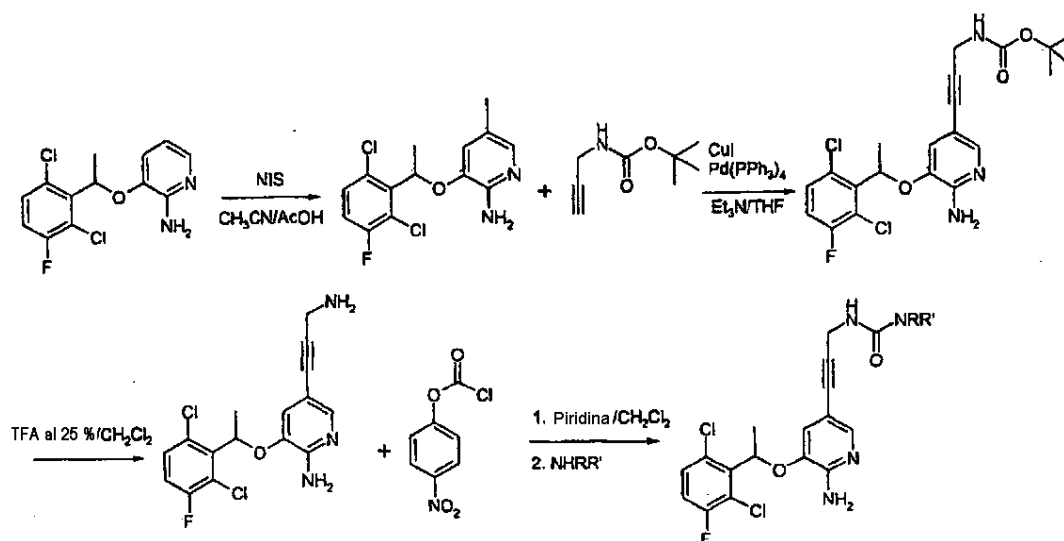
1: 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina (3 g, 0,013 mol) se disolvió en diclorometano (350 ml) a lo que se añadió piridina (1,02 g, 0,013 mol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo. La reacción se agitó durante 13 h en las que el análisis de CCF mostró el consumo de todos los materiales de partida. La disolución se lavó con NaHCO₃ saturado (3 x 50 ml), agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró para producir un sólido cristalino de color blanco, éster fenílico del ácido [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-carbámico, 4,45 g, 91 %. RMN de ¹H (CDCl₃ 300 MHz) δ 1,4 (s, 12H), 7,1 (s a, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 8,3 (d, 2H).



2: éster fenílico del ácido [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-carbámico (500 mg, 1,3 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (0,5 ml) y trietilamina (0,187 ml, 1,3 mmol). A esta disolución en agitación se añadió 1-metil-piperazina (o cualquier otra amina) (0,144 ml, 1,3 mmol). La disolución se volvió de color amarillo de forma instantánea, y el análisis de ccl mostró el consumo de todo el material de partida. La reacción se lavó con agua (3 x 500 ml), bicarbonato de sodio saturado (2 x 200 ml) y se secó antes de la eliminación de los disolventes al vacío. Los ésteres borónicos se usaron sin purificación.

3: A una mezcla de 2,1 ml de DME y 2,8 ml de Na₂CO₃ 2 N se añadió 100 mg de la estructura principal de bromuro, 1 equivalente del ácido borónico, y 5 % molar de Pd (PPh₃)₄. La reacción se agitó y se calentó a 80 °C durante una noche en un vial de 1/4 de onza líquida (7,4 ml). La mezcla en bruto se filtró a través de Celite y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ (1 x 100 ml), seguido de agua (1 x 100 ml), y a continuación salmuera saturada (1 x 100 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en hexano y se purificó a través de cromatografía en columna.

Procedimiento general 11:



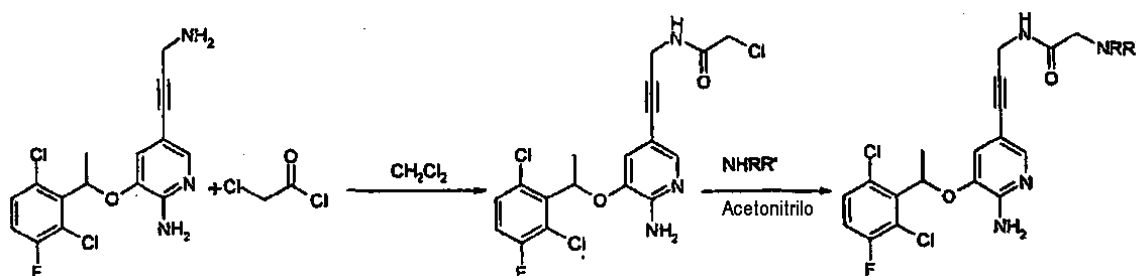
1: A una disolución de 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina (10,0 g, 33,2 mmol) en acetonitrilo (600 ml) y ácido acético (120 ml) se añadió N-yodosuccinimida (11,2 g, 49,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y la reacción se interrumpió con una disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$. Después de la evaporación, el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución de NaOH 2 N y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-yodo-piridin-2-ilamina (7,1 g, rendimiento de un 50 %). EM m/z 427 [M+1]

2: A una disolución de 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-yodo-piridin-2-ilamina (7,1 g, 16,6 mmol) y éster terc-butílico del ácido prop-2-inil-carbámico (3,1 g, 20,0 mmol) en THF (60 ml) y Et_3N (60 ml) se añadió CuI (63 mg, 0,3 mmol) y Pd (PPh_3)₄ (384 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agitó bajo nitrógeno y se supervisó por CCF hasta que la reacción se había completado. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con agua. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-40 % en hexanos para proporcionar éster terc-butílico del ácido (3-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-prop-2-inil)-carbámico (2,2 g, rendimiento de un 29 %).

3: La disolución de éster terc-butílico del ácido (3-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-prop-2-inil)-carbámico en TFA al 25 % en diclorometano se agitó durante 2 h, a continuación se lavó con NaOH 2 N, agua dos veces y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y la evaporación, se obtuvo 5-(3-amino-prop-1-inil)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina con un rendimiento de un 93 %.

4: A una disolución de 5-(3-amino-prop-1-inil)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina (0,282 mmol, 1 equiv.) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (1 equiv.) en diclorometano anhidro (10 ml) se añadió piridina (1 equiv.). La reacción se agitó durante 4 h en una atmósfera de nitrógeno, y a continuación se añadieron la amina seleccionada (1 equiv.) y trietilamina (1 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua. La capa orgánica se evaporó y se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 0-20 % en diclorometano sobre columnas de sílice preempaquetadas. Los rendimientos finales variaron entre un 24 % y un 71 %.

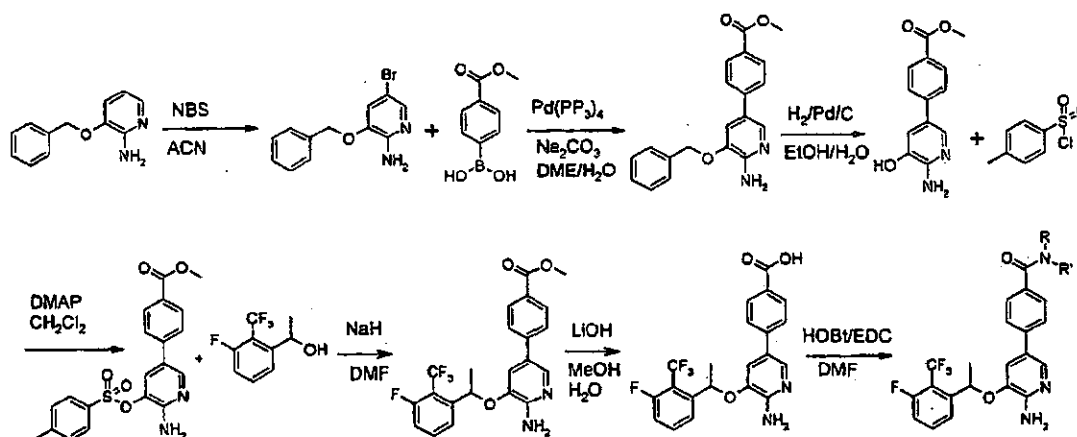
Procedimiento general 12:



1: A una disolución de 5-(3-amino-prop-1-inil)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina (preparada en el procedimiento 11) (400 mg, 1,1 mmol) en diclorometano (17 ml) se añadió cloruro de cloroacetilo (153 mg, 1,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente con supervisión por CCF de la compleción de la reacción. Después de la compleción, el disolvente se evaporó para conseguir el producto en bruto.

2: A una disolución de N-(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-prop-2-inil)-2-cloro-acetamida (1 equiv.) en acetonitrilo (5 equiv.) se añadió la amina individual (5 equiv.). La mezcla se sometió a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 1-10 % en diclorometano para proporcionar el producto con unos rendimientos que variaron entre un 47 % y un 97 %.

Procedimiento general 13:



1. A una disolución agitada de 2-amino-3-benciloxipiridina (42,0 g, 0,21 mol) en CH₃CN (600 ml) a 0 °C se añadió N-bromosuccinimida (37,1 g, 0,21 mol) durante 30 minutos. La mezcla se agitó durante 0,5 h, después de lo cual la reacción se diluyó a continuación con EtOAc (900 ml) y se repartió con H₂O (900 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a sequedad al vacío para producir 3-benciloxi-5-bromo-piridin-2-ilamina (31,0 g, 0,11 mol, 53 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 4,63-4,78 (s a, 2H), 5,04 (s, 2H), 7,07 (d, 1H, J, 1,8 Hz), 7,33-7,42 (m, 5H), 7,73 (d, 1H, J, 1,8 Hz).

2. A una mezcla agitada de 3-benciloxi-5-bromo-piridin-2-ilamina (31,0 g, 0,11 mol) en una mezcla de DME (600 ml) y H₂O (600 ml) se añadió ácido 4-carboximetil-borónico (29,9 g, 0,11 mol), Pd (PPh₃)₄ (6,4 g, 5,55 mmol), y Na₂CO₃ (82,0 g, 0,78 mol). La reacción se calentó lentamente a reflujo y se dejó agitar durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con CH₂Cl₂ (1,5 l) y se repartió con H₂O (700 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (700 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 1: 1 a 4: 1 EtOAc: hexanos) y las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para producir éster metílico del ácido 4-(6-amino-5-benciloxi-piridin-3-il)-benzoico (29,4 g, 0,086 mol, 79 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,92 (s, 3H), 4,82-4,94 (s a, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,22 (d, 1H, J, 1,8 Hz), 7,33-7,42 (m, 5H), 7,54 (d, 2H, J, 8,6), 7,98 (d, 1H, J, 1,8 Hz), 8,06 (d, 2H, J, 8,6 Hz).

3. A una disolución en agitación de éster metílico del ácido 4-(6-amino-5-benciloxi-piridin-3-il)-benzoico (10,0 g, 0,03 mol) en EtOH: H₂O (95: 5, 600 ml) se añadió Pd/C (15,9 g, 0,015 mol) (la reacción se desgasificó al vacío). La disolución se dejó en agitación bajo una atmósfera de H₂ durante 22 h. La disolución se filtró a través de Celite húmedo y el Celite se lavó con EtOH. El filtrado se concentró al vacío para producir éster metílico del ácido 4-(6-amino-5-hidroxi-piridin-3-il)-benzoico (2,3 g, 9,3 mmol, 31 %). RMN de ¹H (MeOD, 300 MHz) δ 3,90 (s, 3H), 7,21 (d, 1H, J, 1,9 Hz), 7,62 (d, 2H, J, 8,5 Hz), 7,76 (d, 1H, J, 1,9 Hz), 8,04 (d, 2H, J, 8,5 Hz).

4. A una disolución en agitación de éster metílico del ácido 4-(6-amino-5-hidroxi-piridin-3-il)-benzoico (2,3 g, 9,3 mmol) en CH₂Cl₂ (180 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (3,2 ml, 0,019 mol), cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (2,66 g, 0,014 mol) y PS-DMAP (cantidad catalítica). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, a continuación se filtró para retirar la resina. La resina se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml), y las fracciones combinadas se lavaron con ácido cítrico al 10 % (100 ml), NaCl saturado (100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂ al 100 % a 95: 5 CH₂Cl₂: MeOH) y las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir éster metílico del ácido 4-[6-amino-5-(tolueno-4-sulfonilo)-piridin-3-il]-benzoico (3,3 g, 8,2 mmol, 88 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,47 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,81-4,88 (s a, 2H), 7,36-7,44 (m, 5H), 7,81 (d, 2H, J, 8,3 Hz), 8,05 (d, 2H, J, 8,4 Hz), 8,19-8,27 (s a, 1H).

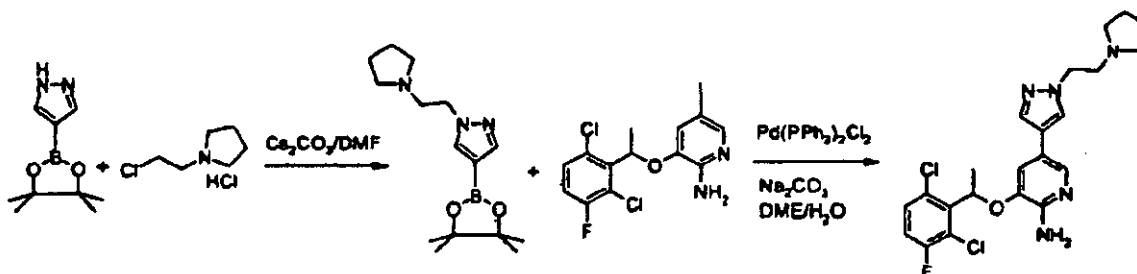
5. A una disolución agitada de 1-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-etanol (2,0 g, 9,6 mmol) en DMF anhidra (500 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de N₂ se añadió NaH (0,38 g, 9,6 mmol). La reacción se dejó en

agitación durante 0,5 h. Una disolución de éster metílico del ácido 4-[6-amino-5-(tolueno-4-sulfonilo)-piridin-3-il]-benzoico (3,8 g, 9,6 mmol) en DMF anhidra (30 ml) se añadió a la mezcla de reacción que se dejó llegar a temperatura ambiente lentamente y se agitó durante 21 h a esta temperatura. La reacción se diluyó con EtOAc (500 ml) y H₂O (100 ml). La capa orgánica se eliminó por separación y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (1 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 40: 60 a 70: 30 EtOAc: hexanos) y las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para producir éster metílico del ácido 4-[6-amino-5-[1-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-benzoico (1,4 g, 3,2 mmol, 34 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,73 (d, 3H, J, 6,2 Hz), 3,91 (s, 3H), 4,87-4,64 (s a, 2H), 5,81 (c, 1H, J, 6,1, 6,3 Hz), 6,92 (d, 1H, J, 1,8 Hz), 7,38 (d, 2H, J, 8,5 Hz), 7,46-7,66 (m, 3H), 7,93 (d, 1H, J, 1,8 Hz), 8,02 (d, 2H, J, 8,5 Hz).

6. A una disolución agitada de éster metílico del ácido 4-[6-amino-5-[1-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-benzoico (1,4 g, 3,2 mmol) en IPA caliente (72 ml) se añadió H₂O (38 ml) que contiene LiOH (0,66 g, 16,2 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 3,5 h. La reacción se neutralizó y se diluyó con EtOAc (200 ml) y se extrajo tras enfriar. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para producir ácido 4-[6-amino-5-[1-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-benzoico (1,2 g, 2,8 mmol, 88 %). RMN de ¹H (MeOD, 300 MHz) δ 1,75 (d, 3H, J, 6,2 Hz), 4,88-4,93 (m, 1H), 7,01 (d, 1H, J, 1,8 Hz), 7,39 (d, 2H, J, 8,3 Hz), 7,52-7,67 (m, 3H), 7,80 (d, 1H, J, 1,8 Hz), 7,97 (d, 2H, J, 8,3 Hz).

7. Preparación de compuestos de amida: Una disolución con agitación de ácido 4-[6-amino-5-[1-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-benzoico (50 mg, 0,12 mmol), EDC (27,0 mg, 0,13 mmol) y HOBt (18,0 mg, 0,13 mmol) en DMF (2 ml) se añadió a un vial de 1/4 de onza líquida (7,4 ml) que contiene NHR₁R₂ (0,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó a continuación con CH₂Cl₂ (3 ml) y se repartió con H₂O. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con NaCl saturado (1 x 2 ml) y NaHCO₃ saturado (1 x 2 ml). Las capas orgánicas se concentraron a sequedad al vacío. El material se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 99: 1 a 95: 5 CH₂Cl₂/MeOH). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para producir compuestos de amida.

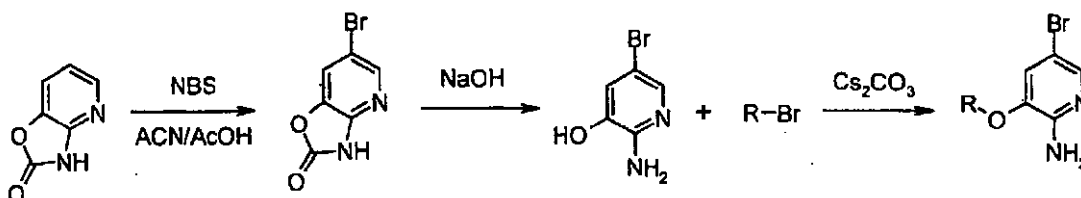
Procedimiento general 14:



1: A una mezcla de clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-pirrolidina (200 mg, 1,18 mmol) y 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)]-1H-pirazol (229 mg, 1,19 mmol) en DMF (6 ml) se añadió Cs₂CO₃. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (10 ml) a continuación a la mezcla. El producto se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron a continuación con salmuera (5 x 10 ml) para retirar el DMF, a continuación se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron (142 mg, rendimiento de un 41 %).

2: A una mezcla de 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-yodo-piridin-2-ilamina (200 mg, 0,468 mmol), éster pinacol-borónico (1,2 equiv.), Na₂CO₃ (149 mg, 1,41 mmol) en agua (1,25 ml) y dimetil-etil glicol (3,75 ml, 0,1 M) se añadió Pd (PPh₃)₂Cl₂ (16 mg, 0,020 mmol) en un recipiente de reacción de microondas. El sistema se desgasificó y se cargó con nitrógeno. La mezcla se agitó a 160 °C en un aparato microondas durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente seguido de la adición de agua (10 ml). El producto se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa con TFA al 0,1 % en agua y acetonitrilo.

Procedimiento general 15:



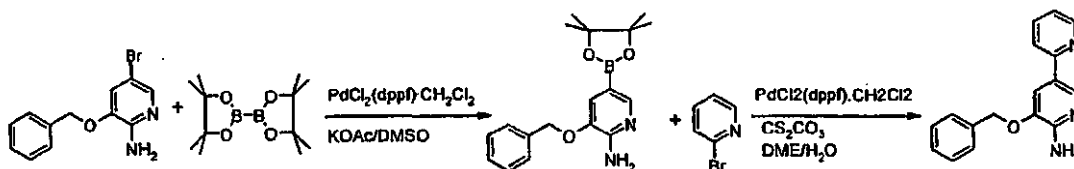
1: A una disolución de 3H-oxazolo-[4,5-b]-piridin-2-ona (13,6 g, 100 mmol) en acetonitrilo (600 ml) y ácido acético (120 ml) se añadió N-bromosuccinimida (21,4 g, 120 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y la reacción se interrumpió con una disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$. Después de la evaporación, el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una

disolución de NaOH 2 N y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 6-bromo-3H-oxazolo-[4,5-b]-piridin-2-ona (11,5 g, rendimiento de un 55 %).

2: 6-bromo-3H-oxazolo-[4,5-b]-piridin-2-ona (21,5 g, 100 mmol) se suspendió en disolución de NaOH (2 N, 250 ml, 500 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche y se obtuvo una disolución transparente. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución de reacción se neutralizó a pH ~ 7. Se liberó una gran cantidad de CO_2 y también se observó precipitado. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío para proporcionar 2-amino-5-bromo-piridin-3-ol en forma de un sólido de color blanquecino (17,8 g, rendimiento de un 98 %).

3: A una disolución de 2-amino-5-bromo-piridin-3-ol (358 mg, 1,89 mmol) en DMF (8 ml) se añadió Cs_2CO_3 (620 mg, 1,89 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió un compuesto de bromo (0,9 equiv.) en DMF (5 ml) lentamente. La disolución de reacción se agitó bajo nitrógeno durante cinco h, y a continuación se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera tres veces, se secó sobre MgSO_4 . El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (4:1) para proporcionar el producto con rendimiento de un 70 %-80 %.

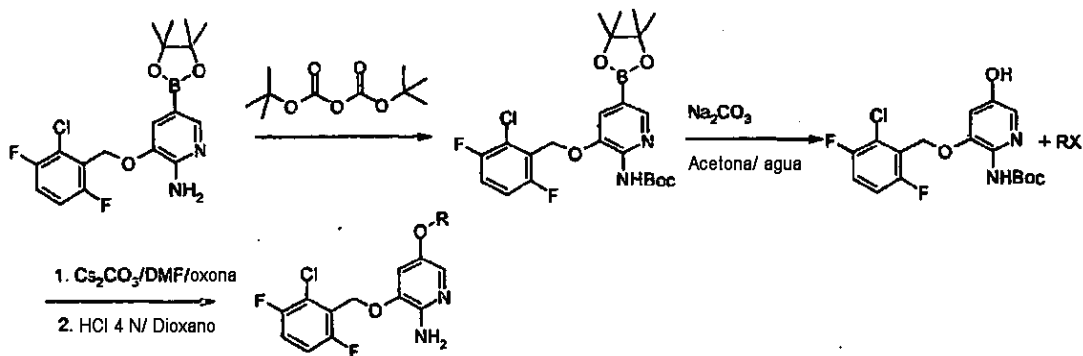
Procedimiento general 16 usando el ejemplo I-488:



1. A una disolución de 3-benciloxi-5-bromo-piridin-2-ilamina (1 g, 3,58 mmol) en dimetilsulfóxido (7 ml) se añadió secuencialmente bis-(pinacolato)-diborano (1,0 g, 3,94 mmol), acetato de potasio (1,05 g, 10,7 mmol) [1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno] dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1: 1) (146 mg, 0,18 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con agua (2 x 50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración al vacío produjo el boronato en bruto en forma de un sólido de color pardo (1,13 g, 97 %). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,32 (s, 12H), 5,08 (s, 2H), 5,44 (s a, 2H), 7,33-7,42 (m, 6H), 8,03 (s, 1H).

2. Un recipiente de reacción de 18 ml se cargó con la 3-benciloxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina en bruto (161 mg, 0,49 mmol), dimetoxietano (3 ml) y 2-bromopiridina (117 mg, 0,74 mmol). A esta disolución se añadió [1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno] dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1: 1) (20 mg, 0,05 mmol) y una disolución 2 M de carbonato de cesio en agua (0,75 ml, 1,5 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 66 h en una atmósfera de nitrógeno, a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa orgánica se lavó con agua adicional (5 ml) y se diluyó con dimetilformamida (5 ml). Se añadió ácido sulfónico unido a polímero (0,5 g, 2,1 mmol) a la disolución orgánica, y la mezcla resultante se agitó suavemente durante 2 h. La resina se filtró y se lavó con dimetilformamida, metanol y cloruro de metileno (3 x 5 ml de cada disolvente). A continuación, el polímero se hizo reaccionar con amoniaco 2 M en metanol durante 1 h. La resina se filtró y se lavó con amoniaco 2 M adicional en metanol (2 x 5 ml), y los filtrados combinados se concentraron al vacío. La purificación del producto en bruto por cromatografía en columna ultrarrápida produjo 52,2 mg de producto en forma de un sólido de color castaño (rendimiento de un 38 %).

Procedimiento general 17:

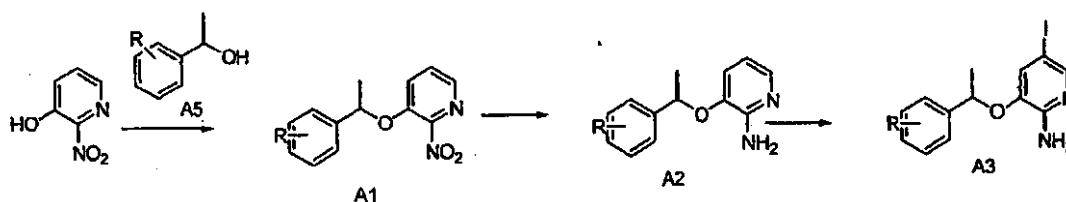


1. A la disolución de 3-(2-cloro-3,6-difluorobenciloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina (procedimiento 16) (10,0 g, 24,3 mmol) en alcohol t-butílico (50 ml) se añadió boc anhídrido (5,83 g, 26,7 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Boc anhídrido adicional (2,25 g, 10,3 mmol) se añadió y la reacción se agitó durante una noche de nuevo. El material se concentró hasta dar un aceite negro viscoso y se usó tal cual.

2. El éster borónico en bruto (24,3 mmol teóricos) en THF (150 ml) se añadió a una disolución de bicarbonato de sodio (16,3 g, 194 mmol) en agua (150 ml) y acetona (23 ml). La mezcla se enfrió a 2 °C y se añadió lentamente oxona (13,5 g, 21,9 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 8 °C. Después de que se completara la adición, la reacción se agitó durante 5 minutos, a continuación se interrumpió con bisulfato de sodio (14,2 g) en agua (28 ml). Se añadió acetato de etilo (200 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se neutralizó con HCl 6 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (250 ml) y salmuera (250 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron hasta dar un aceite negro en bruto. La cromatografía por gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dio el producto como una espuma de color marrón claro (4,78 g, 49,0 %). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,48 (s, 9H), 1,74 (d, 3H), 5,75 (c, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,68 (dt, 1H), 6,94–7,04 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 8,19 (s, 1H). EM m/z 401 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

3. A carbonato de cesio en un vial de 1/4 de onza líquida (7,4 ml) se añadió éster terc-butílico del ácido [3-(2-cloro-3,6-difluorobenciloxi)-5-hidroxi-piridin-2-il]-carbámico (100 mg, 0,25 mmol) en DMF anhidra (1 ml) seguido de bromuro de bencilo (89,2 μl , 0,75 mmol). El vial se tapó y se agitó a 90 °C durante una noche. La reacción se filtró a través de un tubo Chem-Elut de 5 ml previamente humedecido con agua (3,5 ml) y eluyendo con 1:1 acetato de etilo: cloruro de metileno. Después de una concentración parcial, se añadió HCl 4 N en dioxano (1–2 ml) y la disolución se concentró. Una cromatografía de fase inversa (agua: acetonitrilo, TFA al 0,05 %) seguido de liofilización, dieron el producto deseado en forma de un sólido amorfo de color blanco apagado (25,3 mg, 20,0 %) y el producto de la bis-adición en forma de un sólido de color castaño (35,2 mg, 23,7 %).

Procedimiento general 18:



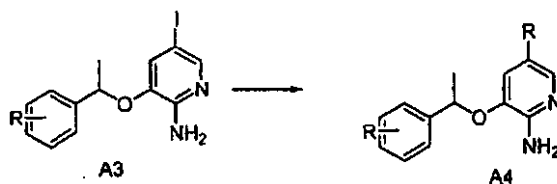
Se añadió borohidruro de sodio (1,5 equivalentes molares) a una disolución de cetona (3,89 mmol) en 10 ml de etanol en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se puso a continuación en un baño de hielo y se interrumpió con HCl acuoso diluido. El etanol se evaporó y se añadió EtOAc para extraer la disolución acuosa. La capa de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 . El Na_2SO_4 se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar un residuo de aceite, el compuesto A5. El residuo se usó sin purificación adicional.

3-hidroxi-2-nitropiridina (1,1 equivalentes molares) y trifetil-fosfina (1,5 equivalentes molares) se añadieron a una disolución del compuesto A5 (1,1 mmol) en 10 ml de THF. La mezcla de reacción se puso a continuación en un baño de hielo y se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,5 equivalentes molares). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se evaporó para dar un residuo de aceite de color amarillo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo EtOAc en hexanos) para dar el compuesto A1.

HCl 2 M (0,2 ml) se añadió a una disolución del compuesto A1 (0,97 mmol) en 2 ml de etanol. La mezcla se puso a continuación en un baño de hielo y se añadió lentamente polvo de Fe (365 mg). La reacción se calentó a 85 °C durante 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Celite (0,5 g) con agitación y la mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite y se enjuagó con etanol. El filtrado se evaporó para dar un residuo de aceite de color pardo, el compuesto A2. El residuo se usó sin purificación adicional.

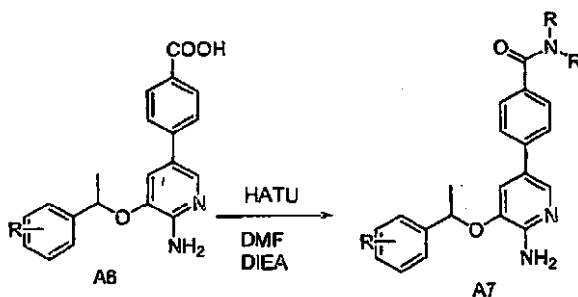
Ácido peryódico (0,25 equivalentes molares), yodo (0,5 equivalentes molares), H₂O (0,5 ml) y ácido sulfúrico concentrado (0,03 ml) se añadieron a una disolución del compuesto A2 en 3 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 5 h. La mezcla de reacción a continuación se enfrió en un baño de hielo y se basificó con Na₂CO₃ ac. sat. para dar un pH de 3–4. Se añadió acetato de etilo para extraer la disolución acuosa. La capa de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄. El Na₂SO₄ se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar un residuo de aceite de color pardo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc y hexanos) para dar el producto deseado, el compuesto A3.

Procedimiento general 19:

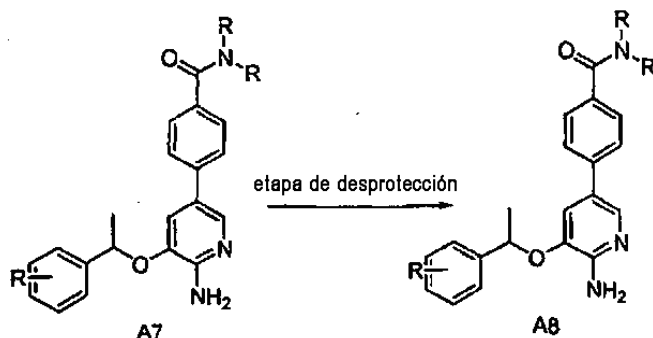


Se añadió éster borónico o ácido borónico (1,3 equivalentes molares) a una disolución del compuesto A3 (0,47 mmol) en 5 ml de DME. La mezcla se purgó con nitrógeno varias veces y a continuación se añadió diclorobis-(trifenilfosfino) paladio (II) (0,05 equivalentes molares). Se añadió carbonato de sodio (3 equivalentes molares) en 1 ml de H₂O a la mezcla de reacción y la disolución resultante se calentó a 85 °C durante 12 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc a continuación para extraer la disolución acuosa. La capa de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄. El Na₂SO₄ se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar un residuo de aceite de color marrón oscuro. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con CH₃OH, CH₂Cl₂, EtOAc y hexanos) para dar el producto deseado, el compuesto A4.

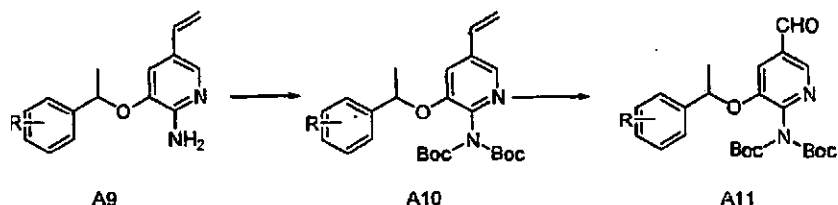
Procedimiento general 20:



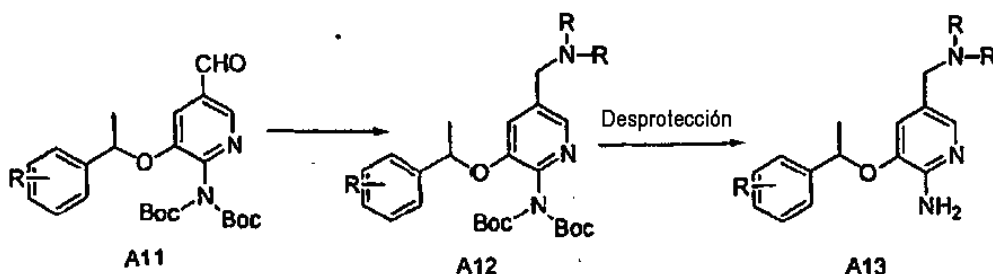
El compuesto A6 se preparó usando el procedimiento general 19. Pentafluoruro de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio-fósforo (HATU) (1,1 equivalentes molares), diisopropiletil-amina (5 equivalentes molares) y amina (1,3 equivalentes molares) se añadieron a una disolución del compuesto A6 (0,17 mmol) en 3 ml de DMF en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió NaHCO₃ saturado a la mezcla de reacción para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc a continuación para extraer la disolución acuosa. La capa de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄. El Na₂SO₄ se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar un residuo de aceite de color pardo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc y hexanos) para dar el producto de amida deseado, el compuesto A7, en forma de un aceite de color amarillo.

Procedimiento general 21:

Ácido (16 equivalentes molares o menos) se añadió al compuesto A7 (0,13 mmol) a temperatura ambiente. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente o se calentó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con CH₃OH, EtOAc y CH₂Cl₂) para dar el producto de amida deseado, el compuesto A8, como un sólido de color amarillento a blanco.

Procedimiento general 22:

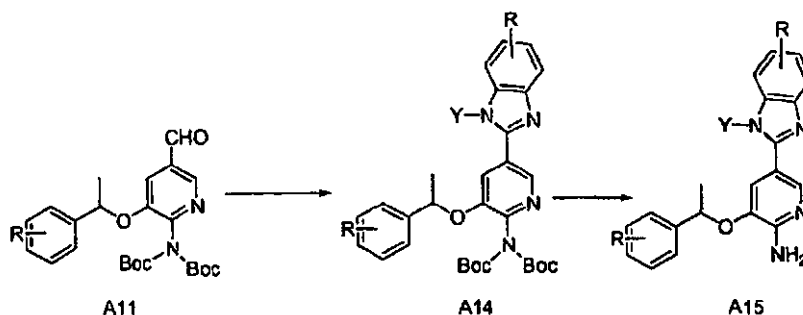
El compuesto A9 se preparó usando el procedimiento general 19. Dicarbonato de di-terc-butilo (3 equivalentes molares) y 4-(dimetil-amino)-piridina (0,14 equivalentes molares) se añadieron a una disolución del compuesto A9 (3 mmol) en 20 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc a continuación para extraer la disolución acuosa. La capa de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄. El Na₂SO₄ se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar un residuo de aceite de color marrón amarillo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 25 → 30 % en hexanos) para dar el producto deseado, el compuesto A10 en forma de un aceite amarillento (rendimiento de un 87,8 %). Se burbujó ozono a través de una disolución del compuesto A10 en 50 ml de CH₂Cl₂ a -78 °C y se añadió sulfuro de dimetilo para interrumpir la reacción. Se añadió cloruro de sodio saturado a la mezcla de reacción y se añadió EtOAc para extraer la disolución acuosa. La capa de EtOAc combinada se secó sobre Na₂SO₄. El Na₂SO₄ se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar un residuo de aceite de color amarillo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 35 → 40 % en hexanos) para dar el producto deseado, el compuesto A11 en forma de un aceite amarillento (rendimiento de un 58,4 %).

Procedimiento general 23: Aminación reductora

Sal de clorhidrato de amina (1,2 equivalentes molares), acetato de sodio (2 equivalentes molares con respecto a la sal de clorhidrato de amina) se añadieron a una disolución del compuesto A11 (0,45 mmol) en 4 ml de CH₃OH en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió tamiz molecular (0,5 g) a la mezcla de reacción y a continuación se añadió cianoborohidruro de sodio (2 equivalentes molares). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo CH₃OH, EtOAc, y CH₂Cl₂) para dar el producto deseado, el compuesto A12 en forma de un aceite (rendimiento de un 52,6 %). Ácido (16 equivalentes molares o menos) se añadió al compuesto A12 (0,17 mmol) a temperatura ambiente. La disolución resultante se agitó a

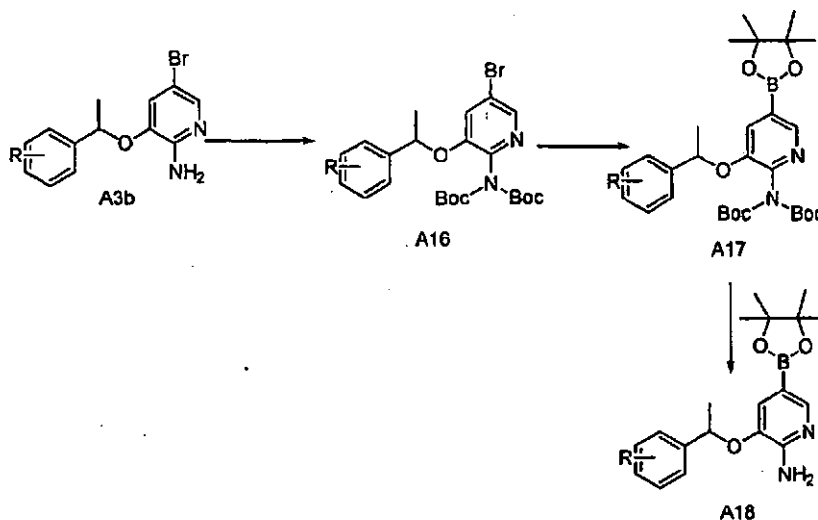
temperatura ambiente o se calentó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con CH₃OH, EtOAc y CH₂Cl₂) para dar el producto deseado, el compuesto A13.

Procedimiento general 24:



O-fenildiaminas (1,2 equivalentes molares) y bisulfito de sodio (2,1 equivalentes molares) se añadieron a una disolución del compuesto A11 (0,41 mmol) en 5 ml de DMA. La disolución resultante se calentó a 110 °C durante 12 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc a continuación para extraer la disolución acuosa. La capa de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄. El Na₂SO₄ se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar un residuo de aceite de color marrón amarillo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado, el compuesto A14. Ácido (16 equivalentes molares o menos) se añadió al compuesto A14 (0,16 mmol) a temperatura ambiente. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente o se calentó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con CH₃OH, EtOAc y CH₂Cl₂) para dar el producto de amida deseado, el compuesto A15.

Procedimiento general 25:

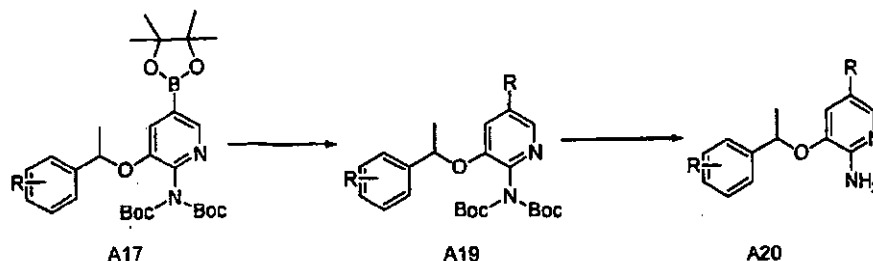


Dicarbonato de di-terc-butilo (3 equivalentes molares), 4-(dimetil-amino)-piridina (0,14 equivalentes molares) se añadieron a una disolución del compuesto A3b (2 mmol) en 10 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc a continuación para extraer la disolución acuosa. La capa de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄. El Na₂SO₄ se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar un residuo de aceite de color marrón amarillo (compuesto a16). El residuo se usó sin purificación adicional.

Bis-(pinacolato)-diboro (1,2 equivalentes molares) y acetato de potasio (3,4 equivalentes molares) se añadieron a una disolución del compuesto a16 en 4 ml de DMSO. La mezcla se purgó con nitrógeno varias veces y a continuación se añadió diclorobis-(trifenilfosfina) paladio (II) (0,05 equivalentes molares). La disolución resultante se calentó a 80 °C durante 12 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc a continuación para extraer la disolución acuosa. La capa de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄. El Na₂SO₄ se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar un residuo de aceite de color marrón oscuro. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 30 % en hexanos) para dar el producto deseado, el compuesto A17 (rendimiento de un 76 %). Se añadió HCl (5 equivalentes molares) a una disolución del compuesto

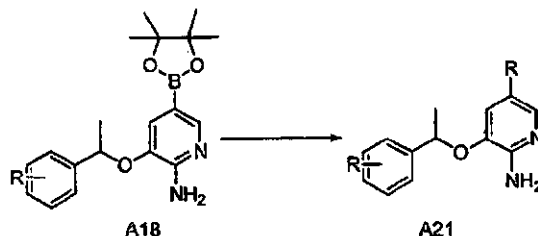
A17 (0,43 mmol) en 4 ml de CH_2Cl_2 . La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 12 h. Se añadió NaHCO_3 saturado a la mezcla de reacción para neutralizar la reacción. Se añadió EtOAc a continuación para extraer la disolución acuosa. La capa de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 . El Na_2SO_4 se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar el producto deseado (compuesto A18) en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento de un 75 %).

Procedimiento general 26:



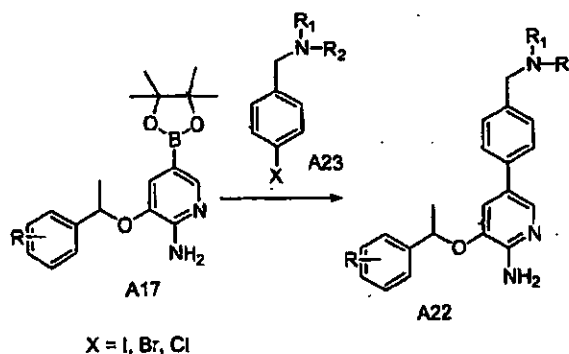
El compuesto A17 (1,3 equivalentes molares) se añadió a una disolución de haluro de arilo (0,36 mmol) en 3 ml de DME. La mezcla se purgó con nitrógeno varias veces y a continuación se añadió diclorobis-(trifenilfosfino) paladio (II) (0,05 equivalentes molares). Se añadió carbonato de sodio (3 equivalentes molares) en 0,8 ml de H_2O a la mezcla de reacción y la disolución resultante se calentó a 85 °C durante 12 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc a continuación para extraer la disolución acuosa. La capa de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 . El Na_2SO_4 se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar un residuo de aceite de color marrón oscuro. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado, el compuesto A19 (rendimiento de un 74,4 %). Se añadió HCl (5 equivalentes molares) a una disolución del compuesto A19 (0,26 mmol) en 10 ml de alcohol isopropílico. La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 12 h. El disolvente se evaporó para dar el producto deseado, el compuesto A20.

Procedimiento general 27:



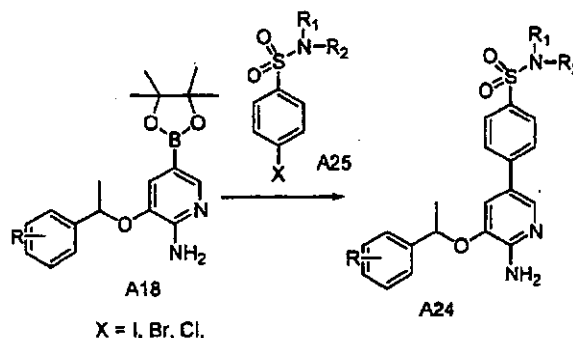
El compuesto A18 (1,3 equivalentes molares) se añadió a una disolución de haluro de arilo (0,21 mmol) en 3 ml de DME. La mezcla se purgó con nitrógeno varias veces y a continuación se añadió diclorobis-(trifenilfosfino) paladio (II) (0,05 equivalentes molares). Se añadió carbonato de sodio (3 equivalentes molares) en 0,6 ml de H_2O a la mezcla de reacción y la disolución resultante se calentó a 85 °C durante 12 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc a continuación para extraer la disolución acuosa. La capa de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 . El Na_2SO_4 se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar un residuo de aceite de color marrón oscuro. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con CH_3OH , CH_2Cl_2 , EtOAc y hexanos) para dar el producto deseado, el compuesto A21.

Procedimiento general 28:



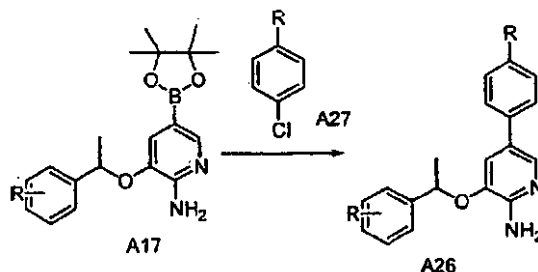
- 5 Amina (1,5 equivalentes molares) y K_2CO_3 (1,5 equivalentes molares) se añadieron a una disolución de haluro de 4-halobencilo (1,0 equivalente molar) en 2 ml de tolueno. La mezcla resultante se sometió a microondas usando un sintetizador Smith (150 °C, 1 h). Se añadió agua a la mezcla de reacción para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc a continuación para extraer la disolución acuosa. La capa de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 . El Na_2SO_4 se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar el producto deseado, el compuesto A23. El residuo se usó en el procedimiento 11 sin purificación adicional para sintetizar el compuesto A22.

Procedimiento general 29:



- 10 Amina (1,2 equivalentes molares) y diisopropilamina (5 equivalentes molares) se añadieron a una disolución de cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (0,77 mmol) en 5 ml de $CHCl_3$ en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc a continuación para extraer la disolución acuosa. La capa de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 . El Na_2SO_4 se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar el producto deseado, el compuesto A25. El residuo se usó en el procedimiento 11 sin purificación adicional para sintetizar el compuesto A24.

- 15 Procedimiento general 30:

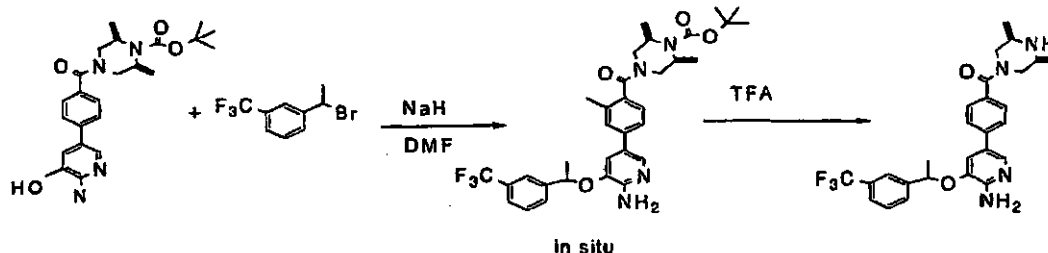


- 20 Se añadió éster borónico o ácido borónico (1,2 equivalentes molares) a una disolución de 1-cloro-4-yodobenceno (0,84 mmol) en 10 ml de etilenglicol dimetiléter (DME) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se purgó con nitrógeno varias veces y a continuación se añadió diclorobis-(trifenilfosfino) paladio (II) (0,05 equivalentes molares). Se añadió carbonato de sodio (3 equivalentes molares) en 1,8 ml de H_2O a la mezcla de reacción y la disolución resultante se calentó a 85 °C durante 12 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc a continuación para extraer la disolución acuosa. La capa de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 . El Na_2SO_4 se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar un residuo de aceite de color marrón oscuro. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con CH_3OH , CH_2Cl_2 , EtOAc y hexanos) para dar el producto deseado, el compuesto A27. El compuesto A27 se usó en el procedimiento 11 para sintetizar el compuesto A26.

Procedimiento general 31 para la separación quiral de racematos:

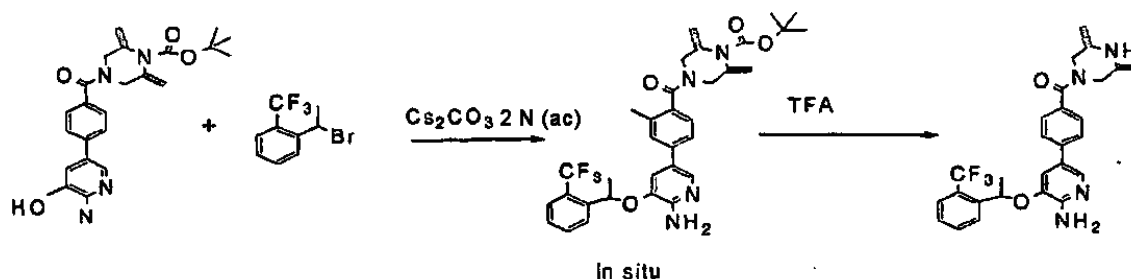
- 30 La muestra racémica se purificó usando cromatografía de fluidos supercrítica preparativa CFS-EM. Las condiciones de purificación fueron: columna Chiralpak AD-H, 250 x 21 mm, 5 micrómetros, columna 100A (Column n.º: ADH0CJ-C1003); temperatura de columna 35 °C; fase móvil de CO_2 modificada con metanol al 35 % (con 0,1 % isopropilamina); caudal preparativo 52 mL/min; presión isobárica a 120 bares. La quiralidad específica de los isómeros no se determinó de manera definitiva.

Procedimiento general 32: usando el ejemplo I-617



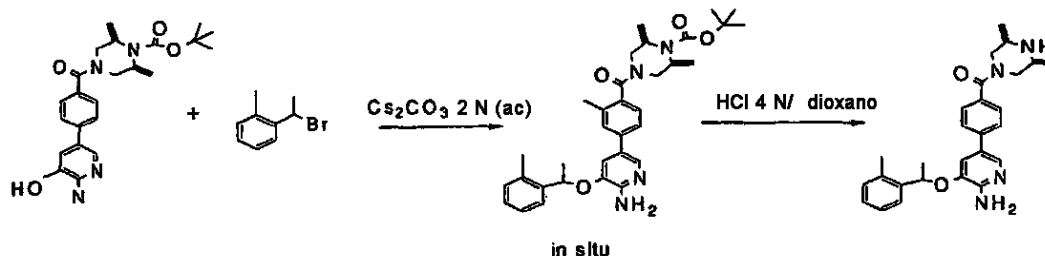
A una mezcla de éster terc-butilico del ácido 4-[4-(6-amino-5-hidroxi-piridin-3-il)-benzoil]-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico (100 mg, 0,23 mmol) y 1-(1-bromo-etil)-3-trifluorometil-benceno (64 mg, 0,25 mmol) en DMF (2 ml) se añadió NaH (12 mg, 0,47 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante una noche. La CL-EM mostró que la reacción se había completado, DMF y agua se retiraron. Se añadió TFA (2 ml) al residuo y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. TFA se retiró, seguido de la adición de metanol. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-[6-amino-5-[1-(3-trifluorometil-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil)-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona (30 mg, rendimiento del 25,7 %).

Procedimiento general 33: usando el ejemplo I-616



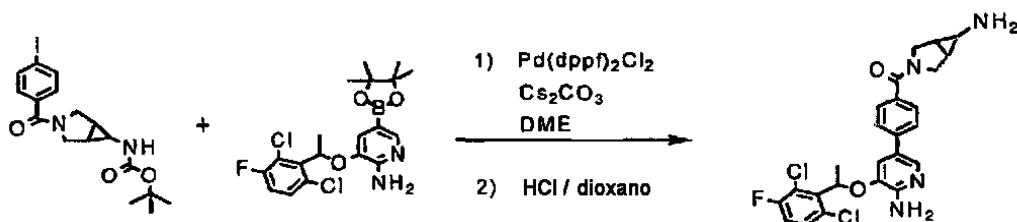
A una mezcla de éster terc-butilico del ácido 4-[4-(6-amino-5-hidroxi-piridin-3-il)-benzoil]-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico (50 mg, 0,12 mmol) y 1-(1-bromo-etil)-2-trifluorometil-benceno (32 mg, 0,12 mmol) en DMF (2 ml) se añadió Cs₂CO₃ 2 M (0,18 ml, 0,35 mmol), seguido de agua (0,5 ml), la mezcla se agitó durante una noche, a continuación se calentó a 70 °C durante 8 h, la CL-EM mostró que la reacción se había completado. El DMF y agua se retiraron. Se añadió TFA (2 ml) al residuo y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El TFA se retiró, seguido de la adición de metanol. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-[6-amino-5-[1-(2-trifluorometil-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil)-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona (20 mg, rendimiento del 34,2 %).

Procedimiento 34: usando el ejemplo I-624



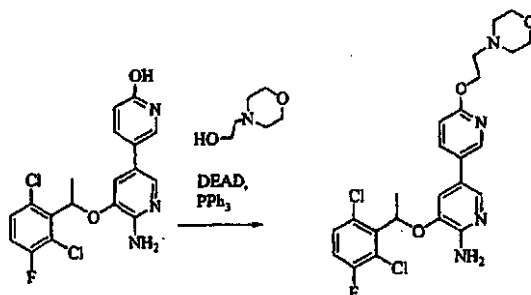
A una mezcla de éster terc-butilico del ácido (2R,6S)-4-[4-(6-amino-5-hidroxi-piridin-3-il)-benzoil]-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico (100 mg, 0,23 mmol) y 1-bromometil-2-metil-benceno (47 mg, 0,25 mmol) en DMF (2 ml) se añadió Cs₂CO₃ 2 M (0,35 ml, 0,7 mmol) seguido de agua (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CL-EM mostró que la reacción se había completado, el DMF se retiró, seguido de la adición de HCl 4 N en dioxano (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los volátiles se retiraron, seguido de la adición de metanol. Esta disolución se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-[6-amino-5-(2-metil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil)-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona (47 mg, rendimiento del 46,6 %).

Procedimiento 35: usando el ejemplo I-635



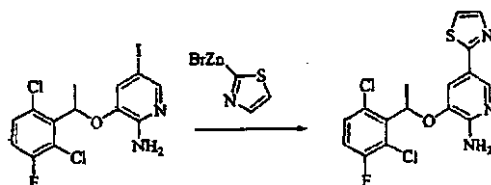
A una mezcla de éster terc-butílico del ácido [3-(4-yodo-benzoil)-3-aza-biciclo-[3.1.0]-hex-6-il]-carbámico (100 mg, 0,234 mmol) y 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina (100 mg, 0,234 mmol) en DME (2 ml) se añadió Pd(dppf)₂Cl₂·CH₂Cl₂ (10 mg, 0,012 mmol) y Cs₂CO₃ (351 mg, 0,702 mmol). La mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 10 min a continuación se sometió a microondas a 150 °C durante 30 min. La CL-ES verificó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción bruta se diluyó con acetato de etilo seguido de lavado con agua y salmuera. La disolución se secó sobre MgSO₄. La purificación por HPLC preparativa proporcionó un sólido. El sólido se agitó con HCl 4 N/ dioxano (3 ml) durante 3 h a temperatura ambiente. La eliminación de los volátiles condujo a un residuo que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar (6-amino-3-aza-biciclo-[3.1.0]-hex-3-il)-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-metanona (30 mg, rendimiento del 26 %).

Procedimiento 36: usando el ejemplo I-636



A una mezcla de 6'-amino-5'-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-[3,3']-bipiridinil-6-ol (78 mg, 0,20 mmol), trifetil-fosfina (63 mg, 0,24 mmol) y 2-morfolin-4-il-etanol (0,026 ml, 0,22 mmol) se añadió DEAD (0,034 ml, 0,22 mmol). Después de agitar durante una noche, se añadieron más PPh₃ (63 mg, 0,24 mmol) y más DEAD (0,034 ml, 0,22 mmol). Después de varias horas, se añadió más alcohol (0,026 ml, 0,22 mmol). Después de varias horas más, se añadieron más PPh₃ (63 mg, 0,24 mmol) y más DEAD (0,034 ml, 0,22 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla se repartió entre diclorometano y salmuera semisaturada. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una elución en gradiente de diclorometano, metanol para proporcionar 5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-6'-(2-morfolin-4-il-etoxi)-[3,3']-bipiridinil-6-ilamina (53 mg, 53 %).

Procedimiento 37: usando el ejemplo I-650



3-(2,6-dicloro-3-fluoro-benciloxi)-5-tiazol-2-il-piridin-2-ilamina: A un tubo microondas equipado con una barra de agitación se añadió el material de partida de yodo-piridilo (300 mg, 0,702 mmol), tetraquis (trifenil-fosfina) paladio (0) (40 mg, 5 % molar) y tetrahidrofurano (anhidro, 6 ml). El vial se tapó y se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió bromuro de 2-tiazolilcinc (0,5 M en THF, 1,4 mmol, 2,8 ml) a continuación mediante una jeringa. El vial se calentó a 120 °C en el microondas durante 10 minutos. La CCF (1: 1 acetato de etilo: cloruro de metileno) mostró que quedaba una gran cantidad del material de partida. Se añadió bromuro de 2-tiazolilcinc adicional (0,5 M en THF, 500 µl) y el vial se calentó a 120 °C en el microondas durante 20 minutos. La CCF (1: 1 acetato de etilo: cloruro de metileno) mostró que aún quedaba una gran cantidad del material de partida. Se añadió bromuro de 2-tiazolilcinc adicional (0,5 M en THF, 500 µl) y el vial se calentó a 120 °C en el microondas durante 60 minutos. La CCF (1: 1

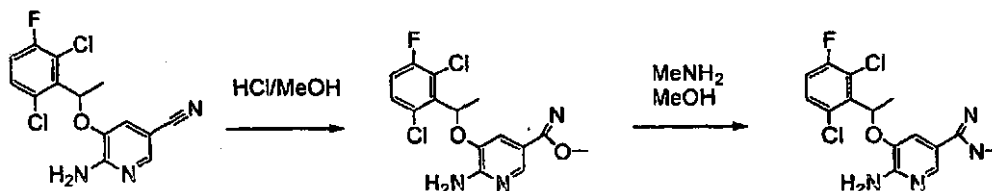
acetato de etilo: cloruro de metileno) que aún quedaba mostró una gran cantidad del material de partida pero también se había vuelto muy caótico. El contenido del vial se vertió en una disolución de NH_4Cl saturada (10 ml) y esta disolución se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cargó sobre una columna de gel de sílice preempaquetada de 10 g y 1: 1 acetato de etilo: cloruro de metileno usado para eluir el producto deseado. (40 mg, 15 %).

Procedimiento 38: usando el ejemplo I-652



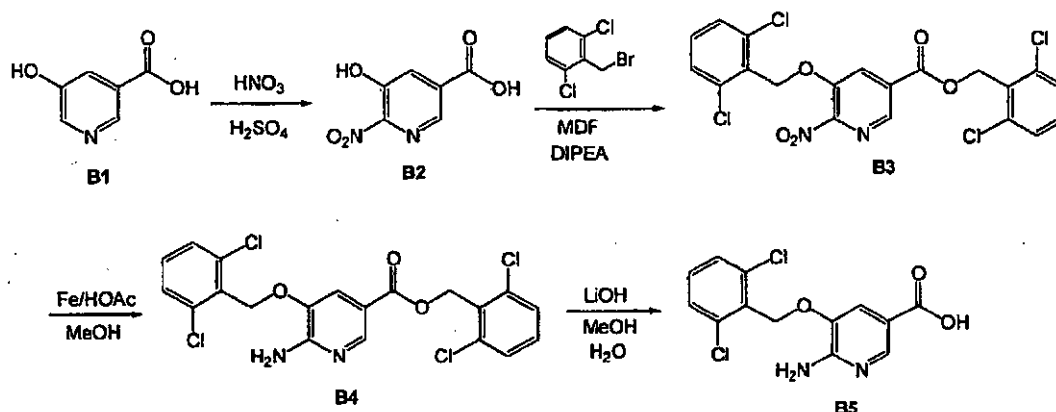
3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-ilamina: N-metil-imidazol (92 mg, 1,1 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (anhidro, 4 ml) en un matraz de fondo redondo de 50 ml. El matraz se enfrió con un baño de hielo seco/ acetona en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió N-butil-litio (2,5 M, 562 μl , 1,4 mmol) mediante una jeringa en porciones de 100 μl durante 5 minutos. La reacción se agitó a -70°C durante 30 minutos. Se añadió cloruro de cinc sólido (anhidro, 383 mg, 2,8 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos. El baño de hielo se retiró a continuación y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Una vez que la totalidad del cloruro de cinc se encontraba en disolución y la reacción a temperatura ambiente, se añadió una estructura principal de yodo (400 mg, 0,936 mmol) en tetrahidrofurano (anhidro, 4 ml), seguido de tetraquis (trifenil-fosfina) paladio (0) (108 mg, 10 % molar) y la reacción se calentó a reflujo. La reacción se controló por CL/EM hasta que la totalidad de la estructura principal de yodo de partida se había consumido. La reacción se dejó enfriar y se diluyó a continuación con una disolución de NH_4Cl saturada (20 ml). Esta disolución se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cargó sobre una columna de gel de sílice preempaquetada de 10 g y metanol al 10 %: acetato de etilo se usó para eluir el producto deseado (25 mg, 7 %).

Procedimiento general 39: usando el ejemplo I-657



En 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-nicotinonitrilo (400 mg, 1,23 mmol) en 70 ml de metanol seco a 0°C se burbujeó gas HCl durante 3 minutos. Se agitó durante una noche a 3°C . Se retiraron los volátiles y se lavaron los sólidos con éter dietílico para producir de forma cuantitativa el imidato. A 200 mg del imidato en 4 ml de metanol a 0°C se añadió metilamina 2 N en THF (837 μl). Se dejó agitar a 0°C durante aproximadamente 1 h, a continuación se dejó calentar a ta durante una noche. Los volátiles se retiraron y el residuo se cromatografió con metanol al 10-20 %/ diclorometano para producir 70 mg de producto.

Procedimiento general 40:

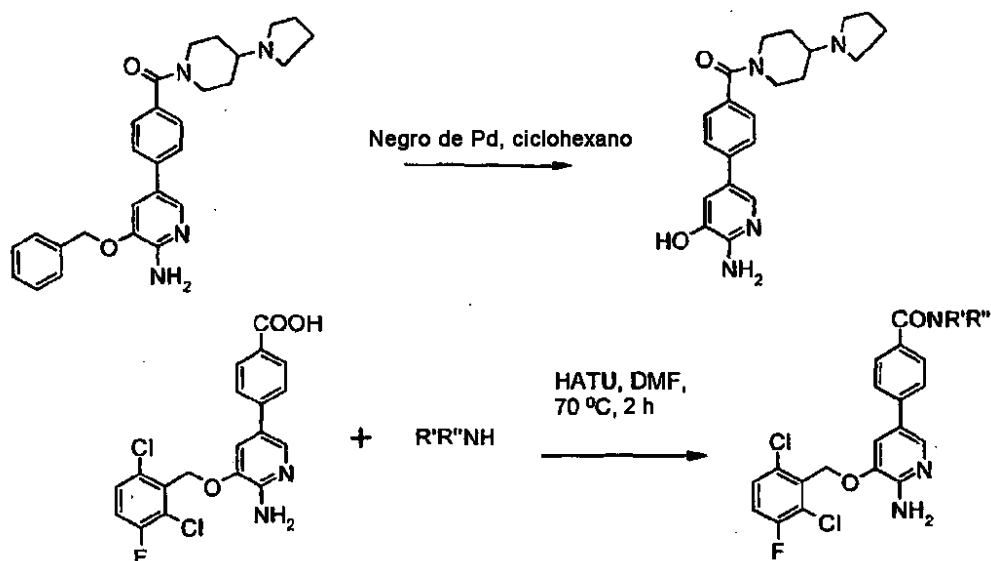


1. Ácido 6-nitro-5-hidroxinicotínico (B2): A una disolución de ácido 5-hidroxinicotínico (B 1) (7,0 g, 50 mmol) en H_2SO_4 concentrado se añadieron 9 ml de HNO_3 fumante (90 %) (9 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55–60 °C en un tubo cerrado herméticamente durante cuatro días. La mezcla se vertió a continuación en hielo y el pH se ajustó a 3 con NaOH al 50 %. Se añadió MgSO_4 para saturar la mezcla acuosa, que a continuación se extrajo con alcohol isopropílico (4 x 45 ml). Después de la eliminación de alcohol isopropílico a presión reducida, se obtuvieron 5,93 g (rendimiento de un 64 %) de B2 en forma de un sólido de color amarillo. EM (APCI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 185. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,01 (d, 1H, Ar-H), 8,41 (d, 1H, Ar-H).

2. 2,6-diclorobencil-6-nitro-5-[(2,6-diclorobencil)-oxi]-nicotinato (B3): se disolvieron ácido 6-nitro-5-hidroxinicotínico (B2) (3,4 g, 18,5 mmol), bromuro de 2,6-diclorobencilo (8,88 g, 37 mmol), DIPEA (5,5 g, 42,5 mmol) en DMF (25 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h y se concentró a continuación a presión reducida. La mezcla resultante se vertió en hielo y se filtró a continuación. El sólido recogido se secó a presión reducida para dar 4,25 g (rendimiento de un 46 %) de B3. EM (APCI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 503. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 5,47 (s, 2H, ArCH_2O), 5,71 (s, 2H, ArCH_2O), 7,24–7,43 (m, 6H, Ar-H), 8,26 (d, 1H, Ar-H), 8,66 (d, 1H, Ar-H).

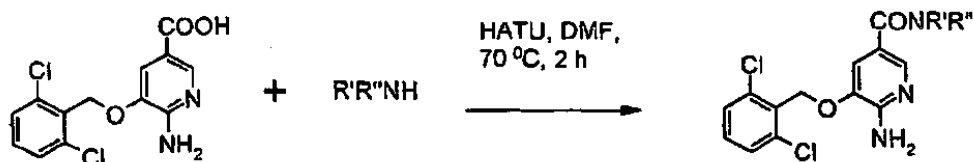
3. 2,6-diclorobencil-6-amino-5-[(2,6-diclorobencil)-oxi]-nicotinato (B4): Una mezcla de 2,6-diclorobencil-6-nitro-5-[(2,6-diclorobencil)-oxi]-nicotinato (B3) (5,5 g, 10,96 mmol), polvo de hierro (0,92 g, 16,43 mmol), ácido acético glacial (20 ml) y metanol (17 ml) se agitó a 85 °C durante tres h. La mezcla de reacción se concentró hasta casi sequedad, y se añadió hidróxido de amonio (30 %) para neutralizar la mezcla. Se añadió una cantidad mínima de DMF para disolver la mezcla de reacción, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: EtOAc-EtOH, 9: 1) para dar 4,5 g (87 %) de B4 en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (APCI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 473.

4. Ácido 6-amino-5-[(2,6-diclorobencil)-oxi]-nicotínico (B5): Una mezcla de 2,6-diclorobencil-6-amino-5-[(2,6-diclorobencil)-oxi]-nicotinato (B4) (3,5 g, 7,4 mmol), hidróxido de litio (0,41 g, 17 mmol), agua (22 ml) y metanol (30 ml) se agitó y se sometió a reflujo a 85 °C durante 5 h. La mezcla se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en agua, se extrajo con una mezcla de Et_2O / hexano (1: 1, 4 x 25 ml), se neutralizó con HCl 1 N para formar una precipitación de color blanco, que se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar 1,83 gramos (79 %) de B5 en forma de un sólido de color blanco. EM (APCI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 313. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 5,26 (s, 2H, ArCH_2O), 6,37 (s, 2H, NH_2), 7,43–7,48 (t, 1H, Ar-H), 7,54 (s, 2H, Ar-H), 7,56 (s, 1H, Ar-H), 8,18 (s, 1H, Ar-H).



A una serie de 400 μ l de una disolución 0,2 M de diferentes aminas en DMF en una placa de 96 pocillos se añadieron 400 μ l (0,2 M en DMF) de ácido 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-3-fluorobenciloxi)-piridin-3-il]-benzoico, 80 μ l de trietilamina (1 M en DMF) y 160 μ l de HATU (0,5 M en DMF) y las reacciones se agitaron a 70 °C durante 2 h. El disolvente se retiró usando el aparato SpeedVac y las mezclas de reacción en bruto volvieron a disolverse en DMSO y se transfirieron usando un manipulador de líquidos a una placa de 96 pocillos de 1 ml para dar una concentración teórica final de ~ 10 mM. Las reacciones se analizaron y se realizó una identificación de producto positiva usando CL/EM. La disolución madre se diluyó hasta 50 nM y se sometió a ensayo para la determinación del porcentaje de inhibición de c-MET a 50 nM.

Procedimiento general 41:



A una serie de 400 μ l de una disolución 0,2 M de diferentes aminas en DMF en una placa de 96 pocillos se añadieron 400 μ l (0,2 M en DMF) de ácido 6-amino-5-[(2,6-diclorobencil)-oxi]-nicotínico, 80 μ l de trietilamina (1 M en DMF) y 160 μ l de HATU (0,5 M en DMF) y las reacciones se agitaron a 70 °C durante 2 h. El disolvente se retiró usando el aparato SpeedVac y las mezclas de reacción en bruto volvieron a disolverse en DMSO y se transfirieron usando un manipulador de líquidos a una placa de 96 pocillos de 1 ml para dar una concentración teórica final de ~ 10 mM. Las reacciones se analizaron y se realizó una identificación de producto positiva usando CL/EM. La disolución madre se diluyó hasta 1 μ M y se sometió a ensayo.

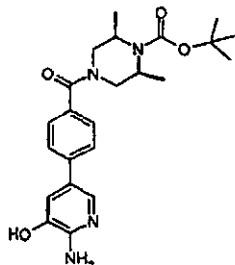
Procedimiento general 42:

[4-(6-amino-5-hidroxi-piridin-3-il)-fenil]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona: A una disolución de [4-(6-amino-5-benciloxi-piridin-3-il)-fenil]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (3,67 g, 8,1 mmol) en 100 ml de etanol se añadió 25 ml de ciclohexano y 367 mg de negro de paladio. Se sometió a reflujo durante una noche. La disolución se filtró y los volátiles se retiraron. Al residuo se añadieron 60 ml de MeOH, 20 ml de ciclohexano y 350 mg de negro de Pd. Se sometió a reflujo durante una noche. Se filtraron y se retiraron los volátiles, volvió a suspenderse en metanol, se añadieron 350 mg de negro de Pd y se hidrogenó a 1 atm (101,325 kPa) durante una noche (todos los reactores de presión ocupados). Se filtraron y se aislaron 3,0 gramos de una espuma sólida. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 7,82 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 7,58 (d, J = 8,34 Hz, 2H) 7,41 (d, J = 8,34 Hz, 2H) 7,12 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 5,74 (s, 2H) 3,33 (s, 5H) 3,08 (s, 2H) 1,95 (m, 8H) 1,49 (s, 2H). CL/EM (APCI) 367 m/e ($\text{M}+1$).

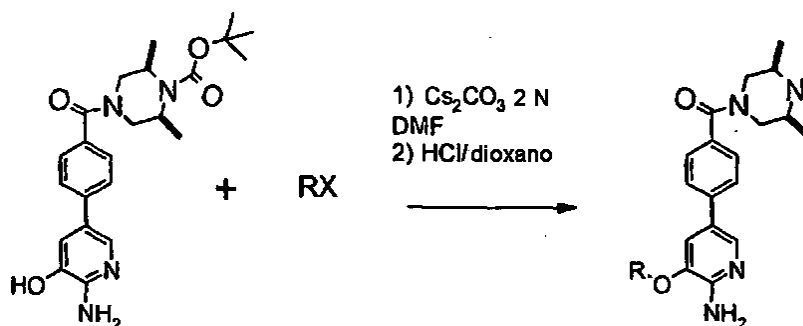
A una serie de tubos de ensayo de 10 x 75 mm se añadieron [4-(6-amino-5-hidroxi-piridin-3-il)-fenil]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (0,2 M en DMF, 80 μ mol, 1,0 equiv.), Cs_2CO_3 (2 M, 160 μ mol, 2,0 equiv.) y diferentes haluros de alquilo (0,2 M en DMF, 88 μ mol, 1,1 equiv.). Las reacciones se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. Con el fin de separar las sales inorgánicas, la suspensión resultante se evaporó y se añadió DMF (625 μ l). Después de la agitación, la mezcla se centrifugó para depositar el residuo sólido, y el supernadante se transfirió a un nuevo tubo de ensayo de 10 x 75 mm. Las reacciones se analizaron y se realizó una

identificación de producto positiva usando CL/EM. La disolución madre se diluyó hasta 1 μM y se sometió a ensayo.

Procedimiento general 43:



- 5 Éster terc-butílico del ácido (2R,6S)-4-[4-(6-amino-5-hidroxi-piridin-3-il)-benzoil]-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico: Véase el procedimiento general IG. Rendimiento del 83,5 %. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8 ppm 7,81 (d, $J = 2,27$ Hz, 1H) 7,57 (d, $J = 8,34$ Hz, 2H) 7,41 (d, $J = 8,34$ Hz, 2H) 7,12 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H) 5,70



(s, 2H) 4,07 (s, 2H) 3,31 (s, 3H) 1,39 (s, 10H) 1,03–1,14 (m, 7H)

- 10 A una serie de tubos de ensayo de 10 x 75 mm se añadieron [4-(6-amino-5-hidroxi-piridin-3-il)-fenil]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (0,2 M en DMF, 80 μmol , 1,0 equiv.), Cs_2CO_3 (2 M, 160 μmol , 2,0 equiv.) y diferentes haluros de alquilo (0,2 M en DMF, 88 μmol , 1,1 equiv.). Las reacciones se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. Con el fin de separar las sales inorgánicas, la suspensión resultante se evaporó y se añadió DMF (625 μl). Después de agitar, la mezcla se centrifugó para depositar el residuo sólido, y el supernadante se transfirió a un nuevo tubo de ensayo de 10 x 75 mm. Los residuos sólidos se extrajeron con más DMF (400 μl) y los extractos se combinaron con la primera capa orgánica. El DMF se evaporó, y HCl (4 M en dioxano, 2,5 mmol, 31 equiv.) se añadió a la mezcla de reacción en el tubo de ensayo receptor. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Las reacciones se analizaron y se realizó una identificación de producto positiva usando CL/EM. La disolución madre se diluyó hasta 1 μM y se sometió a ensayo.

Ejemplo I (a):

- 20 1. A una disolución agitada de Cs_2CO_3 (11,63 g, 35,69 mmol) en DMF (180 ml) bajo una atmósfera de N_2 que contiene 3-hidroxi-4-nitro-piridina (5 g, 35,69 mmol) se añadió bromuro de 2,6-diclorobencilo (8,56 g, 35,69 mmol). La mezcla se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó a continuación con EtOAc (400 ml) y se repartió con H_2O (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). A continuación, las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con H_2O (2 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml).
 25 Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para producir 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-2-nitro-piridina (10,5 g, 98,4 %) en forma de un sólido de color blanco.
 2. En una mezcla agitada de AcOH (650 ml) y EtOH (500 ml) se suspendió 3-(2,6-diclorobenciloxi)-2-nitro-piridina (37,4 g, 0,11 mol) y virutas de hierro (69,4 g, 0,11 mol). La reacción se calentó lentamente a reflujo y se dejó agitar durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado resultante se neutralizó con NH_4OH conc. (600 ml) y a continuación se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 saturado (2 x 100 ml), H_2O (2 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml) a continuación se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para producir 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina (32,4 g, 0,11 mol, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,56 (m, 3H), 7,46 (dd, 2H), 7,36 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,18 (s a, 2H, NH_2), 5,24 (s, 2H); EM m/z δ 270 $[\text{M}+1]$.
 35 3. Una disolución con agitación de 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina (32,4 g, 0,11 mol) en acetonitrilo se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$ usando un baño de hielo. A esta disolución se añadió N-bromosuccinimida (19,5 g, 0,11 mol) en porciones. La reacción se agitó a 0 $^\circ\text{C}$ durante 15 min. La reacción se concentró a sequedad

al vacío. El aceite oscuro resultante se disolvió en EtOAc (500 ml) y se repartió con H₂O (250 ml). Las capas orgánicas se lavaron a continuación con NaHCO₃ saturado (2 x 200 ml) y salmuera (1 x 200 ml). Se añadió carbón activo a la capa orgánica y se calentó a reflujo. A continuación, la disolución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de Celite. Las capas orgánicas se concentraron a continuación a sequedad al vacío hasta dar un tercio del volumen original. Los sólidos se eliminaron a continuación por filtraron para producir 5-bromo-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina (22,0 g, 0,07 mol, 64 %) en forma de un sólido de color castaño. El filtrado restante se concentró al vacío para producir 5-bromo-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina en bruto (12,1 g, 0,04 mol, 35 %) en forma de un sólido de color pardo.

Ejemplo I (b): se preparó 3-benciloxi-5-bromo-piridin-2-ilamina siguiendo el procedimiento 1 a partir de 3-benciloxi-piridin-2-ilamina en forma de un sólido de color castaño con un rendimiento de un 65 %.

Ejemplo I (c): se preparó se preparó 5-bromo-3-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina siguiendo el procedimiento 1. 3-(2,6-difluoro-benciloxi)-2-nitro-piridina con un rendimiento de un 99 %. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 5,37 (s, 2H); EM m/ δ 266 [M+]. Se preparó 3-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina con un rendimiento de un 100 %. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (s, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,57 (m, 2H), 6,84 (dd, 1H), 5,24 (s, 2H); EM m/ δ 237 [M+1]. Se preparó 5-bromo-3-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina con un rendimiento de un 91 %.

Ejemplo I (d): se preparó 5-bromo-3-(2-bromo-benciloxi)-piridin-2-ilamina siguiendo el procedimiento 1. Se preparó un producto intermedio de 3-(2-bromo-benciloxi)-2-nitro-piridina con un rendimiento de un 99 % en forma de un sólido de color blanco. Se preparó 3-(2-bromo-benciloxi)-piridin-2-ilamina con un rendimiento de un 100 % en forma de sólido. Se obtuvo 5-bromo-3-(2-bromo-benciloxi)-piridin-2-ilamina con un rendimiento de un 37 % en forma de un sólido de color castaño.

Ejemplo I (e): se preparó 5-bromo-3-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina siguiendo el procedimiento 1. Se preparó 3-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-2-nitro-piridina con un rendimiento de un 90 % en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 5,39 (s, 2H). Se preparó 3-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina con un rendimiento de un 88 % en forma de un sólido de color castaño. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,70-7,15 (m, 5H), 6,45 (m, 1H), 5,45 (s a, 2H), 5,06 (s, 2H). Se preparó 5-bromo-3-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina con un rendimiento de un 81 %.

Ejemplo I (f): se preparó 5-bromo-3-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina siguiendo el procedimiento 1. Se preparó 3-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-2-nitro-piridina con un rendimiento de un 91 % en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,45 (s, 2H). Se preparó 3-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina con un rendimiento de un 100 % en forma de un sólido de color castaño. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,70 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 5,62 (s a, 2H), 5,08 (s, 2H). Se preparó 5-bromo-3-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina con un rendimiento de un 63 %.

Ejemplo I (g): se preparó 5-bromo-3-(2,4-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina siguiendo el procedimiento 1. Se preparó 3-(2,4-dicloro-benciloxi)-2-nitro-piridina con un rendimiento de un 96 % en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05-7,50 (m, 6H), 5,39 (s, 2H); EM (m/ δ) 299 (M+1). Se preparó 3-(2,4-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina con un rendimiento de un 98 % en forma de un sólido de color castaño. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,65-6,25 (m, 6H), 5,85 (s a, 2H), 5,06 (s, 2H). Se preparó 5-bromo-3-(2,4-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina con un rendimiento de un 65 %.

Ejemplo I (h): se preparó 2-(2-amino-5-bromo-piridin-3-iloximetil)-benzonitrilo siguiendo el procedimiento 1. Se preparó 2-(2-nitro-piridin-3-iloximetil)-benzonitrilo con un rendimiento de un 91 % en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15-7,55 (m, 1H), 5,50 (s, 2H). Se preparó 2-(2-amino-piridin-3-iloximetil)-benzonitrilo con un rendimiento de un 86 % en forma de un sólido de color castaño. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95-6,45 (m, 7H), 5,65 (s a, 2H), 5,20 (s, 2H). Se preparó 2-(2-amino-5-bromo-piridin-3-iloximetil)-benzonitrilo con un rendimiento de un 77 %.

Ejemplo I (i): se preparó 5-bromo-3-(2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-2-ilamina siguiendo el procedimiento 1. Se preparó 3-(2-trifluorometil-benciloxi)-2-nitro-piridina con un rendimiento de un 92 % en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05-7,58 (m, 7H), 5,45 (s, 2H). Se preparó 3-(2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-2-ilamina con un rendimiento de un 80 % en forma de un sólido de color castaño. Se preparó 5-bromo-3-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina con un rendimiento de un 43 % en forma de sólido.

Ejemplo I (j): se preparó 5-bromo-3-(4-terc-butil-benciloxi)-piridin-2-ilamina siguiendo el procedimiento 1. Se preparó 3-(4-terc-butil-benciloxi)-2-nitro-piridina con un rendimiento de un 80 % en forma de un aceite. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10-7,30 (m, 7H), 5,30 (s, 2H), 1,25 (s, 9H). Se preparó 3-(4-terc-butil-benciloxi)-piridin-2-ilamina con un rendimiento de un 100 % en forma de un sólido de color castaño. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,45-6,25 (m, 7H), 5,58 (s a, 2H), 5,05 (s, 2H), 1,25 (s, 9H). Se preparó 5-bromo-3-(4-terc-butil-benciloxi)-piridin-2-ilamina con un rendimiento de un 55 % en forma de sólido.

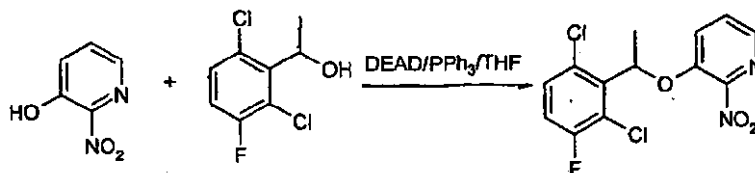
Ejemplo I (k): se preparó 5-bromo-3-(2-cloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina siguiendo el procedimiento 1. Se preparó 3-(2-cloro-benciloxi)-2-nitro-piridina con un rendimiento de un 89 % en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,10–7,40 (m, 7H), 5,40 (s, 2H). Se preparó 3-(2-cloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina con un rendimiento de un 100 % en forma de un sólido de color castaño. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8: 65–6,45 (m, 7H), 5,62 (s a, 2H), 5,10 (s, 2H). Se preparó 5-bromo-3-(2-cloro-bencil-oxi)-piridin-2-ilamina con un rendimiento de un 22 % en forma de sólido.

Ejemplo I (l): se preparó 5-bromo-3-(2,-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina siguiendo el procedimiento 1. Se preparó un producto intermedio de 3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-2-nitro-piridina con un rendimiento de un 99 % en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5,31 (s, 2H), 7,02–7,09 (dt, 1H, J, 4, 8), 7,17–7,23 (dt, 1H, J, 4,5, 8,4), 7,54–7,58 (dd, 1H, J, 4,5, 8,4), 7,71–7,68 (dd, 1H, J, 1,21, 8,4), 8,14–8,16 (dd, 1H, J, 1,23, 4,5). Se preparó 3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina con un rendimiento de un 100 % en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4,6–4,8 (s a, 2H), 5,2 (s, 2H), 7,0–7,08 (dt, 1H, J, 4,1, 9,0), 7,09–7,12 (dd, 1H, J, 1,0, 7,8), 7,15–7,22 (dt, 1H, J, 4,8, 8,0), 7,69–7,71 (dd, 1H, J, 1,2, 5,1). Se obtuvo 5-bromo-3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina con un rendimiento de un 64 % en forma de un sólido de color castaño.

Ejemplo I (m): se preparó 5-bromo-3-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-2-ilamina siguiendo el procedimiento 1 partiendo de 3-hidroxi-4-nitro-piridina y 1-bromometil-3-fluoro-2-trifluorometil-benceno.

Ejemplo I (n):

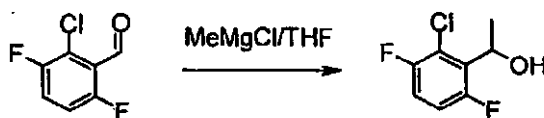
1. 2,6-dicloro-3-fluoroacetofenona (15 g, 0,072 mol) se agitó en THF (150 ml, 0,5 M) a 0 °C usando un baño de hielo durante 10 min. Hidruro de aluminio y litio (2,75 g, 0,072 mol) se añadió lentamente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo, y agua (3 ml) se añadió gota a gota seguido de la adición de NaOH al 15 % (3 ml) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron NaOH al 15 % (9 ml) y MgSO_4 y la mezcla se filtró para retirar los sólidos. Los sólidos se lavaron con THF (50 ml) y el filtrado se concentró para dar 1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etanol (14,8 g, rendimiento de un 95 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,45 (d, 3H), 5,42 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,42 (m, 1H).



2. A una disolución agitada de trifetil fosfina (8,2 g, 0,03 mol) y DEAD (13,65 ml de una disolución al 40 % en tolueno) en THF (200 ml) a 0 °C se añadió una disolución de 1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etanol (4,55 g, 0,021 mol) y 3-hidroxi-nitropiridina (3,35 g, 0,023 mol) en THF (200 ml). La disolución de color naranja brillante resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas, punto en el que todos los materiales de partida se habían consumido. El disolvente se retiró, y el material en bruto se cargó en seco sobre gel de sílice, y se eluyó con acetato de etilo-hexanos (20: 80) para producir 3-(2,6-dicloro-3-fluoro-benciloxi)-2-nitro-piridina (6,21 g, 0,021 mol, 98 %) en forma de un sólido de color rosa. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,8–1,85 (d, 3H), 6,0–6,15 (c, 1H), 7,0–7,1 (t, 1H), 7,2–7,21 (d, 1H), 7,25–7,5 (m, 2H), 8,0–8,05 (d, 1H).

3. Se preparó 3-(2,6-dicloro-3-fluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina siguiendo el procedimiento 1. En una mezcla agitada de AcOH (650 ml) y EtOH (500 ml) se suspendió 3-(2,6-dicloro-3-fluorobenciloxi)-2-nitro-piridina (9,43 g, 0,028 mol) y virutas de hierro (15,7 g, 0,28 mol). La reacción se calentó lentamente a reflujo y se dejó agitar durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se añadieron éter dietílico (500 ml) y agua (500 ml). La disolución se neutralizó cuidadosamente mediante la adición de carbonato de sodio. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 saturado (2 x 100 ml), H_2O (2 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml) a continuación se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a sequedad al vacío para producir 3-(2,6-dicloro-3-fluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina (9,04 g, 0,027 mol, 99 %) en forma de un sólido de color rosa claro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,8–1,85 (d, 3H), 4,9–5,2 (s a, 2H), 6,7–6,84 (c, 1H), 7,0–7,1 (m, 1H), 7,2–7,3 (m, 1H), 7,6–7,7 (m, 1H).

4. Se preparó 5-bromo-3-(2,6-dicloro-3-fluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina siguiendo el procedimiento 1. Una disolución con agitación de 3-(2,6-dicloro-3-fluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina (9,07 g, 0,03 mol) en acetonitrilo se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo. A esta disolución se añadió NBS (5,33 g, 0,03 mol) en porciones. La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. La reacción se concentró a sequedad al vacío. El aceite oscuro resultante se disolvió en EtOAc (500 ml) y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los disolventes se retiraron a continuación al vacío para producir 5-bromo-3-(2,6-dicloro-3-fluorobenciloxi)-piridin-2-ilamina (5,8 g, 0,015 mol, 51 %) en forma de un sólido cristalino de color blanco.

Ejemplo I (o):

1. 2-cloro-3,6-difluorobenzaldehído (1,0 equivalente molar) se disolvió en THF (0,2 M) y se agitó a 0 °C durante 5 min. Se añadió la disolución de cloruro de metilmagnesio correspondiente (1,1 equivalentes molares). La reacción se calentó de forma gradual a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Metanol, y HCl 1 N se añadió a la mezcla y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ se filtró y se concentró para dar 1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etanol en forma de un aceite. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,42 (d, 3H), 5,21 (m, 1H), 5,42 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,18 (m, 1H).

2. Se preparó 5-bromo-3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo I (n) partiendo de 1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etanol y 3-hidroxipiridina.

Ejemplo II (a): A una disolución enfriada con hielo de (2,6-dicloro-fenil)-metanol (5 g, 28,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (200 ml) se añadió hidruro de sodio (1,13 g, 28,2 mmol, 60 % disp.) lentamente en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió 3,5-dibromo-pirazin-2-ilamina (7,08 g, 28,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) mediante un embudo de adición. Una vez que la adición se había completado, el baño de hielo se retiró y la reacción se calentó a reflujo bajo nitrógeno y se supervisó por HPLC de fase inversa. Después de 18 h, la HPLC mostró que la mayor parte de la 3,5-dibromo-pirazin-2-ilamina de partida se había consumido y la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta que quedaron 50 ml. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se extrajo con salmuera al 50 % (2 x 200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando una columna de gel de sílice eluyendo con 1: 1 acetato de etilo/ diclorometano para producir 5-bromo-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-pirazin-2-ilamina en forma de un sólido de color blanco (8,17 g, rendimiento de un 83 %).

Ejemplo II (b): se preparó 5-bromo-3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-ilamina siguiendo el procedimiento 2 a partir de (2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-metanol y 3,5-dibromo-pirazin-2-ilamina.

Ejemplo II (c):

1. 2-cloro-3, 6-difluorobenzaldehído (1,0 equivalente molar) se disolvió en THF (0,2 M) y se agitó a 0 °C durante 5 min. La disolución de cloruro de metilmagnesio correspondiente (1,1 equivalentes molares) se añadió. La reacción se calentó de forma gradual a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Metanol y HCl 1 N se añadieron a la mezcla y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etanol en forma de un aceite. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,42 (d, 3H), 5,21 (m, 1H), 5,42 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,18 (m, 1H).

2. Se preparó 5-bromo-3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-ilamina siguiendo el procedimiento 2 a partir de 1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etanol y 3,5-dibromo-pirazin-2-ilamina.

Ejemplo II (d):

1. Se preparó 1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-2-metil-propan-1-ol siguiendo el procedimiento del ejemplo II (c) usando cloruro de isopropilmagnesio. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,63 (d, 3H), 1,06 (d, 3H), 2,19 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 5,54 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,36 (m, 1H).

2. Se preparó 5-bromo-3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-2-metil-propoxi]-pirazin-2-ilamina siguiendo el procedimiento 2 a partir de 1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-2-metil-propan-1-ol y 3,5-dibromo-pirazin-2-ilamina.

Ejemplo II (e):

1. 2,6-dicloro-3-fluoroacetofenona (15 g, 0,072 mol) se agitó en THF (150 ml, 0,5 M) a 0 °C usando un baño de hielo durante 10 min. Hidruro de aluminio y litio (de Aldrich, 2,75 g, 0,072 mol) se añadió lentamente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo, y agua (3 ml) se añadió gota a gota seguido de la adición de NaOH al 15 % (3 ml) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron NaOH al 15 % (9 ml) y MgSO₄ y la mezcla se filtró para retirar los sólidos. Los sólidos se lavaron con THF (50 ml) y el filtrado se concentró para dar 1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etanol (14,8 g, rendimiento de un 95 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,45 (d, 3H), 5,42 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,42 (m, 1H).

2. Se preparó 5-bromo-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-ilamina siguiendo el

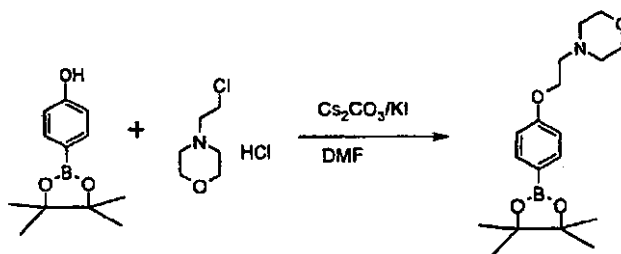
procedimiento 2 a partir de 1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etanol y 3,5-dibromo-pirazin-2-ilamina.

Ejemplo II (f): se preparó 5-bromo-3-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-pirazin-2-ilamina siguiendo el procedimiento 2 a partir de (3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-metanol y 3,5-dibromo-pirazin-2-ilamina.

Ejemplo I-1: Una mezcla de 5-bromo-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina (ejemplo I (a), 100 mg, 0,29 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenol (86 mg, 0,35 mmol), cloruro de bis-(trifenil-fosfina) paladio (II) (8 mg, 0,009 mmol) y carbonato de sodio (91 mg, 0,87 mmol) en etilenglicol dimetil éter (10 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se purificó sobre una columna de sílice para proporcionar 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenol como unos cristales de color pino claro (89 mg, rendimiento de un 85 %).

Ejemplo I-2:

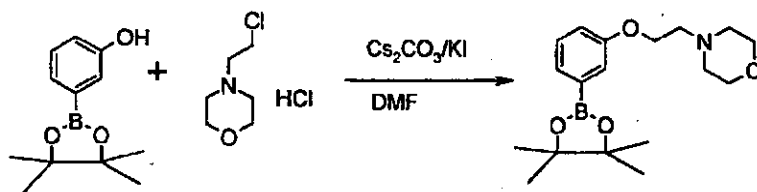
1. A una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenol (5,00 g, 22,72 mmol) y Cs₂CO₃ (16,29 g, 49,98 mmol) en DMF (100 ml) se añadieron clorhidrato de 4-(2-cloroetil)-morfolina (4,65 g, 24,99 mmol) y KI (0,2 g, 0,6 mmol). La mezcla se agitó en un baño de aceite a 65 °C



durante una noche y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (600 ml) y se repartió con agua. La capa de agua se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La disolución de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (5 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se condensó y se secó a alto vacío para proporcionar 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-etil}-morfolina (6,8 g, rendimiento de un 90 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,55 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,54 (m, 4H), 2,65 (t, 2H), 2,43 (m, 4H).

2. 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina se preparó a partir de 5-bromo-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina (ejemplo I (a)) y 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-etil}-morfolina (preparada en la parte 1) siguiendo el procedimiento 3 en forma de un sólido de color blanco.

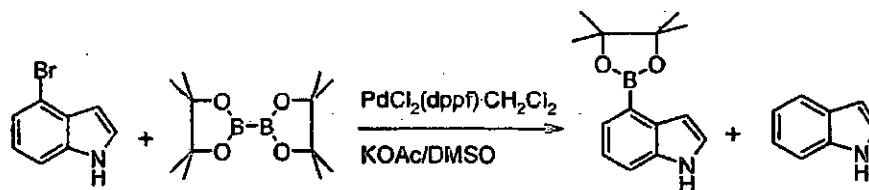
Ejemplo I-3:



1. Se preparó 3-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-etil}-morfolina siguiendo el mismo procedimiento que para la 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-etil}-morfolina en el ejemplo I-2 usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenol con un rendimiento de un 92 % en forma de un sólido de cera de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,28 (t, 1H), 7,22 (dt, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,04 (ddd, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,56 (m, 4H), 2,49 (t, 2H), 2,45 (m, 4H).

2. 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina se preparó a partir de 5-bromo-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina (ejemplo I (a)) y 3-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-etil}-morfolina preparada en la parte 1 siguiendo el procedimiento 3 en forma de un sólido de color amarillo claro.

Ejemplo I-4:



1. A una mezcla de 4-bromoindol (9,80 g, 50 mmol), diborato de pinacol (13,97 g, 55 mmol) y KOAc (14,72 g, 150 mmol) en DMSO (200 ml) se añadió catalizador de paladio $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1,22 g, 1,5 mmol). El sistema se desgasificó, y a continuación se cargó con nitrógeno tres veces. La mezcla se agitó en un baño de aceite a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 22 horas. La CCF mostró la completa desaparición del material de partida 4-bromoindol. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se vertió en agua (1 l). El producto se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos combinados se lavaron mediante salmuera cinco veces para retirar el disolvente DMSO, y a continuación se secaron sobre Na_2SO_4 . Durante la etapa de lavado, el catalizador puede precipitar, lo que se retiró por filtración. La disolución de acetato de etilo se filtró y se condensó. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc-hexano (9: 1). La primera fracción proporcionó el producto secundario indol (1,25 g, rendimiento de un 21 %), R_f 0,55 (EtOAc-hexano 5: 1). La segunda fracción proporcionó 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-1H-indol en forma de un sólido de color blanco (8,01 g, 66 %), R_f 0,46 (EtOAc-hexano 5: 1). RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,03 (s a, 1H, N-H), 7,49 (d, J 7,7 Hz, 1H, H-5), 7,38 (dd, J 0,9 Hz, J 7,0 Hz, 1H, H-7), 7,38 (t, J 2,6 Hz, 1H, H-2), 7,06 (dd, J 7,7 Hz, J 7,0 Hz, 1H, H-6), 6,73 (d a, J 2,2 Hz, 1H, H-3), 1,32 (s, 12H, 4CH₃); EM (m/e): 244 (M+H)⁺.

2. 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(1H-indol-4-il)-piridin-2-ilamina se preparó a partir de 5-bromo-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina (ejemplo I (a)) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-1H-indol siguiendo el procedimiento 3. Se identificó que la primera fracción era 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(1H-indol-4-il)-piridin-2-ilamina.

Ejemplo I-5: Se realizó el mismo experimento que en el ejemplo 4, y la segunda fracción se identificó como 3-[2-cloro-6-(1H-indol-4-il)-benciloxi]-5-(1H-indol-4-il)-piridin-2-ilamina.

Ejemplo I-6: se preparó éster terc-butílico del ácido 2-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-pirrol-1-carboxílico a partir de 5-bromo-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina (ejemplo I (a)) y N-Boc ácido pirrol-2-borónico siguiendo el procedimiento 3.

Ejemplo I-7: A una mezcla de éster terc-butílico del ácido 2-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-pirrol-1-carboxílico (ejemplo 6, 30 mg, 0,069 mmol) en etanol/ agua (2: 1, 10 ml) se añadió carbonato de sodio (100 mg, 0,95 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se purificó sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(1H-pirrol-2-il)-piridin-2-ilamina.

Ejemplos I-8 a I-12: los compuestos de los ejemplos I-8 a I-12 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 3 usando 5-bromo-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina y: ácido 4-fluorofenil-borónico (ejemplo I-8); ácido fenil-borónico (ejemplo I-9); ácido 2-fluorofenil-borónico (ejemplo I-10); ácido 3-fluorofenil-borónico (ejemplo I-11); y 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenilamina (ejemplo I-12).

Ejemplo I-13: A una disolución de 5-(4-amino-fenil)-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina (100 mg, 0,28 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a 0 °C, se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,021 ml, 0,28 mmol) y 4-metilmorfolina (0,16 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se diluyó con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó con una columna de gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (5: 1) para dar N-{4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida.

Ejemplo I-14: A una disolución de 5-(4-amino-fenil)-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina (100 mg, 0,28 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a 0 °C, se añadió piridina (0,035 ml, 1,5 equiv.) y anhídrido acético (0,03 ml, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y el precipitado se filtró para proporcionar N-{4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-acetamida en forma de un sólido de color blanco.

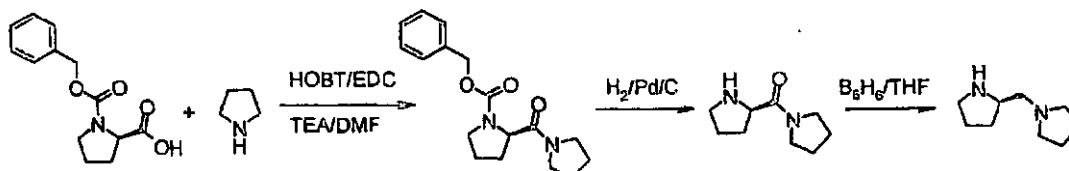
Ejemplos I-15 a I-35: los compuestos de los ejemplos I-15 a I-35 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 3 a partir de 5-bromo-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina y: 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenol (ejemplo I-15); ácido 4-metoxifenil-borónico (ejemplo I-16); ácido 3-aminobenceno-borónico (ejemplo I-17); ácido 4-trifluorometoxibenceno-borónico (ejemplo I-18); ácido 2-hidroxibenceno-borónico (ejemplo I-19); ácido 2-fenoxifenil-borónico (ejemplo I-20); ácido 3,4-difluorofenil-borónico (ejemplo I-21); ácido (3-isopropil)-fenil-borónico (ejemplo I-22); ácido (2-trifluorometilfenil)-borónico (ejemplo I-23); ácido (2-metoxifenil)-borónico (ejemplo I-24); ácido (4-trifluorometilfenil)-borónico (ejemplo I-25); ácido [(2-metilsulfonilamino)-fenil]-borónico (ejemplo I-26); ácido 4-hidroximetilfenil-borónico (ejemplo I-27); ácido 3,4-metilenodioxifenil-borónico (ejemplo I-28); ácido 2-trifluorometoxifenil-borónico (ejemplo I-29); ácido 4-metiltiofeno-2-borónico (ejemplo I-30); ácido 2-

benciloxi-fenil-borónico (ejemplo I-31); ácido 3-metoxifenil-borónico (ejemplo I-32); ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-indolo-2-borónico, y el grupo terc-butoxicarbonilo se retiró usando ácido trifluoroacético al 20 % en diclorometano (ejemplo I-33); ácido (3-fluoro-4-benciloxifenil)-borónico (ejemplo I-34); y ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-benzoico (ejemplo I-35).

Ejemplo I-36: A una disolución de ácido 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico (50 mg, 0,13 mmol), HOBT (21 mg, 0,156 mmol) y EDC (30 mg, 0,156 mmol) en DMF (2 ml) se añadió N,N-dietiletil-enediamina (0,022 ml, 0,156 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, a continuación se diluyó con EtOAc y se repartió con H₂O. Las capas orgánicas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ saturado y se concentraron a sequedad al vacío. El material se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 99: 1 a 95: 5 CH₂Cl₂/ MeOH) para dar 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(2-dietil-amino-etil)-benzamida (45 mg, rendimiento de un 72 %) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplos I-37 e I-38: los compuestos de los ejemplos I-37 e I-38 se prepararon a partir de ácido 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico y N,N-dietil-1,3-propanodiamina (ejemplo I-37) y 1-metil-piperazina (ejemplo I-38), siguiendo el procedimiento 4.

Ejemplo I-39:

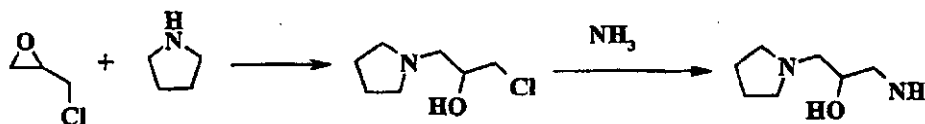


1. Una mezcla de (+)-carbobenciloxi-D-prolina (1,5 g, 6 mmol), EDC (2,3 g, 12 mmol), HOBT (800 mg, 6 mmol), TEA (1,5 ml) y pirrolidina (853 mg, 12 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a ta durante 18 h. La reacción se diluyó con agua y bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano (3 x). El DMC combinado se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar éster bencilico del ácido (R)-2-(pirrolidina-1-carbonil)-pirrolidina-1-carboxílico. El éster bencilico del ácido (R)-2-(pirrolidina-1-carbonil)-pirrolidina-1-carboxílico se hidrogenó usando Pd/C en metanol a temperatura ambiente durante 20 h para proporcionar pirrolidin-1-il-(R)-pirrolidin-2-il-metanona. A una disolución de pirrolidin-1-il-(R)-pirrolidin-2-il-metanona (1,2 g, 7,1 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se añadió B₂H₆ (10 ml, 10 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. La reacción se acidificó con HCl y se concentró. El residuo se basificó a pH 10 con NaOH 2 N y se extrajo con metanol al 5 % en DCM. La capa orgánica se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar 800 mg (73 %) de (R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina.

2. Se preparó {4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona a partir de ácido 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico y (2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina siguiendo el procedimiento 4.

Ejemplos I-40 a I-45: los compuestos de los ejemplos I-40 a I-45 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 4 a partir de ácido 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico y: (2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina (ejemplo I-40); 4-pirrolidin-1-il-piperidina (ejemplo I-41); 4-piperidina etanol (ejemplo I-42); (3S)-(3-dimetil-amino-pirrolidina (ejemplo I-43); (3R)-(3-dimetil-amino-pirrolidina (ejemplo I-44); y (S)-3-ciclopropil-aminometil-piperidina (preparada de acuerdo con los procedimientos para (R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina en el ejemplo I-39) (ejemplo I-45).

Ejemplo I-46:



1. A una disolución de epiclorohidrina (de Aldrich, Milwaukee, 3,91 ml, 50,0 mmol) en EtOH (100 ml) se añadió pirrolidina (4,18 ml, 50,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 55-60 °C durante 20 h, a continuación se sometió a reflujo durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida y 1-cloro-3-pirrolidin-1-il-propan-2-ol en bruto se obtuvo en forma de un aceite (10 g). Este producto oleoso se disolvió en amoníaco 7 M en MeOH (40 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, se añadieron otros 30 ml de amoníaco 7 M en MeOH y la mezcla se agitó a 40 °C durante una noche. La RMN mostró que el material de partida había desaparecido por completo. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en HCl 2 N y a continuación se liofilizó para dar 10,8 g de producto de sal de aceite, que se disolvió en MeOH-H₂O a 0 °C y la resina (AG1-X8, forma de hidróxido) se añadió en porciones con agitación hasta que el pH de la disolución se encuentra por encima de 9,0. Después de la filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida para dar el 1-amino-3-pirrolidin-1-il-propan-2-ol de amina libre en

forma de un aceite de color amarillento (8,6 g). Este producto en bruto se usó para la reacción sin purificación adicional.

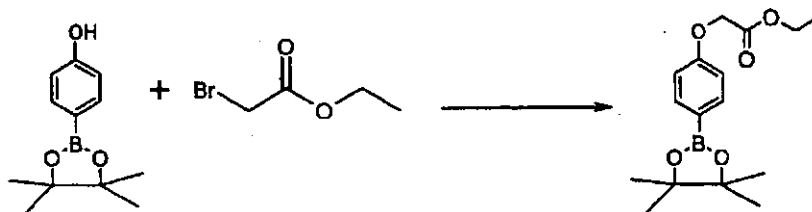
2. 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida se preparó a partir de ácido 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico y 1-amino-3-pirrolidin-1-il-propan-2-ol siguiendo el procedimiento 4.

Ejemplos I-47 a I-52: los compuestos de los ejemplos I-47 a I-52 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 4 a partir de ácido 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico y: 3-fluoro-1-(2S)-pirrolidin-2-ilmetil-piperidina (preparada de acuerdo con los procedimientos para (R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina) (ejemplo I-47); 1-ciclopropil-piperazina (ejemplo I-48); (R)-2-[(ciclopropilmetil-amino)-metil]-pirrolidina (preparada de acuerdo con los procedimientos para (R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina) (primera fracción, ejemplo I-49; segunda fracción, ejemplo I-50); N-(2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propil)-N-metil-amina (preparada de acuerdo con el mismo procedimiento que para el 1-amino-3-pirrolidin-1-il-propan-2-ol (ejemplo I-51); y (2S)-2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil]-pirrolidina (preparada de acuerdo con el procedimiento para (R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina) (ejemplo I-52).

Ejemplo I-53: se preparó ácido 3-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico a partir de 5-bromo-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina y ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-benzoico siguiendo el procedimiento 3.

Ejemplo I-54: se preparó {3-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona a partir de ácido 3-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico y (R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina siguiendo el procedimiento 4.

Ejemplo I-55:



1. A una disolución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3]-dioxolan-2-il)-fenol (10,0 g, 45,5 mmol) y Cs_2CO_3 (23,5 g, 68,25 mmol) en DMF (60 ml) se añadió α -bromoacetato de etilo (11,6 g, 68,25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, a continuación se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y la evaporación, el residuo se secó a alto vacío para proporcionar éster etílico del ácido [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3]-dioxolan-2-il)-fenoxi]-acético (12,52 g, rendimiento de un 90 %) en forma de un aceite.

2. Una mezcla de 5-bromo-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina (ejemplo I (a)) (2,2 g, 6,3 mmol), éster etílico del ácido [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3]-dioxolan-2-il)-fenoxi]-acético (2,9 g, 1,5 equiv.), cloruro de bis-(trifenil-fosfina) paladio (II) (136 mg) y carbonato de sodio (1,93 g, 3,0 equiv.) en etilenglicol dimetil éter (30 ml), DMF (5 ml) y agua (8 ml) se calentó a 90–100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 7 h. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó y se purificó sobre una columna de sílice para proporcionar éster etílico del ácido {4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-acético. Este éster se trató con carbonato de sodio y agua a ta durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó y se purificó sobre una columna de sílice para proporcionar ácido 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-acético.

Ejemplo I-56: se preparó 2-{4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-1-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-etanona a partir de ácido 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-acético y (R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina siguiendo el procedimiento 4.

Ejemplo I-57: se preparó 2-{4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-1-[(2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-etanona a partir de ácido 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-acético y (S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina siguiendo el procedimiento 4.

Ejemplo I-58: se preparó 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina a partir de 5-bromo-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina y ácido indolo-5-borónico siguiendo el procedimiento 3.

Ejemplo I-59: A una disolución de 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina (ejemplo I-58, 200 mg, 0,52 mmol) en ácido acético (4 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml) se añadió 1-metil-4-piperidona (0,32 ml, 2,6 mmol). La disolución se sometió a reflujo durante una noche y se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se condensó. El producto en bruto se purificó

sobre una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano–metanol–triethylamina (95: 5: 0,1) para proporcionar 3–(2,6–dicloro–benciloxi)–5–[3–(1–metil–1,2,3,6–tetrahydro–piridin–4–il)–1H–indol–5–il]–piridin–2–ilamina (103,5 mg, rendimiento de un 41 %) en forma de un sólido cristalino de color naranja.

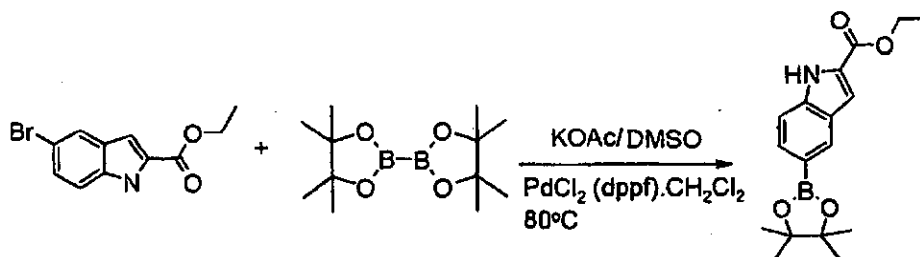
Ejemplo I-60: A una disolución desgasificada de 3–(2,6–dicloro–benciloxi)–5–[3–(1–metil–1,2,3,6–tetrahydro–piridin–4–il)–1H–indol–5–il]–piridin–2–ilamina (ejemplo I-61, 130 mg, 0,27 mmol) en metanol (50 ml) y ácido acético (5 ml) se añadió Pd al 10 %/C (50 mg). La disolución se desgasificó y se cargó con hidrógeno tres veces, y a continuación se agitó bajo globo de hidrógeno durante una noche. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite, se lavó con metanol, y a continuación se condensó. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se condensó. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano–metanol–triethylamina (95: 5: 0,1) para proporcionar 3–(2,6–dicloro–benciloxi)–5–[3–(1–metil–piperidin–4–il)–1H–indol–5–il]–piridin–2–ilamina en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplos I-61–I-68: los compuestos de los ejemplos I-61 a I-68 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 5 a partir de 3–(2,6–dicloro–benciloxi)–5–(1H–indol–5–il)–piridin–2–ilamina y: morfolina (ejemplo I-61); piperidina (ejemplo I-62); pirrolidina (ejemplo I-63); dietilamina (ejemplo I-64); éster terc–butílico del ácido pirrolidin–3–il–carbámico (ejemplo I-65); 2,6–dimetil–morfolina siguiendo el (ejemplo I-66); (R)–pirrolidin–3–il–acetamida (ejemplo I-67); y piperazin–1–il–etanona (ejemplo I-68).

Ejemplo I-69: se preparó 3–(2–cloro–3,6–difluoro–benciloxi)–5–(1H–indol–5–il)–piridin–2–ilamina a partir de 5–bromo–3–(2–cloro–3,6–difluoro–benciloxi)–piridin–2–ilamina y ácido indolo–5–borónico siguiendo el procedimiento 3.

Ejemplos I-70 a I-75: los compuestos de los ejemplos I-70 a I-75 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 5 a partir de 3–(2–cloro–3,6–difluoro–benciloxi)–5–(1H–indol–5–il)–piridin–2–ilamina y: piperazin–1–il–etanona (ejemplo I-70); 2,6–dimetil–morfolina (ejemplo I-71); (3S)–pirrolidin–3–il–acetamida (ejemplo I-72); piperidina (ejemplo I-73); morfolina (ejemplo I-74); y pirrolidina (ejemplo I-75).

Ejemplo I-76:



1. A una disolución agitada de 5–bromo–1H–indolo–2–carboxilato de etilo (5 g, 18,6 mmol) en DMSO (75 ml, 0,25 M), se añadieron 4,4,4', 4'', 5,5,5', 5''–octametil–2,2'–bi–1,3,2–dioxaborolano (11,2 g, 44,3 mmol), acetato de potasio (5,5 g, 56,0 mmol) y [bis–(difenilfosfina)–ferroceno] dicloropalladio II (1,23 mmol). La mezcla se desgasificó y se cargó con nitrógeno tres veces, y a continuación se calentó a 80 °C bajo nitrógeno durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (2 x 100 ml). La mezcla se lavó con agua (1 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄, y se purificó sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1H–indolo–2–carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO–d₆) δ 1,31 (t, 3H), 4,32 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 11,96 (s, 1H); EM m/z 315 (M+1).

2. Éster etílico del ácido 5–[6–amino–5–(2,6–dicloro–benciloxi)–piridin–3–il]–1H–indolo–2–carboxílico se preparó a partir de 5–bromo–3–(2,6–dicloro–benciloxi)–piridin–2–ilamina y éster etílico del ácido 5–(4,4,5,5–tetrametil–[1,3,2]–dioxaborolan–2–il)–1H–indolo–2–carboxílico siguiendo el procedimiento 3.

Ejemplo I-77: A una mezcla de 5–[6–amino–5–[(2,6–diclorobencil)–oxi]–piridin–3–il]–1H–indolo–2–carboxilato de etilo (2,5 g, 5,5 mmol) en metanol: agua (60 ml: 20 ml), se añadió hidróxido de litio (0,65 g, 27,1 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mayor parte del disolvente se evaporó y la mezcla se acidificó y se agitó durante 10 min. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con agua para producir ácido 5–[6–amino–5–[(2,6–diclorobencil)–oxi]–piridin–3–il]–1H–indolo–2–carboxílico en forma de un sólido de color castaño.

Ejemplos I-78 a I-85: los compuestos de los ejemplos I-78 a I-85 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 4 a partir de ácido 5–[6–amino–5–(2,6–dicloro–benciloxi)–piridin–3–il]–1H–indolo–2–carboxílico y: N–metil–piperazina (ejemplo I-78); (3R)–3–dimetil–amino–pirrolidina (ejemplo I-79); (2R)–2–pirrolidin–1–il–metil–pirrolidina (preparada como en el ejemplo I-39) (ejemplo I-80); 2–pirrolidin–1–il–etilamina (ejemplo I-81); 2–morfolin–4–il–etilamina (ejemplo I-82); éster terc–butílico del ácido (S)–pirrolidin–3–il–carbámico (ejemplo I-83), seguido de la desprotección del grupo Boc en ácido trifluoroacético al 20 % en diclorometano (ejemplo I-84); 2–hidroxi–3–pirrolidin–1–il–propilamina (ejemplo I-85).

Ejemplo I-86: se preparó 4-(6-amino-5-benciloxi-piridin-3-il)-fenol a partir de 3-benciloxi-5-bromo-piridin-2-ilamina y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenol siguiendo el procedimiento 3.

Ejemplo I-87: se preparó 3-benciloxi-5-fenil-piridin-2-ilamina a partir de 3-benciloxi-5-bromo-piridin-2-ilamina y ácido fenil-borónico siguiendo el procedimiento 3.

5 **Ejemplo I-88:** se preparó 3-(3-metoxi-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina de acuerdo con el procedimiento 6.

Ejemplos I-89 a I-105: los compuestos de los ejemplos I-89 a I-105 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 6 a partir de: 2-cloro-4-fluoro-bencilbromuro (ejemplo I-80); 2-clorobencilbromuro (ejemplo I-90); 2,5-diclorobencilbromuro (ejemplo I-91); bencilbromuro de 2-cloro-5-trifluorometilo (ejemplo I-92); 2,4-dicloro-5-fluoro-bencilbromuro (ejemplo I-93); bencilbromuro de 2-cloro-3-trifluorometilo (ejemplo I-94); 2-cloro-3,6-difluoro-bencilbromuro (ejemplo I-95); 3,4-dicloro-bencilbromuro (ejemplo I-96); 2-bromometil-benzonitrilo (ejemplo I-97); bencilbromuro de 2-cloro-6-fluoro-3-metilo (ejemplo I-98); 2-bromometil-1,3,4-trifluoro-benceno (ejemplo I-99); 2-bromometil-1,3-difluoro-benceno (ejemplo I-100); 2-bromometil-1,3-difluoro-4-metil-benceno (ejemplo I-101); 2-bromometil-4-cloro-1,3-difluoro-benceno (ejemplo I-102); 2-bromometil-1-cloro-3-fluoro-benceno (ejemplo I-103); 4-bromometil-2-fluoro-1-metoxi-benceno (ejemplo I-104); y 1-bromometil-3-nitrobenceno, seguido de reducción del grupo nitro para dar amino y de la reacción con cloruro de metanosulfonilo (ejemplo I-105).

Ejemplo I-106: se sintetizó 5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(3-nitro-benciloxi)-piridin-2-ilamina de acuerdo con el procedimiento 7.

20 **Ejemplos I-107 a I-110:** los compuestos de los ejemplos I-107 a I-110 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 7 a partir de: 1-bromometil-naftaleno (ejemplo I-107); 2-bromometil-3-cloro-1,4-difluorobenceno (ejemplo I-108); 2-bromo-N-(4-isopropil-fenil)-2-fenil-acetamida (ejemplo I-109); y 3-bromometil-5-cloro-benzo-[b]-tiofeno (ejemplo I-110).

Ejemplo I-111: se sintetizó {4-[6-amino-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona de acuerdo con el procedimiento 8.

25 **Ejemplos I-112 a I-117:** los compuestos de los ejemplos I-112 a I-117 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 8 a partir de: 2-bromometil-1-fluoro-3-trifluorometil-benceno (ejemplo I-112); 2-bromometil-4-fluoro-1-trifluorometil-benceno (ejemplo I-113); 1-(1-bromo-etil)-2-trifluorometil-benceno (ejemplo I-114); 1-bromo-2-bromometil-benceno (ejemplo I-115); 1-bromometil-3-fluoro-2-trifluorometil-benceno (ejemplo I-116); y 2-bromometil-3-cloro-1,4-difluoro-benceno (ejemplo I-117).

30 **Ejemplos I-118 a I-121:** los compuestos de los ejemplos I-118 a I-121 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 3 a partir de 5-bromo-3-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina y: 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3]-dioxolan-2-il)-fenol (ejemplo I-118); 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-etil}-morfolina (ejemplo I-119); 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3]-dioxolan-2-il)-1H-indol (ejemplo I-120); y ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3]-dioxolan-2-il)-benzoico (ejemplo I-121).

35 **Ejemplo I-122:** se preparó {4-[6-amino-5-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona a partir de ácido 4-[6-amino-5-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico y (2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina siguiendo el procedimiento 4.

40 **Ejemplo I-123:** se preparó {4-[6-amino-5-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona a partir de ácido 4-[6-amino-5-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico y (2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina siguiendo el procedimiento 4.

Ejemplo I-124: se preparó éster etílico del ácido {4-[6-amino-5-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-acético a partir de 5-bromo-3-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina y de éster etílico del ácido [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3]-dioxolan-2-il)-fenoxi]-acético siguiendo el procedimiento 3.

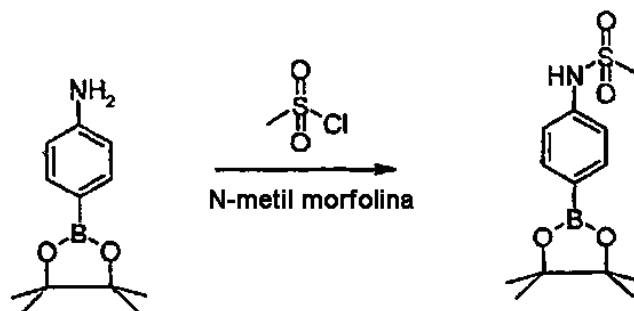
45 **Ejemplo I-125:** éster etílico del ácido {4-[6-amino-5-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-acético (1,0 g, 2,41 mmol) se trató con carbonato de sodio (1,28 g, 12,05 mmol) y agua (10 ml) a 90-100 °C durante una noche. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó y se purificó sobre una columna de sílice para proporcionar ácido 4-[6-amino-5-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-acético.

50 **Ejemplo I-126:** se preparó 2-{4-[6-amino-5-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-1-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-etanona a partir de ácido 4-[6-amino-5-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-acético y (2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina siguiendo el procedimiento 4.

Ejemplo I-127: se preparó 2-{4-[6-amino-5-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-1-[(2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-etanona a partir de ácido 4-[6-amino-5-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-acético y (2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina siguiendo el procedimiento 4.

Ejemplos I-128 a I-134: los compuestos de los ejemplos I-128 a I-134 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 3 a partir de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3]-dioxolan-2-il)-fenol y: 5-bromo-3-(2-cloro-6-fluorobenciloxi)-piridin-2-ilamina (ejemplo I-128); 5-bromo-3-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina (ejemplo I-129); 5-bromo-3-(2,4-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina (ejemplo I-130); 2-(2-amino-5-bromo-piridin-3-iloximetil)-benzonitrilo (ejemplo I-131); 5-bromo-3-(2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-2-ilamina (ejemplo I-132); 5-bromo-3-(2-cloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina (ejemplo I-133); y 5-bromo-3-(4-terc-butil-benciloxi)-piridin-2-ilamina (ejemplo I-134).

Ejemplo I-135:



1. A una disolución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenilamina (5,00 g, 22,8 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) y 4-metilmorfolina (16 ml) a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,1 ml, 28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanosulfonamida en forma de un sólido de color blanco (6,32 g, rendimiento de un 93 %). EM m/z 298 (M+1).

2. Se preparó N-[4-[6-amino-5-(2-ciano-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-metanosulfonamida siguiendo el procedimiento 3 a partir de 2-(2-amino-5-bromo-piridin-3-iloximetil)-benzonitrilo y N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanosulfonamida.

Ejemplo I-136: disolución de NaOH al 10 % (25 ml) se añadió a N-[4-[6-amino-5-(2-ciano-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-metanosulfonamida (ejemplo I-135, 650 mg, 1,65 mmol) en etilenglicol (55 ml). La mezcla se calentó a reflujo y se dejó agitar durante 24 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mayor parte del disolvente se evaporó y la mezcla se acidificó. El sólido precipitado se retiró por filtración para proporcionar ácido 2-[2-amino-5-(4-metanosulfonilamino-fenil)-piridin-3-iloximetil]-benzoico en forma de un sólido de color marrón claro. El filtrado se neutralizó y se extrajo con EtOAc (5 x 20 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir 2-[2-amino-5-(4-metanosulfonilamino-fenil)-piridin-3-iloximetil]-benzamida en forma de un sólido de color blanquecino.

Ejemplo I-137: se preparó ácido 2-[2-amino-5-(4-metanosulfonilamino-fenil)-piridin-3-iloximetil]-benzoico como en el ejemplo I-136.

Ejemplos I-138 a I-140: los compuestos de los ejemplos I-138 a I-140 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 4 a partir de ácido 2-[2-amino-5-(4-metanosulfonilamino-fenil)-piridin-3-iloximetil]-benzoico y: N-metil-piperazina (ejemplo I-138); 2-hidroxietilamina (ejemplo I-139); e isobutilamina (ejemplo I-140).

Ejemplo I-141: 5-bromo-3-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina (ejemplo I (e), 9,00 g, 27,0 mmol), ácido 4-carboxibenceno-borónico (4,41 g, 27,0 mmol), tetraquis (trifenil-fosfina) paladio (0) (0,99 g, 0,9 mmol), carbonato de potasio (13,1 g, 95,0 mmol), dimetilformamida (72 ml) y agua (36 ml) se cargaron en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y agitación magnética. La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó de forma gradual de 81 °C a 98 °C durante un periodo de 4 h. La cromatografía de capa fina (acetato de etilo: hexano: ácido acético 4: 6: 0,5) mostró una traza del material de partida a R_f 0,7, el producto a R_f 0,4 y muchas impurezas pequeñas. La mezcla se enfrió a 45 °C. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con 30 ml de etanol: agua 1: 1 y se descartaron. El filtrado se diluyó con 432 ml de agua y 8 ml de una disolución de hidróxido de potasio 9 N (a pH 12-13), se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío y se lavaron con 5 ml de agua. El filtrado se enfrió en un baño de hielo y se acidificó a pH 7,5 con ácido acético usando un medidor de pH. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con 10 ml de etanol: agua 1: 1 y se secaron al vacío para dar 2,5 g de ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico y un segundo compuesto en forma de un sólido de color pardo en una relación de aproximadamente 1: 1 mediante RMN de ¹H. Este material se descartó. El filtrado se acidificó a pH 6,5 con ácido acético usando un medidor de pH. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con 10 ml de etanol: agua 1: 1 y se secaron al vacío para dar 3,6 g (rendimiento de un 36 %) de ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico en forma de un sólido de color pardo que contiene un 5-10 % de impurezas mediante RMN de ¹H.

Ejemplos I-142 a I-149: los compuestos de los ejemplos I-142 a I-149) se prepararon de acuerdo con el procedimiento 4 a partir de ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico y: (2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina (ejemplo I-142); (2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina (ejemplo I-143); (3S)-3-dimetil-amino-pirrolidina (ejemplo I-144); éster terc-butílico del ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico, seguido de la desprotección del grupo Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano (ejemplo I-145); N-metil-piperazina (ejemplo I-146); 1-piperazin-1-il-etanona (ejemplo I-147); 2-morfolin-4-il-etilamina (ejemplo I-148); 3-morfolin-4-il-propilamina (ejemplo I-149).

Ejemplo I-150: 5-bromo-3-(2-cloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina (4,50 g, 14,3 mmol), ácido 4-carboxibenceno-borónico (2,62 g, 15,8 mmol), tetraquis (trifenil-fosfina) paladio (0) (0,56 g, 0,5 mmol), carbonato de potasio (6,90 g, 50 mmol), dimetilformamida (36 ml), y agua (18 ml) se cargaron en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y agitación magnética. La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó de forma gradual de 82 a 93 °C durante un periodo de 4 h. La cromatografía de capa fina (acetato de etilo: hexano: ácido acético 4: 6: 0,5) mostró el producto a Rf 0,3 y unas pocas impurezas pequeñas. La mezcla se enfrió a 45 °C. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con 10 ml de etanol: agua 1: 1 y se descartaron. El filtrado combinado se diluyó con 216 ml de agua y 4 ml de una disolución de hidróxido de potasio 9 N (a pH 12-13), se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante 30 minutos con 3 g de Celite y 3 g de Norit. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío a través de una capa de Celite y se lavaron con 10 ml de agua. Los sólidos se descartaron. El filtrado combinado se enfrió en un baño de hielo y se acidificó a pH 7 con ácido acético usando un medidor de pH. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con 20 ml de etanol: agua 1: 1 y se secaron al vacío para dar 2,7 g (rendimiento de un 53 %) de ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico.

Ejemplos I-151 a I-159: los compuestos de los ejemplos I-151 a I-159 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 4 a partir de ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico y: (2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina (ejemplo I-151); (2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina (ejemplo I-152); (3S)-3-dimetil-amino-pirrolidina (ejemplo I-153); éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico, seguido de la desprotección del grupo Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano (ejemplo I-154); 4-pirrolidin-1-il-piperidina (ejemplo I-155); N-metil-piperazina (ejemplo I-156); 1-piperazin-1-il-etanona (ejemplo I-157); 2-morfolin-4-il-etilamina (ejemplo I-158); y 3-morfolin-4-il-propilamina (ejemplo I-159).

Ejemplo I-160: 2-(2-amino-5-bromo-piridin-3-iloximetil)-benzonitrilo (9,0 g, 29,6 mmol), ácido 4-carboxi-benceno-borónico (5,4 g, 32,5 mmol), tetraquis (trifenil-fosfina) paladio (0) (1,1 g, 1,0 mmol), carbonato de potasio anhidro (13,8 g, 70,0 mmol), dimetilformamida (72 ml) y agua (36 ml) se cargaron en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y agitación magnética. La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó de forma gradual de 81 a 90 °C durante un periodo de 2 h. La cromatografía de capa fina (acetato de etilo: hexano: ácido acético 4: 6: 0,5) mostró una traza del material de partida a Rf 0,7, producto a Rf 0,4 y una impureza a Rf 0,5. La mezcla, se enfrió a 45 °C. Los sólidos pegajosos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con 30 ml de etanol: agua 1: 1 y se descartaron. El filtrado se diluyó con 432 ml de agua y 8 ml de una disolución de hidróxido de potasio 9 N (a pH 12-13), se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío y se lavaron con 20 ml de agua. Los sólidos se descartaron. El filtrado se enfrió en un baño de hielo se acidificó con ácido acético a pH 7,5 usando un medidor de pH. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con 20 ml de agua y se secaron al vacío para dar 8,5 g (rendimiento de un 83 %) de ácido 4-[6-amino-5-(2-ciano-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico en forma de un sólido de color muy oscuro.

Ejemplos I-161 a I-170: los compuestos de los ejemplos I-161 a I-170 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 4 a partir de ácido 4-[6-amino-5-(2-ciano-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico y: (2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina (ejemplo I-161); (2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina (ejemplo I-162); (3S)-3-dimetil-amino-pirrolidina (ejemplo I-163); éster terc-butílico del ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico, seguido de la desprotección del grupo Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano (ejemplo I-164); 4-pirrolidin-1-il-piperidina (ejemplo I-165); N-metil-piperazina (ejemplo I-166); 1-piperazin-1-il-etanona (ejemplo I-167); 1-metil-piperidin-4-ilamina (ejemplo I-168); 2-morfolin-4-il-etilamina (ejemplo I-169); y 3-morfolin-4-il-propilamina (ejemplo I-170).

Ejemplo I-171: 5-bromo-3-(2,4-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina (6,96 g, 20,0 mmol), ácido 4-carboxi-benceno-borónico (3,98 g, 24,0 mmol), tetraquis (trifenil-fosfina)-paladio (0) (0,74 g, 0,66 mmol), carbonato de potasio (9,7 g, 70 mmol), dimetilformamida (35 ml) y agua (17 ml) se cargaron en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y agitación magnética. La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó de forma gradual de 81 a 95 °C durante un periodo de 9 h. La cromatografía de capa fina (acetato de etilo: hexano: ácido acético 4: 6: 0,5) mostró una traza del material de partida a Rf 0,7, el producto a Rf 0,4 e impurezas a Rf 0,5 y 0,3. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se dejó reposar durante aproximadamente 48 h. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con 30 ml de etanol: agua 1: 1 y se reservaron. El filtrado se diluyó con 210 ml de agua y 8 ml de una disolución de hidróxido de potasio 9 N (a pH 12-13), se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío y se lavaron con 5 ml de agua para dar aproximadamente 1 g de una mezcla del producto y una mancha que pasó con material de partida. Esta mezcla se descartó. El filtrado se enfrió en un baño de hielo y se acidificó a pH 5-6 con aproximadamente 10 ml de ácido acético. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con 10 ml de

etanol: agua 1: 1 y se secaron al vacío para dar 2,9 g (rendimiento de un 37 %) de ácido 4-[6-amino-5-(2,4-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico en forma de un sólido de color pardo.

Ejemplos I-172 a I-181: los compuestos de los ejemplos I-172 a I-181 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 4 a partir de ácido 4-[6-amino-5-(2,4-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico y: (2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina (ejemplo I-172); (2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina (ejemplo I-173); (3S)-3-dimetil-amino-pirrolidina (ejemplo I-174); éster terc-butílico del ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico, seguido de la desprotección del grupo Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano (ejemplo I-175); 4-pirrolidin-1-il-piperidina (ejemplo I-176); N-metil-piperazina (ejemplo I-177); 1-piperazin-1-il-etanona (ejemplo I-178); 1-metil-piperidin-4-ilamina (ejemplo I-179); 2-morfolin-4-il-etilamina (ejemplo I-180); y 3-morfolin-4-il-propilamina (ejemplo I-181).

Ejemplo I-182: 5-bromo-3-(2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-2-ilamina (5,80 g, 16,7 mmol), ácido 4-carboxibenceno-borónico (3,05 g, 18,4 mmol), tetraquis (trifenil-fosfina)-paladio (0) (0,62 g, 0,6 mmol), carbonato de potasio (8,10 g, 58 mmol), dimetilformamida (47 ml) y agua (23 ml) se cargaron en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y agitación magnética. La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó de forma gradual de 81 a 93 °C durante un periodo de 4 h. La cromatografía de capa fina (acetato de etilo: hexano: ácido acético 4: 6: 0,5) mostró el producto a R_f 0,6 y unas pocas impurezas pequeñas. La mezcla se enfrió a 45 °C. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con 10 ml de etanol: agua 1: 1 y se descartaron. El filtrado se diluyó con 300 ml de agua y 4 ml de una disolución de hidróxido de potasio 9 N (a pH 12-13), se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante 30 minutos con 3 g de Celite y 3 g de Norit. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío a través de una capa de Celite y se lavaron con 10 ml de agua. Los sólidos se descartaron. El filtrado se enfrió en un baño de hielo y se acidificó a pH 7,3 con ácido acético usando un medidor de pH. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con 20 ml de etanol: agua 1: 1 y se secaron al vacío para dar 4,5 g (rendimiento de un 69 %) de ácido 4-[6-amino-5-(2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico en forma de un sólido de color pardo.

Ejemplos I-183 a I-192: los compuestos de los ejemplos I-183 a I-192 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 4 a partir de ácido 4-[6-amino-5-(2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico y: (2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina (ejemplo I-183); (2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina (ejemplo I-184); (3S)-3-dimetil-amino-pirrolidina (ejemplo I-185); éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico, seguido de la desprotección del grupo Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano (ejemplo I-186); 4-pirrolidin-1-il-piperidina (ejemplo I-187); N-metil-piperazina (ejemplo I-188); 1-piperazin-1-il-etanona (ejemplo I-189); 1-metil-piperidin-4-ilamina (ejemplo I-190); 2-morfolin-4-il-etilamina (ejemplo I-191); y 3-morfolin-4-il-propilamina (ejemplo I-192).

Ejemplo I-193: 2-(2-amino-5-bromo-piridin-3-iloximetil)-benzonitrilo (9,0 g, 26,8 mmol), ácido 4-carboxibenceno-borónico (4,9 g, 30,0 mmol), tetraquis (trifenil-fosfina)-paladio (0) (1,1 g, 1,0 mmol), carbonato de potasio anhidro (13,1 g, 95 mmol), dimetilformamida (72 ml), y agua (36 ml) se cargaron en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y agitación magnética. La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó de forma gradual de 81 a 96 °C durante un periodo de 2 h. La cromatografía de capa fina (acetato de etilo: hexano: ácido acético 4: 6: 0,5) mostró una traza del material de partida a R_f 0,8, el producto a R_f 0,5 y una impureza a R_f 0,4. La mezcla se enfrió a 45 °C y se filtró para retirar los sólidos. El filtrado se diluyó con 432 ml de agua y 8 ml de una disolución de hidróxido de potasio 9 N (a pH 12-13), se enfrió en un baño de hielo y se añadieron 4 g de Celite y 2 g de Norit. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío a través de 4 g de Celite, se lavaron con 30 ml de etanol: agua 1: 1 y se descartaron. El filtrado se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con ácido acético a pH 7,5 usando un medidor de pH. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con 20 ml de agua y se secaron al vacío para dar 8,1 g (rendimiento de un 80 %) de ácido 4-[6-amino-5-(4-terc-butil-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico en forma de un sólido de color oscuro.

Ejemplos I-194 a I-201: los compuestos de los ejemplos I-194 a I-201 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 4 a partir de ácido 4-[6-amino-5-(4-terc-butil-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico y: (2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina (ejemplo I-194); (2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina (ejemplo I-195); (3S)-3-dimetil-amino-pirrolidina (ejemplo I-196); N-metil-piperazina (ejemplo I-197); 1-piperazin-1-il-etanona (ejemplo I-198); 1-metil-piperidin-4-ilamina (ejemplo I-199); 2-morfolin-4-il-etilamina (ejemplo I-200); y 3-morfolin-4-il-propilamina (ejemplo I-201).

Ejemplo I-202: 5-bromo-3-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina (9,00 g, 27,0 mmol), ácido 4-carboxibenceno-borónico (4,41 g, 27,0 mmol), tetraquis (trifenil-fosfina)-paladio (0) (0,99 g, 0,9 mmol), carbonato de potasio (13,1 g, 95 mmol), dimetilformamida (72 ml), y agua (36 ml) se cargaron en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y agitación magnética. La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó de forma gradual de 81 a 98 °C durante un periodo de 4 h. La cromatografía de capa fina (acetato de etilo: hexano: ácido acético 4: 6: 0,5) mostró una traza del material de partida a R_f 0,7, el producto a R_f 0,4 y unas pocas impurezas pequeñas. La mezcla se enfrió a 45 °C. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con 20 ml de etanol: agua 1: 1 y se descartaron. El filtrado se diluyó con 432 ml de agua y 8 ml de una disolución de hidróxido de potasio 9 N (a pH 12-13), se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío y se lavaron con 5 ml de agua para dar aproximadamente 1 g de una mezcla que se descartó. El filtrado se enfrió en un baño de hielo y se acidificó a pH 6,5 con ácido acético usando un medidor de pH. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con 10 ml

de etanol: agua 1: 1 y se secaron al vacío para dar 3,6 g (rendimiento de un 36 %) de ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico en forma de un sólido de color pardo.

Ejemplos I-203 a I-210: los compuestos de los ejemplos I-203 a I-210 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 4 a partir de ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico y: (2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina (ejemplo I-203); (2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina (ejemplo I-204); (3S)-3-dimetil-amino-pirrolidina (ejemplo I-205); éster terc-butílico del ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico, seguido de la desprotección del grupo Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano (ejemplo I-206); N-metil-piperazina (ejemplo I-207); 1-piperazin-1-il-etanona (ejemplo I-208); 2-morfolin-4-il-etilamina (ejemplo I-209); y 3-morfolin-4-il-propilamina (ejemplo I-210).

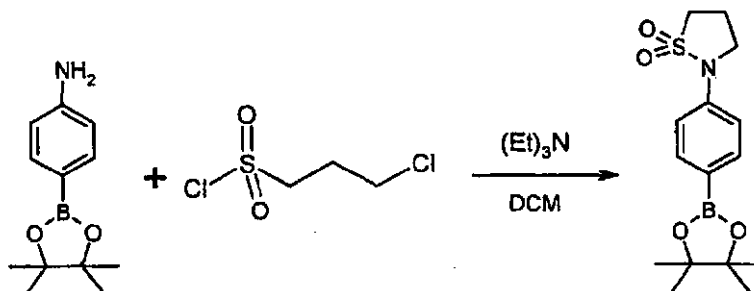
Ejemplo I-211: se preparó éster metílico del ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico siguiendo el procedimiento 3 a partir de 5-bromo-3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina y ácido 4-metoxycarbonil-benceno-borónico en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento de un 55 %. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3,94 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 5,29–5,30 (d, 2H, J, 1,6), 7,06–7,19 (dt, 1H, J, 4,1, 9,0), 7,2–7,26 (m, 1H), 7,37–7,38 (d, 1H, 1,8), 7,58–7,61 (m, 2H), 8,01–8,02 (d, 2H, J, 1,8), 8,08–8,11 (m, 2H).

A una disolución agitada de éster metílico del ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico (2,5 g, 6 mmol) en isopropanol caliente (300 ml) se añadió H_2O (100 ml) que contiene LiOH (0,74 g, 31 mol). La reacción se volvió inmediatamente de color naranja y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y salmuera (50 ml). Las capas orgánicas se eliminaron por separación y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (2 x 25 ml), se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad al vacío para producir ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico (2,4 g, 6 mmol, 99 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Ejemplos I-212 a I-224: los compuestos de los ejemplos I-212 a I-224 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 4 a partir de ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico y: N-metil-piperazina (ejemplo I-212); 4-pirrolidin-1-il-piperidina (ejemplo I-213); éster terc-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico, seguido de la desprotección del grupo Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano (ejemplo I-214); 3,5-dimetil-piperazina (ejemplo I-215); (2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina (ejemplo I-216); (3S)-3-dimetil-amino-pirrolidina (ejemplo I-217); éster terc-butílico del ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico, seguido de la desprotección del grupo Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano (ejemplo I-218); éster terc-butílico del ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico, seguido de la desprotección del grupo Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano (ejemplo I-219); 1-metil-piperidin-4-ilamina (ejemplo I-220); 2-pirrolidin-1-il-etilamina (ejemplo I-221); 3-pirrolidin-1-il-propilamina (ejemplo I-222); 2-morfolin-4-il-etilamina (ejemplo I-223); y 3-morfolin-4-il-propilamina (ejemplo I-224).

Ejemplo I-225: se preparó ácido 3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico usando el mismo procedimiento que para el ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico a partir de 5-bromo-3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina y ácido 3-metoxycarbonil-benceno-borónico.

Ejemplos I-226 a I-239: los compuestos de los ejemplos I-226 a I-239 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 4 a partir de ácido 3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico y: N-metil-piperazina (ejemplo I-226); 4-pirrolidin-1-il-piperidina (ejemplo I-227); éster terc-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico, y a continuación seguido de la desprotección del grupo Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano (ejemplo I-228); 3,5-dimetil-piperazina (ejemplo I-229); (2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina (ejemplo I-230); (3S)-3-dimetil-amino-pirrolidina (ejemplo I-231); éster terc-butílico del ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico, seguido de la desprotección del grupo Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano (ejemplo I-232); éster terc-butílico del ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico, seguido de la desprotección del grupo Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano (ejemplo I-233); 1-metil-piperidin-4-ilamina (ejemplo I-234); 2-pirrolidin-1-il-etilamina (ejemplo I-235); 3-pirrolidin-1-il-propilamina (ejemplo I-236); 2-morfolin-4-il-etilamina (ejemplo I-237); 3-morfolin-4-il-propilamina (ejemplo I-238); y 1-[4-(2-amino-etil)-piperazin-1-il]-etanona (ejemplo I-239).

Ejemplo I-240:

1. 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina (5 g, 22,8 mmol) se disolvió en DCM (100 ml, 0,2 M) y se añadió trietilamina (15 ml, 5,0 equivalentes molares) a la mezcla. La reacción se agitó a 0 °C durante 5 min. Se añadió cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (4,2 g, 23,0 mmol) en porciones. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se llevó a forma gradual a temperatura ambiente, se calentó a reflujo a 70 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó a través de una columna de sílice para proporcionar 1,1-dióxido de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]-isotiazolidina en forma de un sólido de color blanco apagado (5,2 g, rendimiento de un 70 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,62 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,53 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 1,28 (s, 12H).

2. Se preparó 3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-[4-(1,1-dioxo-λ⁶-isotiazolidin-2-il)-fenil]-piridin-2-ilamina siguiendo el procedimiento 3 a partir de 5-bromo-3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina y 1,1-dióxido de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]-isotiazolidina.

Ejemplo I-241: se preparó 3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-[4-(1,1-dioxo-λ⁶-isotiazolidin-2-il)-fenil]-piridin-2-ilamina siguiendo el procedimiento 3 a partir de 5-bromo-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina y 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]-iso-tiazolidina-1,1-dióxido.

Ejemplo I-242: se preparó 5-[4-(1,1-dioxo-λ⁶-isotiazolidin-2-il)-fenil]-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-benciloxi)-piridin-2-ilamina de acuerdo con el procedimiento 8.

Ejemplo I-243: se sintetizó {4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 2-dietil-amino-etanosulfónico de acuerdo con el procedimiento 9.

Ejemplos I-244 a I-266: los compuestos de los ejemplos I-244 a I-266 se prepararon siguiendo el procedimiento 9.

Ejemplos I-267 a I-269: los compuestos de los ejemplos I-267 a I-269 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 3, con purificación por HPLC de fase inversa preparativa eluyendo con un sistema de ácido acetonitrilo-agua-trifluoroacético y se obtuvieron en forma de sales del ácido trifluoroacético, a partir de 5-bromo-3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina y: ácido 2-(dimetil-aminometil)-fenil-borónico (ejemplo I-267); ácido 3-(pirrolidin-1-il)-fenil-borónico (ejemplo I-268) y N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanosulfonamida (ejemplo I-269).

Ejemplo I-270: se preparó ácido 5-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-tiofeno-2-carboxílico siguiendo el procedimiento 3, partiendo de 5-bromo-3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina y ácido 5-carboxitiofeno-2-borónico.

Ejemplos I-271 a I-276: los ejemplos I-271 a I-276 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 4 a partir de ácido 5-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-tiofeno-2-carboxílico y: N-metil-piperazina (ejemplo I-271); (2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina (ejemplo I-272); 1-metil-piperidin-4-il)-amina (ejemplo I-273); 3,5-dimetil-piperazina (ejemplo I-274); 2-pirrolidin-1-il-etilamina (ejemplo I-275); y 4-pirrolidin-1-il-piperidina (ejemplo I-276).

Ejemplo I-277: se preparó ácido 4-[6-amino-5-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico usando el mismo procedimiento que para el ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico a partir de 5-bromo-3-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-2-ilamina y ácido 4-metoxicarbonil-benceno-borónico.

Ejemplos I-278 a I-285: los ejemplos I-278 a I-285 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 4 a partir de ácido 4-[6-amino-5-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico y: 4-pirrolidin-1-il-piperidina (ejemplo I-279); 1-metil-piperidin-4-ilamina (ejemplo I-279); 3,5-dimetil-piperazina (ejemplo I-280); 3-dimetil-amino-pirrolidina (ejemplo I-281); (2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina (ejemplo I-282); 2-morfolin-4-il-etilamina (ejemplo I-283); N-metil-piperazina (ejemplo I-284); y 4-acetil-piperazin-1-il-etilamina (ejemplo I-285).

Ejemplos I-286 a I-289: los compuestos de los ejemplos I-286 a I-289 se prepararon siguiendo el procedimiento 9.

Ejemplo I-290: se preparó ácido 4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-benzoico usando el mismo procedimiento que para el ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico a partir de 5-bromo-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina y ácido 4-metoxycarbonil-benceno-borónico.

Ejemplos I-291 a I-296: los compuestos de los ejemplos I-291 a I-296 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 4 a partir de ácido 4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-benzoico y: (2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina (ejemplo I-291); 1-metil-piperidin-4-ilamina (ejemplo I-292); éster terciario del ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico, seguido de la desprotección del grupo Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano (ejemplo I-293); 4-pirrolidin-1-il-piperidina (ejemplo I-294); N-metil-piperazina (ejemplo I-295); y 3,5-dimetil-piperazina (ejemplo I-296).

Ejemplos I-297 a I-299: los compuestos de los ejemplos I-297 a I-299 se prepararon siguiendo el procedimiento 9.

Ejemplos I-300 a I-661 se prepararon de acuerdo con los procedimientos a los que se hace referencia en las tablas en el presente documento, excepto en lo que se describe de forma específica en los siguientes párrafos. Cuando en las tablas se hace referencia a múltiples procedimientos, separados por "/", los procedimientos indicados se realizaron secuencialmente.

Ejemplo I-311: se preparó ácido 3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-benzoico usando el mismo procedimiento que para el ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico a partir de 5-bromo-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina y ácido 3-metoxycarbonil-benceno-borónico.

Ejemplo I-312: se preparó 3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona siguiendo el procedimiento 4, partiendo de ácido 3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-benzoico y 1-metil-piperidin-4-ilamina.

Ejemplo I-330: se preparó ácido 4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-benzoico usando el mismo procedimiento que para el ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico a partir de 5-bromo-3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina y ácido 4-metoxycarbonil-benceno-borónico.

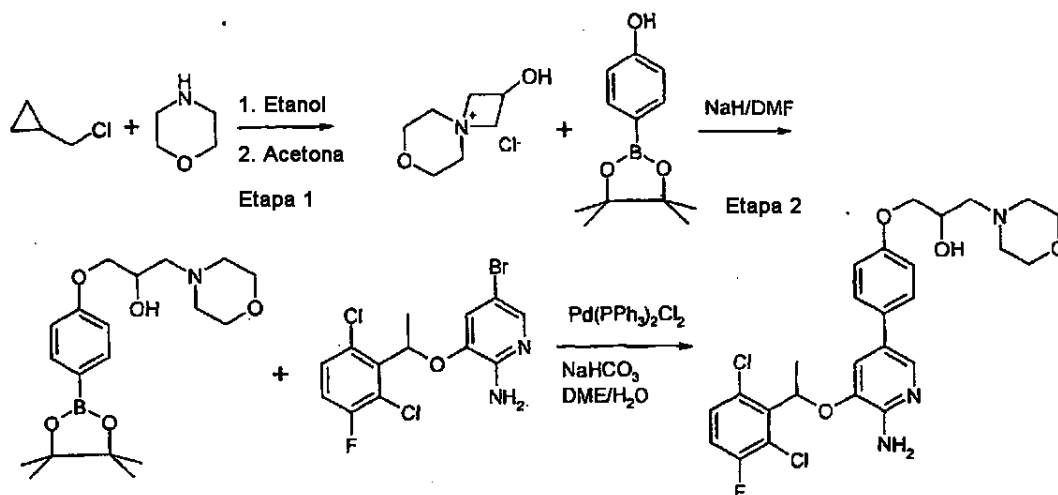
Ejemplo I-331: se preparó 4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida siguiendo el procedimiento 4, partiendo de ácido 4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-benzoico y la amina correspondiente.

Ejemplo I-342: se preparó ácido 3-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-benzoico usando el mismo procedimiento que para el ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico a partir de 5-bromo-3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina y ácido 3-metoxycarbonil-benceno-borónico.

Ejemplo I-343: se preparó (3-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-((3R,5S)-3,5-dimetil)-piperazin-1-il)-metanona siguiendo el procedimiento 4, partiendo de ácido 3-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-benzoico y la amina correspondiente.

Ejemplo I-359:

1. Preparación de 2-hidroxi-7-oxa-4-azonia-espiro-[3.5]-nonano: A una disolución de morfolina (17,4 ml, 0,2 mol, 1,0 equiv.) en etanol (20 ml) se añadió epiclorhidrina (16,1 ml, 1,03 equiv.) a partir del embudo de adición. La reacción se enfrió con un baño de agua enfriada con hielo y se elevó de forma gradual a temperatura ambiente. Después de 24 h, la reacción se concentró a 50 °C hasta que no pudo condensarse más destilado. El aceite resultante se almacenó a temperatura ambiente durante 24-48 h o hasta que se observó una masa significativa de los cristales. La suspensión se diluyó con acetona y se filtró. Los sólidos se secaron a alto vacío. Esto proporcionó 20 g de producto cristalino. Las aguas madre pudieron concentrarse y el proceso de cristalización pudo repetirse con una recuperación aumentada.



2. Preparación de 1-morfolin-4-il-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-propan-2-ol: 4-(4,4,6,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenol (440 mg, 2 mmol) se añadió a una suspensión agitada de NaH (96 mg, 2 equiv.) en DMF (10 ml) a 0 °C. Después de 1 h, se añadió 2-hidroxi-7-oxa-4-azonia-espiro-[3.5]-nonano (714 mg, 2 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en disolución de NH₄Cl saturada y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se condensaron a sequedad. El producto en bruto se purificó con una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 2 % en cloruro de metileno para proporcionar 220 mg de producto en forma de un sólido de color rosa (30 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,915 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,98 (m, 3H), 3,55 (m, 4H), 2,40 (m, 6H), 1,27 (s, 12H). EM (m/e): 364 [M+H]⁺ (100 %).

3. Se preparó 1-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenoxi)-3-morfolin-4-il-propan-2-ol siguiendo el procedimiento 3, partiendo de 5-bromo-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina y 1-morfolin-4-il-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-propan-2-ol.

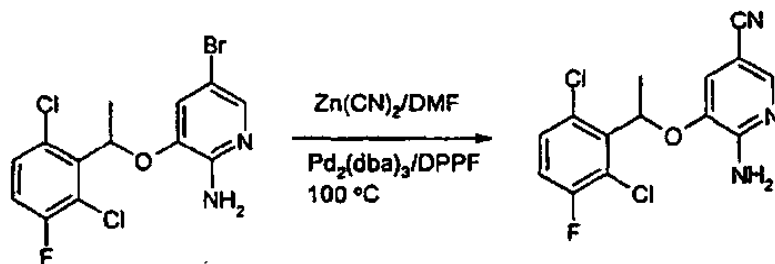
Ejemplo I-371: se preparó 4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-amida del ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento 10.

Ejemplo I-386: se preparó ácido 3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-benzoico usando el mismo procedimiento que para el ácido 4-{6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il}-benzoico a partir de 5-bromo-3-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina y ácido 3-metoxicarbonil-benceno-borónico.

Ejemplo I-387: se preparó (3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona siguiendo el procedimiento 4, partiendo de ácido 3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-benzoico y 3,5-dimetil-piperazina.

Ejemplo 399: se preparó ácido 4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-benzoico usando el mismo procedimiento que para el ácido 4-{6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il}-benzoico a partir de 5-bromo-3-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina y ácido 4-metoxicarbonil-benceno-borónico.

Ejemplo 400: se preparó 4-{6-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida siguiendo el procedimiento 4, partiendo de ácido 4-{6-amino-5-[1-(2,6-diclorofenil)-etoxi]-piridin-3-il}-benzoico y 2-pirrolidin-1-il-etilamina.

Ejemplo I-454:

A una disolución de 5-bromo-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina (5,00 g, 13,15 mmol) en DMF (73 ml) y agua (1 ml) se añadió Zn (CN)₂ (4,50 g, 26,3 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,602 g, 0,65 mmol) y DPPF (0,86 g, 1,55 mmol). La mezcla se desgasificó y se cargó con nitrógeno tres veces, y a continuación se agitó bajo nitrógeno a 100 °C durante 3 h. La disolución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución de sat NH₄Cl-NH₄OH conc.-agua (4: 1: 4), a continuación se secó sobre MgSO₄. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexanos (1: 4) para proporcionar 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-nicotinonitrilo en forma de un sólido de color blanco (4,15 g, rendimiento de un 97 %).

Ejemplo I-455: 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-ciano-fenil)-etoxi]-nicotinonitrilo se obtuvo como un producto secundario a partir de la preparación de 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-nicotinonitrilo.

Ejemplo I-456: se preparó 5-aminometil-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina con la reducción de 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-nicotinonitrilo. A una disolución de borano en THF (1,0 M, 16,8 ml, 16,8 mmol) se añadió 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-nicotinonitrilo (785 mg, 2,41 mmol) en THF anhidro (8 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La disolución de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0 °C durante 5 h, y a continuación se añadió lentamente una disolución de HCl (6 N, 12 ml) seguido de la adición de agua (12 ml) y metanol (80 ml). La mezcla se agitó durante una noche. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se repartió entre diclorometano y disolución de NaOH (1 N). La capa de agua se extrajo tres veces, y los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración, la evaporación y de secar a alto vacío, se obtuvo un producto sólido de color blanco (750 mg, rendimiento de un 94 %).

Ejemplo I-457: se preparó {6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-ilmetil}-amida del ácido (R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carboxílico con el mismo procedimiento que para la Etapa 4 en el procedimiento 11.

Ejemplo I-462: se preparó (S)-1-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-etano-1,2-diol tal como sigue: A una disolución de mezcla de dihidroxilación asimétrica q (2,33 g) en una mezcla 1: 1 de t-BuOH y agua (8 ml de cada uno) enfriada a 0 °C se añadió 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-vinil-piridin-2-ilamina (500 mg, 1,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C hasta el consumo del material de partida. Tres cargas más de mezcla de AD α se añadieron periódicamente para aumentar la velocidad de reacción. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar (S)-1-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-etano-1,2-diol (320 mg, rendimiento de un 53 %).

Ejemplo I-463: se preparó (R)-1-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-etano-1,2-diol con el mismo procedimiento que en el ejemplo I-462 con mezcla de AD α.

Ejemplos II-1 a II-6: los compuestos de los ejemplos II-1 a II-6 se prepararon de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento de Suzuki 3 a partir de 5-bromo-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-pirazin-2-ilamina y: 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenol (ejemplo II-1); 1,1-dióxido de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]-isotiazolidina (ejemplo II-2); 3-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-etil}-morfolina (ejemplo II-3); 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-etil}-morfolina (ejemplo II-4); 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenilamina (ejemplo II-5); y ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-benzoico (ejemplo II-6).

Ejemplo II-7: se preparó {4-[5-amino-6-(2,6-dicloro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona siguiendo el procedimiento de amidación 4 a partir de ácido 4-[5-amino-6-(2,6-dicloro-benciloxi)-pirazin-2-il]-benzoico y (2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina.

Ejemplo II-8: se preparó {4-[5-amino-6-(2,6-dicloro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona siguiendo el procedimiento de amidación 4 a partir de ácido 4-[5-amino-6-(2,6-dicloro-benciloxi)-pirazin-2-il]-benzoico y 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

Ejemplos II-9 a II-32: los compuestos de los ejemplos II-9 a II-32 se prepararon siguiendo el procedimiento de

acoplamiento de Suzuki 3 a partir de 5-bromo-3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-ilamina y los siguientes compuestos preparados de acuerdo con el procedimiento en el ejemplo I-243: [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-morfolin-4-il-etanosulfónico (ejemplo II-9); [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-piperidin-1-il-etanosulfónico (ejemplo II-10); [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanosulfónico (ejemplo II-11); [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-pirrolidin-1-il-etanosulfónico (ejemplo II-12); [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico (ejemplo II-13); [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-[(2S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico (ejemplo II-14); [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-etanosulfónico (ejemplo II-15); [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-dimetil-amino-etanosulfónico (ejemplo II-16); [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-dietil-amino-etanosulfónico (ejemplo II-17); [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etanosulfónico (ejemplo II-18); [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-[4-(2-hidroxi-acetil)-piperazin-1-il]-etanosulfónico (ejemplo II-19); [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-ciclopropilamino-etanosulfónico (ejemplo II-20); [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-[(3R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico (ejemplo II-21); [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanosulfónico (ejemplo II-22); [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etanosulfónico (ejemplo II-23); [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-piperidin-1-il-etanosulfónico (ejemplo II-24); [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-dietil-amino-etanosulfónico (ejemplo II-25); [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-morfolin-4-il-etanosulfónico (ejemplo II-26); [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-pirrolidin-1-il-etanosulfónico (ejemplo II-27); [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-dimetil-amino-etanosulfónico (ejemplo II-28); [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-[4-(2-hidroxi-acetil)-piperazin-1-il]-etanosulfónico (ejemplo II-29); [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-etanosulfónico (ejemplo II-30); [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico (ejemplo II-31); y [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-ciclopropilamino-etanosulfónico (ejemplo II-32).

Ejemplo II-33: se preparó ácido 4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-benzoico siguiendo el procedimiento de acoplamiento de Suzuki 3 a partir de 6-bromo-3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-ilamina y ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-benzoico.

Ejemplo II-34: se preparó {4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona siguiendo el procedimiento de amidación 4 a partir de ácido 4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-benzoico y (2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina.

Ejemplos II-35 a II-46: los compuestos de los ejemplos II-35 a II-46 se prepararon de acuerdo con el procedimiento de amidación 4 a partir de ácido 4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-benzoico y: 2-pirrolidin-1-il-etilamina (ejemplo II-35); éster terc-butílico del ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico, seguido de la desprotección del grupo Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano (ejemplo II-36); 1-[4-(2-amino-etil)-piperazin-1-il]-etanona (ejemplo II-37); 3-pirrolidin-1-il-propilamina (ejemplo II-38); (3S)-3-dimetil-amino-pirrolidina (ejemplo II-39); éster terc-butílico del ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico, seguido de la desprotección del grupo Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano (ejemplo II-40); 3,5-dimetil-piperazina (ejemplo II-41); 4-pirrolidin-1-il-piperidina (ejemplo II-42); 3-morfolin-4-il-propilamina (ejemplo II-43); 1-metil-piperidin-4-ilamina (ejemplo II-44); 2-morfolin-4-il-etilamina (ejemplo II-45); y N-metil-piperazina (ejemplo II-46).

Ejemplo II-47: se preparó ácido 3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-benzoico siguiendo el procedimiento de acoplamiento de Suzuki 3 a partir de 5-bromo-3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-ilamina (ejemplo II (b)) y ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-benzoico (Aldrich, Milwaukee).

Ejemplos II-48 a II-60: los compuestos de los ejemplos II-48 a II-60 se prepararon de acuerdo con el procedimiento de amidación 4 a partir de ácido 3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-benzoico y: N-metil-piperazina (ejemplo II-48); éster terc-butílico del ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico, seguido de la desprotección del grupo Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano (ejemplo II-49); éster terc-butílico del ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico, seguido de la desprotección del grupo Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano (ejemplo II-50); 3,5-dimetil-piperazina (ejemplo II-51); 3-morfolin-4-il-propilamina (ejemplo II-52); 4-pirrolidin-1-il-piperidina (ejemplo II-53); (3S)-3-dimetil-amino-pirrolidina (ejemplo II-54); 2-pirrolidin-1-il-etilamina (ejemplo II-55); 1-metil-piperidin-4-ilamina (ejemplo II-56); (2S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina (ejemplo II-57); 2-morfolin-4-il-etilamina (ejemplo II-58); 2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etilamina (ejemplo II-59); y 3-pirrolidin-1-il-propilamina (ejemplo II-60).

Ejemplo II-61: se preparó 3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-(1H-indol-5-il)-pirazin-2-ilamina a partir de 5-bromo-3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-ilamina y ácido indolo-5-borónico siguiendo el procedimiento 3.

Ejemplos II-62 a II-68: los compuestos de los ejemplos II-62 a II-68 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 5 a partir de 3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-(1H-indol-5-il)-pirazin-2-ilamina y: pirrolidina (ejemplo II-62); dietilamina (ejemplo II-63); 1-piperazin-1-il-etanona (ejemplo II-64); 2,6-dimetil-morfolina (ejemplo II-65); N-(S)-pirrolidin-3-il-acetamida (ejemplo II-66); piperidina (ejemplo II-67); y morfolina (ejemplo II-68).

Ejemplo II-69: se preparó 3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-2-metil-propoxi]-5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-pirazin-2-ilamina siguiendo el procedimiento de acoplamiento de Suzuki 3 a partir de 5-bromo-3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-2-metil-propoxi]-pirazin-2-ilamina y 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-etil}-morfolina.

Ejemplo II-70: 3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-pirazin-2-ilamina, compuesto con ácido trifluoro-acético, se preparó siguiendo el procedimiento de acoplamiento de Suzuki 3 a partir de 5-bromo-3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-2-metil-propoxi]-pirazin-2-ilamina y 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-etil}-morfolina. El producto se purificó con HPLC preparativa C-18 de fase inversa eluyendo con ácido acetonitrilo-agua-trifluoroacético y se obtuvo en forma de sal del ácido trifluoroacético.

Ejemplos II-71 a II-83: los compuestos de los ejemplos II-71 a II-83 se prepararon de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento de Suzuki 3 a partir de 5-bromo-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-ilamina y: 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-etil}-morfolina, seguido de purificación con HPLC preparativa C-18 de fase inversa eluyendo con ácido acetonitrilo-agua-trifluoroacético y se obtuvieron en forma de sal del ácido trifluoroacético (ejemplo II-71); N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-metano-sulfonamida (ejemplo II-72); [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-pirrolidin-1-il-etanosulfónico (preparada como en el ejemplo I-243) (ejemplo II-73); [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanosulfónico (preparada como en el ejemplo I-243) (ejemplo II-74); [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-piperidin-1-il-etanosulfónico (preparada de acuerdo con el procedimiento en el ejemplo I-243) (ejemplo II-75); [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-etanosulfónico (preparada como en el ejemplo I-243) (ejemplo II-76); [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico (preparada como en el ejemplo I-243) (ejemplo II-77); [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-[(2S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico (preparada como en el ejemplo I-243) (ejemplo II-78); [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-dimetil-amino-etanosulfónico (preparada como en el ejemplo I-243) (ejemplo II-79); [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-morfolin-4-il-etanosulfónico (preparada como en el ejemplo I-243) (ejemplo II-80); [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-dietil-amino-etanosulfónico (preparada como en el ejemplo I-243) (ejemplo II-81); [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 2-ciclopropilamino-etanosulfónico (preparada como en el ejemplo I-243); y ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-benzoico (ejemplo II-83).

Ejemplos II-84 a II-88: los compuestos de los ejemplos II-84 a II-88 se prepararon de acuerdo con el procedimiento de amidación 4 a partir de ácido 3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-benzoico y: éster terc-butilico del ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico, seguido de la desprotección del grupo Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano (ejemplo II-84); éster terc-butilico del ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico, seguido de la desprotección del grupo Boc con ácido trifluoroacético en diclorometano (ejemplo II-85); (2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina (ejemplo II-86); 2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etilamina (ejemplo II-87); y (2S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina (ejemplo II-88).

Ejemplos II-89: se preparó ácido 3-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-benzoico siguiendo el procedimiento de acoplamiento de Suzuki 3 a partir de 5-bromo-3-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-pirazin-2-ilamina y ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-benzoico.

Ejemplos II-90: se preparó 3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida siguiendo el procedimiento de amidación 4 a partir de ácido 3-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-benzoico y 1-metil-piperidin-4-ilamina.

Ejemplos II-91: se preparó 3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida siguiendo el procedimiento de amidación 4 a partir de ácido 3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-benzoico y 3-pirrolidin-1-il-propilamina.

Ejemplos II-92: se preparó 3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona siguiendo el procedimiento de amidación 4 a partir de ácido 3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-benzoico y 4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-ilamina.

Ejemplos II-93: se preparó ácido 4-{5-amino-6-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-pirazin-2-il}-benzoico siguiendo el procedimiento de acoplamiento de Suzuki 3 a partir de 5-bromo-3-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-pirazin-2-ilamina y ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-benzoico.

Ejemplos II-94: se preparó 4-{5-amino-6-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-pirazin-2-il}-N-(2-morfolin-4-il-

etil)-benzamida siguiendo el procedimiento de amidación 4 a partir de ácido 4-[5-amino-6-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-pirazin-2-il]-benzoico y 2-morfolin-4-il-etilamina.

Ejemplos II-95: se preparó 4-[5-amino-6-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-pirazin-2-il]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida siguiendo el procedimiento de amidación 4 a partir de ácido 4-[5-amino-6-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-pirazin-2-il]-benzoico y 1-metil-piperidin-4-ilamina.

Ejemplos II-96 a II-211 se prepararon de acuerdo con los procedimientos a los que se hace referencia en las tablas en el presente documento, excepto en lo que se describe de forma específica en los siguientes párrafos.

Ejemplo II-108: se preparó ácido 4-[5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-benzoico usando el mismo procedimiento que para el ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico a partir de 5-bromo-3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-ilamina y ácido 4-metoxycarbonil-benceno-borónico.

Ejemplo II-109: se preparó 4-[5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida siguiendo el procedimiento 4, partiendo de ácido 4-[5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-benzoico y 3-pirrolidin-1-il-propilamina.

Ejemplo II-121: ácido 3-[5-amino-6-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-pirazin-2-il]-benzoico usando los mismos procedimientos un ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico a partir de 5-bromo-3-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-pirazin-2-ilamina y ácido 3-metoxycarbonil-benceno-borónico.

Ejemplo II-122: se preparó {3-[5-amino-6-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona siguiendo el procedimiento 4, partiendo de ácido 3-[5-amino-6-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-pirazin-2-il]-benzoico y 4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-ilamina.

Ejemplo II-145: se preparó ácido 4-[5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-benzoico usando el mismo procedimiento que para el ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico a partir de 5-bromo-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-ilamina y ácido 4-metoxycarbonil-benceno-borónico.

Ejemplo II-148: se preparó 4-[5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-N-((R)-2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida siguiendo el procedimiento 4, partiendo de ácido 4-[5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-benzoico y (R)-2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propilamina.

Ejemplo II-156: se preparó ácido 4-[5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-benzoico usando el mismo procedimiento que para el ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico a partir de 5-bromo-3-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-ilamina y ácido 4-metoxycarbonil-benceno-borónico.

Ejemplo II-157: se preparó (4-[5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona siguiendo el procedimiento 4, partiendo de ácido 4-[5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-benzoico y 4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-ilamina.

Ejemplo II-168: se preparó ácido 3-[5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-benzoico usando el mismo procedimiento que para el ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico a partir de 5-bromo-3-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-ilamina y ácido 3-metoxycarbonil-benceno-borónico.

Ejemplo II-169: se preparó 3-[5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida siguiendo el procedimiento 4, partiendo de ácido 3-[5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il]-benzoico y 1-metil-piperidin-4-ilamina.

Ejemplo II-193: se preparó ácido 5-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico siguiendo el procedimiento 3, partiendo de 5-bromo-3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-ilamina y ácido 5-carboxitiofeno-2-borónico.

Ejemplo II-194: se preparó {5-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-tiofen-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona siguiendo el procedimiento 4, partiendo de ácido 5-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico y 4-metil-piperazin-1-ilamina.

Ejemplos L-1 a L-176 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 40. En la Tabla 5, los compuestos están agrupados en secciones, teniendo cada sección una designación alfabética. Los números de ejemplo se asignan de izquierda a derecha por filas. Por ejemplo, en la sección A, los compuestos en la fila de arriba, de izquierda a derecha, son los ejemplos L-1 a L-4, y los compuestos en la segunda fila son, de izquierda a derecha, los ejemplos L-5-L-8. El % de inhibición es el porcentaje de inhibición de c-MET a 50 nM.

Ejemplos L-177 a L-352 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 41. En la Tabla 6, los compuestos están agrupados en secciones, teniendo cada sección una designación alfabética. Los números de ejemplo se asignan de izquierda a derecha por filas. El % de inhibición es el porcentaje de inhibición de c-MET a 1 μ M.

Los ejemplos L-353 a L-548 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 42. En la Tabla 7, los compuestos están agrupados en secciones, teniendo cada sección una designación alfabética. Los números de ejemplo se asignan de izquierda a derecha por filas. El % de inhibición es el porcentaje de inhibición de c-MET a 1 μ M.

Los ejemplos L-549 a L-636 se prepararon de acuerdo con el procedimiento 43. En la Tabla 8, los compuestos están agrupados en secciones, teniendo cada sección una designación alfabética. Los números de ejemplo se asignan de izquierda a derecha por filas. El % de inhibición es el porcentaje de inhibición de c-MET a 1 μ M.

Ejemplos biológicos

Se apreciará que, en cualquier serie determinada de compuestos, se observa un intervalo de actividades biológicas. En sus aspectos actualmente preferidos, la presente invención se refiere a compuestos nuevos capaces de modular, regular y/o inhibir la actividad de una proteína quinasa. Los siguientes ensayos se pueden emplear para seleccionar aquellos compuestos que demuestren el grado óptimo de la actividad deseada.

Procedimientos de ensayo

Los siguientes ensayos *in vitro* se pueden utilizar para determinar el nivel de actividad y el efecto de los diferentes compuestos de la presente invención sobre una o más de las PK. Se pueden diseñar ensayos similares en la misma línea para cualquier PK utilizando técnicas bien conocidas en la materia. Se proporciona una referencia bibliográfica (Technikova-Dobrova Z, Sardanelli AM, Papa S FEBS Lett. 1991 Nov 4; 292: 69-72).

El procedimiento general es como sigue: los compuestos y los reactivos del ensayo de la quinasa se introducen en los pocillos de ensayo. El ensayo se inicia por adición de la enzima quinasa. Los inhibidores de la enzima reducen la actividad medida de la enzima.

En ensayos espectrofotométricos acoplados continuos, la producción de ADP dependiente del tiempo por la quinasa se determina por análisis de la tasa del consumo de NADH por medición del descenso de absorbancia a 340 nm. Según la PK produce ADP, se reconvierte en ATP por reacción con el fosfoenol piruvato y la piruvato quinasa. También se produce piruvato en esta reacción. El piruvato posteriormente se convierte en lactato por reacción con la lactato deshidrogenasa, que simultáneamente convierte el NADH en NAD. El NADH tiene una absorbancia medible a 340 nm mientras que el NAD no.

El protocolo preferido actualmente para realizar los experimentos de espectrofotometría continua acoplada para PK específicas se proporciona a continuación. Sin embargo, la adaptación de este protocolo para determinar la actividad de los compuestos contra otras RTK, así como para CTK y STK, está dentro del alcance del conocimiento de los expertos en la materia.

Ensayo espectrofotométrico acoplado continuo de HGFR

Este ensayo analiza la actividad tirosín quinasa de la HGFR sobre el péptido sustrato Met-2, un péptido derivado del bucle de activación de la HGFR.

Materiales y Reactivos:

1. Enzima HGFR de Upstate (Met, activa) N° Cat 14-526
2. Péptido Met-2 (bucle de activación de HGFR) Ac-ARDMYDKEYYSVHNK (PM = 1960). Disolver en HEPES 200 mM, a pH 7,5 a una concentración de 10 mM de solución madre.
3. PEP (fosfoenolpiruvato) 1 M en HEPES 200 mM, pH 7,5
4. NADH (Dinucleótido de Adenina B-Nicotinamida, Forma reducida) 100 mM en HEPES 200 mM, pH 7,5
5. $MgCl_2$ (Cloruro magnésico) 4 M en ddH₂O
6. DTT (Ditiotreitol) 1 M en HEPES 200 mM, pH 7,5
7. 15 Unidades/ml de LDH (Lactato deshidrogenasa)
8. 15 Unidades/ml de PK (Piruvato quinasa)
9. ClNa 5 M disuelto en ddH₂O
10. Solución Tween-20 al 10 % (Calidad proteica)
11. Tampón HEPES 1 M: Sal sódica del (ácido-N-[2-Hidroxetil]piperazina-N-[2-etanosulfónico]). Disolver en ddH₂O, ajustar el pH a 7,5, llevar a un volumen de 1 l. Filtrar a 0,1 μ m.
12. Agua de calidad de HPLC; Burdick y Jackson N° 365-4, 1x4 litros (o equivalente)
13. DMSO al 100 % (SIGMA)
14. Placas negras Half Area de fondo plano transparente Costar N° 3880, para determinación de K_i y % de inhibición.
15. Placas de polipropileno con 96 pocillos Costar N° 3359, de fondo redondo para disoluciones seriadas.
16. Placas UV con fondo plano transparentes para % de inhibición Costar N° 3635
17. Beckman DU-650 con soportes microcelulares
18. Cubetas microcelulares de 4 posiciones Beckman

Procedimiento:

Preparación del Tampón de dilución (DB) para la Enzima (para preparar 30 ml)

1. La concentración de DB final es DTT 2 mM, NaCl₂ 25 mM, MgCl₂ 5 mM, 0,01 % de Tween-20, y tampón HEPES 50 mM, a pH 7,5
2. Preparar HEPES 50 mM añadiendo 1,5 ml de HEPES 1 mM en 28,1 ml de ddH₂O. Añadir el resto de los reactivos. En un vial cónico de 50 ml, añadir 60 µl de DTT 1M, 150 µl de NaCl₂ 5 M, 150 µl de MgCl₂ 1 M, y 30 µl de Tween-20 al 10 % para dar un volumen total de 30 ml.
3. Agitar con vórtice durante 5–10 segundos
4. Dividir DB en alícuotas de 1 ml/tubo y etiquetar los tubos con "DB HGFR"
5. Nota: Se puede preparar y almacenar con antelación.
6. Congelar las alícuotas que no se usen en tubos de microcentrífuga en congelador a –20 °C

Preparación de los Compuestos

1. Para la placa de dilución del compuesto, añadir 4 µl de solución madre 10 mM en la columna 1 de la placa, y llevar a un volumen de 100 µl con DMSO al 100 %.
2. Establecer el procedimiento de dilución Precisión 2000. Una concentración final de 200 µM del compuesto en DMSO al 50 %, HEPES 100 mM (en series de dilución 1:2)

Preparación del tampón de acoplamiento enzimático:

1. Concentración Final en el ensayo

Reactivo	(Concentración de solución madre)	Conc. Final en el ensayo
a.	PEP (1 M)	1 mM
b.	NADH (100 mM)	300 µM
c.	MgCl ₂ (4 M)	20 mM
d.	DTT (1 M)	2 mM
e.	ATP (500 mM)	300 µM
f.	HEPES 200 mM (pH 7,5)	100 mM
g.	Piruvato quinasa (PK)	15 unidades/ml
h.	Lactato deshidrogenasa (LDH)	15 unidades/ml
i.	Péptido Met-2 (10 mM)	0,500 mM
j.	HGFR	50 nM

2. Para un tampón de reacción de 10 ml, añadir 10 µl de PEP 1 M, 33 µl de NADH 100 mM, 50 µl de MgCl₂ 4 M, 20 µl de DTT 1M, 6 µl de ATP 500 mM, y 500 µl de péptido Met-2 10 mM en tampón HEPES 100 mM a pH 7,5 y agitar con vórtice/mezclar.
3. Añadir las enzimas de acoplamiento, LDH y PK, en la mezcla de reacción. Mezclar por inversión cuidadosa.

Procesamiento de las muestras

1. Ajustes del espectrofotómetro:

- | | | | |
|----|------|--------------------------------------|--------|
| 25 | i. | Longitud de onda de absorbancia (λ): | 340 nm |
| | ii. | Tiempo de incubación: | 10 min |
| | iii. | Tiempo de proceso: | 10 min |
| | iv. | Temperatura: | 37 °C |

2. Añadir 85 µl de la mezcla CE de reacción en cada pocillo de la placa de ensayo.
3. Añadir 5 µl del compuesto diluido en un pocillo de la placa de ensayo.
4. Añadir 5 µl de DMSO al 50 % para el control negativo en la última columna de la placa de ensayo.
5. Mezclar con una pipeta multicanal o un agitador orbital
6. Preincubar durante 10 minutos a 37 °C.
7. Añadir 10 µl de HGFR 500 nM en cada pocillo de la placa de ensayo; la concentración final de HGFR es de 50 nM en un volumen total final de 100 µl.
8. Medir la actividad durante 10 minutos a A=340 nm y 37 °C.

Pueden usarse los siguientes ensayos *in vitro* para determinar el nivel de actividad y el efecto de los diferentes compuestos de la presente invención sobre una o más de las PK. Se pueden diseñar ensayos similares en la misma línea para cualquier PK utilizando técnicas bien conocidas en la materia.

- Varios de los ensayos descritos en el presente documento se llevan a cabo en un formato ELISA (ensayo sándwich por inmovinabsorción ligado a enzimas) (Voller, y col., 1980, "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay", Manual of Clinical Immunology, 2ª ed., Rose y Friedman, Am. Soc. Of Microbiology, Washington, D.C., pp. 359–371). El procedimiento general es el siguiente: un compuesto se introduce en células que expresan la quinasa de ensayo,

tanto natural como recombinantemente, durante un periodo de tiempo determinado, tras el que, si la quinasa de ensayo es un receptor, se añade un ligando conocido que active al receptor. Las células se lisan y el lisado se transfiere a los pocillos de una placa de ELISA previamente revestida con un anticuerpo específico que reconozca el sustrato de la reacción enzimática de fosforilación. Los componentes no sustrato del lisado celular se retiran por lavado y se detecta la cantidad de fosforilación sobre el sustrato con un anticuerpo que reconoce específicamente la fosfotirosina comparada con las células control que no se pusieron en contacto con el compuesto de ensayo.

Los protocolos preferidos actualmente para realizar los experimentos ELISA para PK específicas se proporcionan a continuación. Sin embargo, la adaptación de estos protocolos para determinar la actividad de los compuestos contra otras RTK, así como para CTK y STK, están en el alcance del conocimiento de los expertos en la técnica.

Otros ensayos descritos en el presente documento miden la cantidad de ADN producido en respuesta a la activación de la quinasa de ensayo, lo que es una medida general de la respuesta proliferativa. El procedimiento general para este ensayo es el siguiente: un compuesto se introduce en las células que expresan la quinasa de ensayo, tanto natural como recombinantemente, durante un periodo seleccionado de tiempo tras el que, si la quinasa de ensayo es un receptor, se le añade un ligando conocido que active el receptor. Tras una incubación de al menos una noche, se añade un reactivo marcador de ADN tal como la 5-bromodesoxiuridina (BrdU) o H^3 -timidina. La cantidad de ADN marcado se detecta por un anticuerpo anti-BrdU o por medición de la radiactividad y se compara con células control que no entraron en contacto con un compuesto de ensayo.

Ensayo de transfosforilación por met

Este ensayo se utiliza para medir los niveles de fosfotirosina en un sustrato de poli(ácido glutámico:tirosina, 4:1) como un medio para identificar los agonistas/antagonistas de la transfosforilación por met del sustrato. Materiales y reactivos:

1. Placas de ELISA de 96 pocillos Corning, Coming N° de Catálogo 25805-96.
2. Poli(Glu-Tyr), 4:1, Sigma. N° Cat: P 0275.
3. PBS, Gibco N° de Catálogo 450-1300EB
4. HEPES 50 mM
5. Tampón bloqueante: Disolver 25 g de seroalbúmina bovina, Sigma N° Cat. A-7888, en 500 ml de PBS, filtrar a través de un filtro de 4 μ m.
6. Proteína de fusión GST purificada que contiene el dominio quinasa Met, SUGEN, Inc.
7. Tampón TBST
8. DMSO al 10 % acuoso (MilliQue H_2O)
9. Adenosina-5'-trifosfato acuosa (dH_2O) 10 mM, Sigma N° Cat. A-5394.
10. Tampón de dilución de la quinasa 2x: para 200 ml, mezclar 10 ml de HEPES 1M a pH 7,5 con 0,4 ml de BSA/PBS al 5 %, 0,2 ml de ortovanadato sódico 0,1 M y 1 ml de cloruro sódico 5 M en 88,4 ml de dH_2O .
11. Mezcla de reacción ATP 4x: para 10 ml, mezclar 0,4 ml de cloruro manganésico 1 M y 0,02 ml de ATP 0,1 M en 9,56 ml de dH_2O .
12. Mezcla de controles negativos 4x: para 10 ml, mezclar 0,4 ml de cloruro manganésico 1 M en 9,6 ml de dH_2O .
13. Placas de polipropileno de 96 pocillos con el fondo en V NUNC, Applied Scientific N° de Catálogo S-72092
14. EDTA 500 mM.
15. Tampón de dilución de anticuerpos: para 100 ml, mezclar 10 ml de BSA/PBS al 5 %, 0,5 ml de Carnation® Instant Milk al 5 % en PBS y 0,1 ml de ortovanadato sódico 0,1 M en 88,4 ml de TBST.
16. Anticuerpo policlonal de conejo antifosfotirosina, SUGEN, Inc.
17. Anticuerpo de cabra anti-conejo conjugado con peroxidasa de rábano rústico, Biosource, Inc.
18. Solución ABTS: para 1 l, mezclar 19,21 g de ácido cítrico, 35,49 g de Na_2HPO_4 y 500 mg de ABTS con suficiente dH_2O para hacer 1 l.
19. ABTS/ H_2O_2 : mezclar 15 ml de solución ABTS con 2 μ l de H_2O_2 cinco minutos antes de su uso.
20. HCl 0,2 M

Procedimiento:

1. Revestir las placas ELISA con 2 μ g de poli(Glu-Tyr) en 100 ml de PBS, mantener una noche a 4 °C.
2. Bloquear la placa con 150 μ l de BSA/PBS al 5 % durante 60 min.
3. Lavar la placa dos veces con PBS y luego una vez con tampón HEPES 50 mM a pH 7,4.
4. Añadir 50 μ l de la quinasa diluida a todos los pocillos. (La quinasa purificada se diluye con Tampón de Dilución de Quinasa. La concentración final debería ser de 10 ng/pocillo.)
5. Añadir a las placas 25 μ l del compuesto de ensayo (en 4 % de DMSO) o DMSO solo (4 % en dH_2O) para los controles.
6. Incubar la mezcla compuesto/quinasa durante 15 minutos.
7. Añadir 25 μ l de $MnCl_2$ 40 mM a los pocillos de control negativo.
8. Añadir 25 μ l de la mezcla ATP/ $MnCl_2$ a todos los demás pocillos (excepto los controles negativos). Incubar durante 5 min.

9. Añadir 25 µl de EDTA 500 mM para parar la reacción.
10. Lavar la placa 3 veces con TBST.
11. Añadir 100 µl de anticuerpo policlonal de conejo anti-Ptyr diluido 1:10.000 en Tampón de Dilución de Anticuerpo a cada pocillo. Incubar, agitando, a temperatura ambiente durante una hora.
12. Lavar la placa 3 veces con TBST.
13. Diluir el anticuerpo anti-conejo conjugado HRP Biosource 1:6.000 en el tampón de dilución de anticuerpo. Añadir 100 µl por pocillo e incubar a temperatura ambiente, agitando, durante una hora.
14. Lavar la placa 1 vez con PBS.
15. Añadir 100 µl de solución ABTS/H₂O₂ a cada pocillo.
16. Si fuera necesario, parar el desarrollo de la reacción con la adición de 100 µl de HCl 0,2 M por pocillo.
17. Leer la placa con el lector de ELISA Dynatech MR7000 con el filtro de ensayo a 410 nm y el filtro de referencia a 630 nm.

Ensayos de incorporación de BrdU

Los siguientes ensayos utilizan células de ingeniería genética para expresar un receptor seleccionado y luego evaluar el efecto de un compuesto de interés sobre la actividad de síntesis de ADN inducida por ligandos por la determinación de la incorporación de BrdU al ADN.

Los siguientes materiales, reactivos y procedimientos son generales para cada uno de los siguientes ensayos de incorporación de BrdU. Se apuntan las variaciones en ensayos específicos.

Materiales y Reactivos generales

1. El ligando apropiado.
2. Las células de ingeniería apropiadas.
3. Reactivo marcador de BrdU: 10 mM, en PBS, pH 7,4 (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN).
4. FixDenat: solución de fijación (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN).
5. Anti-BrdU-POD: anticuerpo monoclonal de ratón conjugado con peroxidasa (Chemicon, Temecula, CA).
6. Solución Sustrato TMB: tetrametilbencidina (TMB, listo para su uso, Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN).
7. Solución de lavado PBS: PBS 1x, pH 7,4.
8. Albúmina Bovina (BSA), fracción V en polvo (Sigma Chemical Co., EE. UU.).

Procedimiento General:

1. Las células se siembran en una placa de 96 pocillos con una densidad de 8000 células/pocillo en CS al 10 %, Gin 2 mM en DMEM. Las células se incuban una noche a 37 °C en CO₂ al 5 %.
2. Tras 24 horas, las células se lavan con PBS, y después se las priva de suero en un medio libre de suero (0 %CS DMEM con 0,1 % de BSA) durante 24 horas.
3. El día 3, se añaden a las células el ligando apropiado y el compuesto de ensayo simultáneamente. Los pocillos de control negativo reciben DMEM libre de suero, con solo un 0,1 % de BSA; las células controles positivos reciben el ligando pero no el compuesto de ensayo. Los compuestos de ensayo se preparan en DMEM libre de suero con ligando en una placa de 96 pocillos, y se diluyen en serie para 7 concentraciones de ensayo.
4. Tras 18 horas de activación con el ligando, se añade el reactivo de marcado de BrdU (1:100 en DMEM, BSA al 0,1 %) y las células se incuban con BrdU (a una concentración final de 10 µM) durante 1,5 horas.
5. Tras la incubación con el reactivo de marcado, el medio se retira por decantado y golpeando ligeramente la placa invertida sobre un papel secante. Se añade la solución FixDenat (50 µl/pocillo) y las placas se incuban a temperatura ambiente durante 45 minutos en un agitador de placas.
6. La solución FixDenat se retira por decantado y golpeando ligeramente la placa invertida sobre un papel secante. Se añade leche (5 % de leche deshidratada en PBS, 200 µl/pocillo) como solución bloqueante y la placa se incuba 30 minutos a temperatura ambiente en un agitador de placas.
7. La solución bloqueante se retira por decantado y los pocillos se lavan una vez con PBS. Se añade la solución anti-BrdU-POD (dilución 1:200 en PBS, BSA al 1 %, 50 µl/pocillo) y la placa se incuba durante 90 minutos a temperatura ambiente en un agitador de placas.
8. El conjugado de anticuerpo se retira por decantado y aclarado de los pocillos 5 veces con PBS, y la placa se seca invirtiéndola y golpeándola ligeramente sobre un papel secante.
9. Se añade la solución de sustrato TMB (100 µl/pocillo) y se incuba durante 20 minutos a temperatura ambiente en un agitador de placas hasta que el desarrollo del color es suficiente para la detección fotométrica.
10. La absorbancia de las muestras se mide a 410 nm (en modo "longitud de onda dual" con un filtro de lectura a 490 nm, como longitud de onda de referencia) en un lector de placas ELISA Dynatech.

Ensayo de Incorporación de BrdU inducida por HGFMateriales y Reactivos:

1. HGF recombinante humana (Nº Cat. 249–HG, R&D Systems, Inc. EE. UU.).
2. Células BxPC–3 (ATCC CRL–1687)

5 Materiales Restantes y Reactivos, como anteriormente.

Procedimiento:

1. Las células se siembran en una placa de 96 pocillos a 9.000 células/pocillo en RPMI FBS al 10 %. Las células se incuban una noche a 37 °C en CO₂ al 5 %.
- 10 2. Tras 24 horas, las células se lavan con PBS, y luego se privan de suero en 100 µl de medio libre de suero (RPMI con un 0,1 % de BSA) durante 24 horas.
3. El día 3, se añaden a las células 25 µl que contienen el ligando (preparado a 1 µg/ml en RPMI con un 0,1 % de BSA; con una concentración final de HGF de 200 ng/ml) y los compuestos de ensayo. Los pocillos de control negativos reciben 25 µl de RPMI libre de suero con solamente un 0,1 % de BSA; las células del control positivo reciben el ligando (HGF) pero no el compuesto de ensayo. Los compuestos de ensayo se preparan a 5 veces su concentración final en RPMI libre de suero con el ligando en una placa de 96 pocillos, y se diluyen en serie para dar 7 concentraciones de ensayo. Típicamente, la concentración final más alta de los compuestos de ensayo es 100 µM, y se utilizan diluciones 1:3 (es decir, el intervalo de concentraciones finales es de 0,137–100 µM).
- 15 4. Tras 18 horas de activación con el ligando, se añaden 12,5 µl del reactivo de marcado de BrdU diluido (1:100 en RPMI, con 0,1 % de BSA) a cada pocillo y las células se incuban con BrdU (a una concentración final de 10 µM) durante 1 hora.
- 20 5. Igual que el procedimiento general.
6. Igual que el procedimiento general.
7. Las soluciones bloqueantes se retiran por decantado y los pocillos se lavan una vez con PBS. Se añade la solución Anti–BrdU–POD (dilución 1:100 en PBS, con un 1 % de BSA) (100 µl/pocillo) y la placa se incuba durante 90 minutos a temperatura ambiente en un agitador de placas.
- 25 8. Igual que el procedimiento general.
9. Igual que el procedimiento general.
10. Igual que el procedimiento general.

Modelos Animales In Vivo30 Modelos animales de xenoinjertos

La capacidad de los tumores humanos para crecer como xenoinjertos en los ratones atímicos (por ejemplo, Balb/c, nu/nu) proporciona un modelo útil *in vivo* para el estudio de la respuesta biológica a las terapias para los tumores humanos. Desde el primer xenotransplante con éxito de tumores humanos en ratones atímicos, (Rygaard y Povlsen, 1969, Acta Pathol. Microbial. Scand. 77: 758–760), muchas líneas celulares distintas de tumores humanos (por ejemplo, mamario, pulmón, genitourinario, gastrointestinal, cabeza y cuello, glioblastoma, hueso, y melanomas malignos) se han trasplantado y crecen satisfactoriamente en ratones desnudos. Los siguientes ensayos pueden usarse para determinar el nivel de actividad, especificidad y el efecto de los diferentes compuestos de la presente invención. Tres tipos generales de ensayos son útiles para evaluar compuestos: celular/catalítico, celular/biológico e *in vivo*. El objetivo de los ensayos celulares/catalíticos es determinar el efecto de un compuesto sobre la capacidad de una TK para fosforilar tirosinas sobre un sustrato conocido en una célula. El objetivo de los ensayos celulares/biológicos es determinar el efecto de un compuesto sobre la respuesta biológica estimulada por una TK en una célula. El objetivo de los ensayos *in vivo* es determinar el efecto de un compuesto en un modelo animal de un trastorno particular tal como el cáncer.

Las líneas celulares adecuadas para los experimentos de xenoinjertos subcutáneos incluyen las células C6 (glioma, ATCC Nº CCL 107), células A375 (melanoma, ATCC Nº CRL 1619), células A431 (carcinoma epidermoide, ATCC Nº CRL 1555), células Calu 6 (pulmón, ATCC Nº HTB 56), células PC3 (próstata, ATCC Nº CRL 1435), células SKOV3TP5, S114 (NIH3T3 línea celular de fibroblastos modificada por ingeniería genética para la expresión de cMet and HGF a partir de NCI), U–87MG (glioma maligno humano, ATCC HTB . 14) y fibroblastos NIH 3T3 modificados por ingeniería genética para sobre-expresar EGFR, PDGFR, IGF–1R o cualquier otra quinasa de ensayo. El siguiente protocolo se puede usar para llevar a cabo experimentos de xenoinjertos:

Se obtuvieron ratones atímicos hembras (BALB/c, nu/nu) de Simonsen Laboratories (Gilroy, CA). Todos los animales se mantuvieron bajo condiciones de habitación limpia en jaulas Micro–isolator con lecho Alpha–dri. Recibieron pienso para roedores estéril y agua *ad libitum*.

Las líneas celulares se cultivaron en un medio apropiado (por ejemplo, MEM, DMEM, F10 de Ham, o F12 de Ham más un 5 %–10 % de suero fetal bovino (FBS) y glutamina (GLN) 2 mM). Todos los medios de cultivo, la glutamina y el suero fetal bovino se consiguieron de Gibco Life Technologies (Grand Island, NY) a no ser que se especifique en

otro sitio. Todas las células se cultivaron en una atmosfera húmeda de 90–95 % de aire y 5–10 % de CO₂ a 37 °C. Todas las líneas celulares se subcultivaron rutinariamente dos veces por semana y eran negativas a micoplasma como se determinó por el procedimiento Mycotect (Gibco).

Las células se recogieron en o cerca de la confluencia con 0,05 % de EDTA–tripsina y se sedimentaron a 450 x g durante 10 min. Los sedimentos se resuspendieron en PBS estéril o medio (sin FBS) a una concentración particular y las células se implantaron en el flanco trasero de los ratones (8–10 ratones por grupo, 2–10x10⁶ células/animal). El crecimiento tumoral se midió sobre las 3 a 6 semanas utilizando calibradores vernier. Los volúmenes tumorales se calculan como un producto de la longitud x anchura x altura a menos que se indique en otro sitio. Los valores P se calculan usando el ensayo t Students. Los compuestos de ensayo en 50–100 µl de excipiente (DMSO, o VPD: D5W) pueden suministrarse por inyección IP a diferentes concentraciones generalmente empezando el día uno tras el injerto.

Ensayo celular de fosforilación por Met

Materiales y Reactivos:

1. Placas de cultivo de 10 cm Falcon
2. Células A549 de carcinoma pulmonar.
3. Medio de crecimiento F12K (con un 2 % de FBS + glutamina 2 mM).
4. Medio de ensayo F12K (con 0,1 % BSA).
5. Raspador celular de Fisher
6. Tampón de lisis (HNTG, ortovanidato sódico 1 mM, PMSF 1 mM y fluoruro sódico 2 mM).
7. Tubos de Eppendorf de 1,5 ml.
8. Microcentrífuga de Eppendorf.
9. Reactivos de ensayo BCA A y B (Nº 23223 y 23224, Pierce).
10. Rotador de tubos de muestras.
11. Rotador del contenedor del gel de transferencia.
12. Tampón de muestra 5x.
13. Geles de tris–glicina y acrilamida al 8 % prefundidos de Novex.
14. Cámara de electroforesis de Bio–Rad.
15. Tampón de SDS–PAGE.
16. TBS (pH 7,6) + Triton X–100 al 0,1 % (TBST), con y sin 5 % de leche.
17. Tampón de transferencia de western.
18. Papel de nitrocelulosa Osmonic.
19. Papel Transblot de Bio–Rad.
20. Aparato de transferencia en gel.
21. Anti–fototirosina (monoclonal de ratón)
22. Patrones preteñidos tipo caleidoscopio Bio–Rad.
23. Anti–h–met (C–28) policlonal de conejo, conjugado y no conjugado con agarosa (Nº sc–161 AC y sc–161, Santa Cruz Biotechnology, Inc.).
24. Ig–HRP de burro y anti–conejo (NA 934, Amersham).
25. Ig–HRP de oveja anti–ratón (NA 931, Amersham).
26. Sustrato Quimioluminiscente SuperSignal West Pico (Nº 34080, Pierce).
27. Película plástica Saran
28. Casete de exposición Kodak BioMax.
29. Placas de rayos–X Fuji
30. Revelador de película Kodak

Procedimiento:

1. Sembrar las células en placas de 10 cm en el medio de crecimiento con un 2 % de FBS + glutamina 2 mM. Cultivar hasta casi la confluencia.
2. Privar las células de suero una noche en medio de ensayo con un 0,1 % de BSA.
3. Añadir el fármaco a las placas, una dosis por placa, normalmente con una titulación de 2–flod. Añadir medio de ensayo (con la misma concentración de DMSO que los fármacos) para las que no tienen fármaco.
4. Incubar las placas 4–5 horas con el fármaco, luego añadir HG, 50 ng/ml durante 10 minutos.
5. Lavar las placas una vez con PBS, añadir 400 µl de tampón de lisis, y raspar las células. Recoger en tubos de Eppendorf de 1,5 ml.
6. Tras aproximadamente 10–20 minutos en el tampón de lisis, centrifugar los lisados en una microcentrífuga a máxima velocidad (14.000 g) y recoger los sobrenadantes en un tubo de Eppendorf separado.
7. Determinar la concentración proteica con los reactivos de ensayo BCA.
8. Ajustar la concentración de la muestra a 0,5 mg de proteína en 0,4 ml usando tampón de lisis.
9. Añadir 15 µl de AC anti–h–met para inmunoprecipitación, rotar las muestras durante 2 horas a 4 °C.
10. Lavar las muestras 3 veces con el tampón de lisis y resuspender en 35 µl de tampón de muestra 5x.
11. Cocer la muestra a 100 °C durante 10 minutos y microcentrifugar con la posición más alta durante 30 minutos para sedimentar las perlas de agarosa.

12. Cargar 15 µl de cada a 2 geles, uno para la anti-fosforilación y el otro para anti-h-met. También cargar 10 µl de los patrones preteñidos, una calle por gel.

13. Procesar el gel alrededor de 100–125 V, luego transferir el gel a nitrocelulosa una noche a 70 mA o una hora a 500 mA.

14. Bloquear las membranas en el rotador durante una hora con TBS + Triton X-100 al 0,1 % (TBST) + PBS al 5 %.

Todas las etapas a partir de este punto son a temperatura ambiente a menos que se indique en otro sitio.

15. Añadir 0,8 µg/ml de antifosfotirosina y 0,25 µg/ml de anti-h-met en el rotador durante 2 horas o una noche.

16. Lavar las membranas 3 veces 5 minutos cada una con TBST en el rotador.

17. Añadir los anticuerpos conjugados con HRP de oveja anti-ratón para la antifosfotirosina; de burro anti-conejo para el anti-h-met a 1:5.000 durante aproximadamente 45 minutos en el rotador.

18. Lavar las membranas 3 veces 5 minutos cada una con TBST en el rotador.

19. Añadir los dos reactivos en el kit SuperSignal juntos en volúmenes iguales (3 ml + 3 ml para cada transferencia), rotar durante 1–2 minutos.

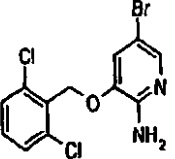
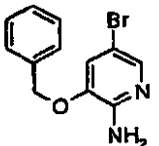
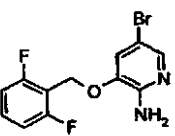
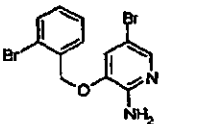
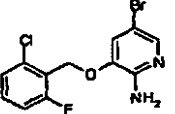
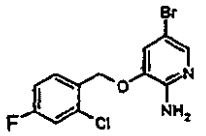
20. Envolver las manchas de transferencia con la película plástica transparente Saran y pegarla con cinta con seguridad dentro del casete de exposición.

21. En el cuarto oscuro con solo la luz de seguridad encendida, poner una lámina de película dentro del casete. Tras un tiempo asignado, retirar la película y dejarla en la reveladora para su procesamiento automático. Experimentar con el tiempo de exposición para una exposición adecuada.

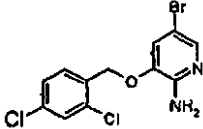
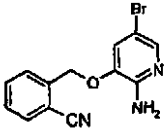
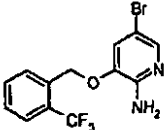
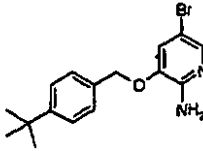
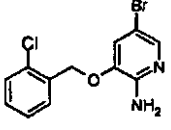
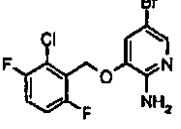
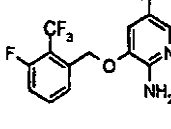
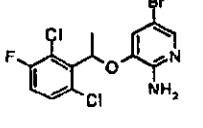
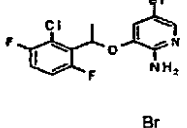
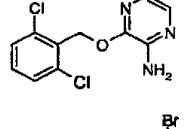
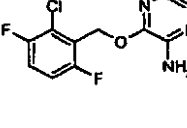
Tablas

Los compuestos en las siguientes tablas que no caen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forman parte de la presente invención.

Tabla 1

n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
I(a)		5-bromo-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina	5,3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,62 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 5,80 (s, 2H), 5,22 (s, 2H)	349
I(b)		3-benciloxi-5-bromo-piridin-2-ilamina	> 20	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,56 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2 Hz, 1H). 5,95 (s, 2H), 5,14 (s, 2H)	280
I(c)		5-bromo-3-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina	40 % a 20 µM	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,60 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 5,81 (br. S. 2H), 5,12 (s, 2H)	315 (M+)
I(d)		5-bromo-3-(2-bromo-benciloxi)-piridin-2-ilamina	> 20	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,65 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 5,94 (s 2H), 5,13 (s, 2H)	357 (M+)
I(e)		5-bromo-3-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina	> 20	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,80–7,30 (m, 5H), 5,80 (s a, 2H), 5,15 (s, 2H)	331
I(f)		5-bromo-3-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,80–7,20 (m, 5H), 5,95 (s a, 2H), 5,10 (s, 2H)	331

(continuación)

n.º	Estructura	Nombre	Cl50 de Met (µM)	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
I(g)		5-bromo-3-(2,4-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,80–7,50 (m, 5H), 6,20 (s a, 2H), 5,20 (s, 2H)	348
I(h)		2-(2-amino-5-bromo-piridin-3-iloximetil)-benzonitrilo		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,90–7,30 (m, 6H), 5,90 (s a, 2H), 5,20 (s, 2H)	304 (M+)
I(i)		5-bromo-3-(2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,80–7,30 (m, 6H), 6,00 (s a, 2H), 5,25 (s, 2H)	347
I(j)		5-bromo-3-(4-terc-butil-benciloxi)-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,50–7,20 (m, 6H), 5,85 (s a, 2H), 5,05 (s, 2H), 1,25 (s, 9H)	335 (M+)
I(k)		5-bromo-3-(2-clorobenciloxi)-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,70–7,20 (m, 6H), 5,90 (s a, 2H), 5,15 (s, 2H)	313
I(l)		5-bromo-3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina	5,3	(CDCl ₃ , 300 MHz) δ 4,7–4,8 (s a, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,03–7,10 (dt, 1H, J, 4,1, 9,1), 7,17–7,25 (m, 2H), 7,75–7,76 (d, J, 1,86).	
I(m)		5-bromo-3-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-2-ilamina			365
I(n)		5-bromo-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina		(CDCl ₃ , 300 MHz) δ 1,85–1,95 (d, 3H), 4,7–5,0 (s a, 2H), 5,9–6,01 (c, 1H), 6,8–6,95 (d, 1H), 7,01–7,2 (t, 1H), 7,4–7,45 (m, 1H), 7,8–7,85 (d, 1H).	
I(o)		5-bromo-3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina			364
II(a)		5-bromo-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-pirazin-2-ilamina	> 20	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 5,45 (s, 2H), 6,45 (s, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,63 (s, 1H)	350
II(b)		5-bromo-3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-ilamina	> 20	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,7 (s, 1H), 7,23–7,16 (m, 1H), 7,09–7,01 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,72 (s, 2H)	351

(continuación)

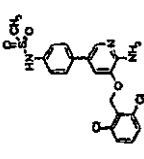
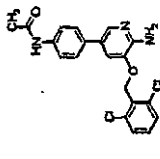
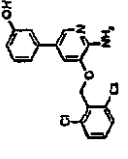
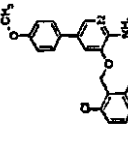
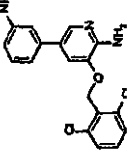
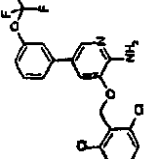
n.º	Estructura	Nombre	CI50 de Met (µM)	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
II(c)		5-bromo-3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-ilamina	1,81/2,67 1/2,67	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,75 (d, 3H), 6,26 (m, 1H), 6,46 (s, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,52 (s, 1H)	365
II(d)		5-bromo-3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-2-metil-propoxi]-pirazin-2-ilamina	18,1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,92 (d, 3H), 1,17 (m, 3H), 2,57 (m, 1H), 5,75 (d, 1H), 6,49 (s, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,54 (s, 1H)	393
II(e)		5-bromo-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-ilamina	0,24/0,66/1,3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,74 (d, 3H), 6,40 (m, 1H), 6,52 (s a, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,56 (s, 1H); MS m/z 382 (M+1).	382
II(f)		5-bromo-3-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-pirazin-2-ilamina			366

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)	
I-1		4-[6-amino-5-(2,6-diclorobenciloxi)-piridin-3-il]-fenol	0,279	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,36 (s, 1 H, OH), 7,77 (s, 1H), 7,54 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,43 (m, 4H), 6,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 5,49 (s a, 2H, NH ₂), 5,30 (s, 2H, CH ₂).	362	
I-2		3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina	0,58	véanse los ejemplos:	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,81 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,48 (m, 3H), 6,97 (d, 2H), 5,53 (s a, 2H, NH ₂), 5,31 (s, 2H, CH ₂), 4,08 (t, 2H), 3,55 (t, 4H), 2,68 (t, 2H), 2,46 (t, 4H).	374	
I-3		3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina	0,59	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,89 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 5,65 (s a, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,55 (t, 6H), 2,68 (t, 2H), 2,46 (t, 2H)	475	
I-4		3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(1H-indol-4-il)-piridin-2-ilamina	1,4	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,18 (s, 1 H, NH), 7,87 (d, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,61 (s a, 2H, NH ₂), 5,31 (s, 2H, CH ₂).	384	
I-5		3-[2-cloro-6-(1H-indol-4-il)-benciloxi]-5-(1H-indol-4-il)-piridin-2-ilamina	4,71	véanse los ejemplos		465	
I-6		éster terc-butílico del ácido 2-[6-amino-5-(2,6-diclorobenciloxi)-piridin-3-il]-pirrol-1-carboxílico	> 20	véanse los ejemplos		435	

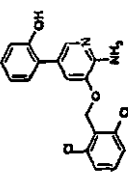
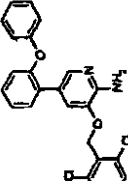
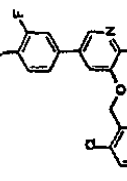
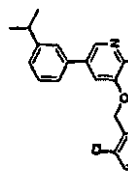
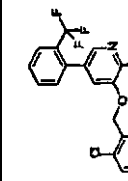
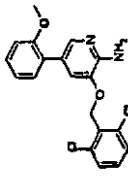
(continuación)

Tabla 2	n.º	Estructura	Nombre	C ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
I-7			3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(1H-pirrol-2-il)-piridin-2-ilamina	4,25	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,05 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,50 (s a, 2H), 5,30 (s, 2H).	335
I-8			3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-ilamina	8,01	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,89 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 5,70 (s a, 2H), 5,35 (s, 2H).	364
I-9			3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina	3,9	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,89 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 2 Hz, 1H), -7,54 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 5,68 (s a, 2H), 5,34 (s, 2H).	345
I-10			3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-ilamina	6,09	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,76 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,54 (m 1H), 7,46 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 5,78 (s a, 2H), 5,28 (s, 2H).	364
I-11			3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-ilamina	13,8	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,95 (d, 1H), 7,58-7,44 (m, 7H), 7,17 (m 1H), 5,78 (s a, 2H), 5,35 (s, 2H).	364
I-12			5-(4-amino-fenil)-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina	0,606	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,75 (d, 1H), 7,54 (dd, 4H), 7,47 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,29 (dd, 2H), 6,60 (dd, 2H), 5,44 (s a, 2H), 5,31 (s, 2H), 5,15 (s a, 2H).	360

(continuación)

Tabla 2	n.º	Estructura	Nombre	C ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
I-13		N-{4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxy)-piridin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida			véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,70 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,22 (dd, 2H), 5,63 (s a, 2H), 5,33 (s, 2H), 2,95 (s, 3H).	439
I-14		N-{4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxy)-piridin-3-il]-fenil}-acetamida		> 20	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,94 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 5,61 (s a, 2H), 5,33 (s, 2H), 2,04 (s, 3H).	402
I-15		3-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxy)-piridin-3-il]-fenol		1,34	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,83 (s, 1H), 7,55 (dd, 2H), 7,46 (m 2H), 7,19 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 5,67 (s a, 2H), 5,33 (s, 2H).	360
I-16		3-(2,6-dicloro-benciloxy)-5-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-ilamina		6,55	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,63 (s, 1H), 7,62-7,54 (m, 4H), 6,97 (dd, 2H), 6,66 (dd, 2H), 5,58 (s a, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,77 (s, 3H).	357
I-17		5-(3-amino-fenil)-3-(2,6-dicloro-benciloxy)-piridin-2-ilamina		1,07	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,84 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,73 (s a, 2H), 4,12 (s a, 2H).	360
I-18		3-(2,6-dicloro-benciloxy)-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-piridin-2-ilamina		> 20	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,95 (d, 1H), 7,49-7,24 (m, 7H), 7,17 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,81 (s a, 2H).	429

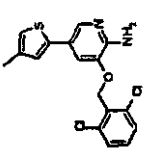
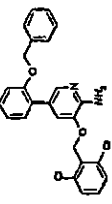
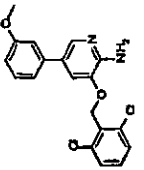
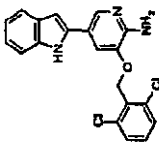
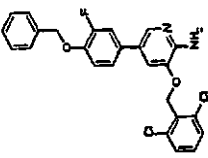
(continuación)

Tabla 2	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
I-19		2-[[6-amino-5-(2,6-diclorobenciloxi)-piridin-3-il]-fenol	2,16	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,81 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,26 (m, 3H), 6,99 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,77 (s a, 2H)	361
I-20		3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(2-fenoxi-fenil)-piridin-2 ilamina	> 20	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,88 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,07 (m, 2H), 6,93 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,66 (s a, 2H).	437
I-21		3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(3,4-difluoro-fenil)-piridin-2-ilamina	14,3	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,89 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,26 (m, 5H), 5,37 (s, 2H), 4,80 (s a, 2H).	381
I-22		3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(3-isopropil-fenil)-piridin-2-ilamina	15,9	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (d, 1H), 7,40-7,15 (m, 8H), 5,38 (s, 2H), 4,73 (s a, 2H), 2,98 (m, 1H), 1,31 (d, 6H).	387
I-23		3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamina	> 20	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,78 (s a, 2H).	413
I-24		3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-ilamina	11,5	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,41-7,24 (m, 6H), 7,02 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,69 (s a, 2H), 3,84 (s, 3H).	376

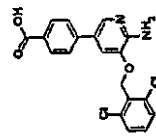
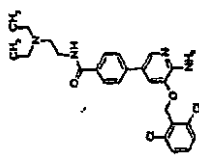
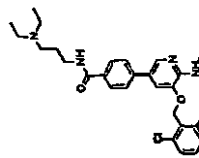
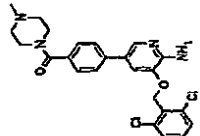
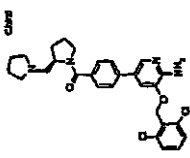
(continuación)

Tabla 2	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
I-25		3-(2,6-dicloro-benciloxy)-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamina	> 20	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,36 (m, 3H), 7,29 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,93 (s a, 2H)	413
I-26		N-(2-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxy)-piridin-3-il]-fenil)-metanosulfonamida	> 20	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,75 (s a, 1H), 7,70-7,14 (m, 9H), 5,31 (s, 2H), 5,16 (s a, 2H), 3,16 (s, 3H)	438
I-27		{4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxy)-piridin-3-il]-fenil}-metanol	2,5	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,63-7,18 (m, 6H), 5,36 (s, 2H), 4,75 (d, 2H), 4,73 (s a, 2H), 2,5 (a, 1H)	375
I-28		5-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-(2,6-dicloro-benciloxy)-piridin-2-ilamina	8,5	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,74 (s a, 2H)	389
I-29		3-(2,6-dicloro-benciloxy)-5-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-2-ilamina	> 20	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,82 (s, 1H), 7,47-7,25 (m, 8H), 5,33 (s, 2H), 4,82 (s a, 2H)	429

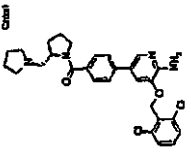
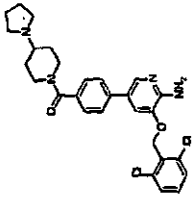
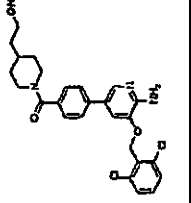
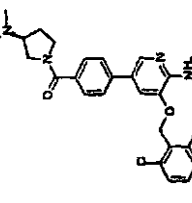
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-30		3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(4-metil-tiofen-2-il)-piridin-2-ilamina	3,5	véanse los ejemplos	7 (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,37 d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,00 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 2,28 (s, 3H)	365	
I-31		5-(2-benciloxi-fenil)-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina	> 20	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,90 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,31 (m, 10H), 7,06 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,77 (s a, 2H).	451	
I-32		3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-ilamina	4,01	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,39-7,11 (m, 4H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,07 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,2 Hz, 2,1 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,78 (s a, 2H), 3,87 (s, 3H).	375	
I-33		3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(1H-indol-2-il)-piridin-2-ilamina	7,5	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,47 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,70 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,62-7,11 (m, 6H), 6,71 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 7,7 Hz, 2,1 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,73 (s a, 2H).	384	
I-34		5-(4-benciloxi-3-fluorofenil)-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-2-ilamina	13,5	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 5,20 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,65 (s, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,46 (m, 3H), 7,51 (m, 4H), 7,88 (s, 1H)	469	

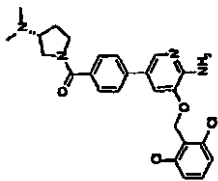
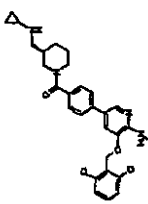
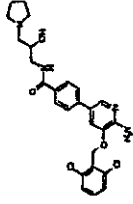
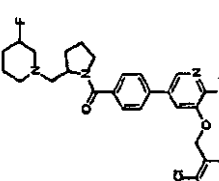
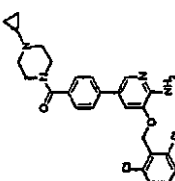
(continuación)

Tabla 2								
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)		
I-36		ácido 4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico	12,8	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,98 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,54 (dd, 2H), 7,45 (m, 1H), 5,8 (s a, 2H), 5,34 (s, 2H).	390		
I-36		4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(2-dietil-amino-etil)-benzamida	0,99	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,45 (s, 1H), 7,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,44 (dd, 1H), 5,77 (s a, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,3 (m, 4H), 2,6 (m, 4H), 0,99 (t, 6H)	487		
I-37		4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(3-dietil-amino-propil)-benzamida	0,82	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,60 (s, 1H), 7,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 5,70 (s a, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,3 (m, 4H), 2,6 (m, 4H), 1,7 (m, 2H), 1,0 (t, 6H)	501		
I-38		{4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	1,02	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,95 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 6, 1,6 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 6, 1,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 6, 1,6 Hz, 2H), 5,76 (s a, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,6 (m, 4H), 2,3 (m, 4H), 2,2 (s, 3H).	471		
I-39		(4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil)-(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona	0,062/0,11 /0,2 (Kí 0,04)	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,96 (d, 1H), 7,72 (dd, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 5,76 (s a, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,5 (d, 2H), 3,0 (m, 4H), 1,7-2,0 (m, 10H).	525		

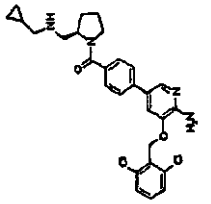
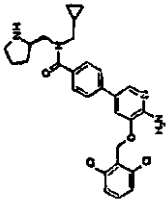
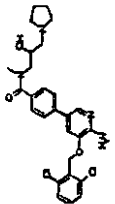
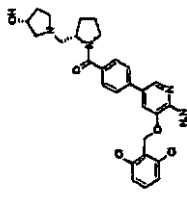
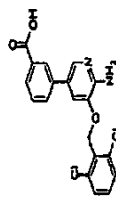
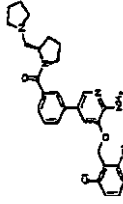
(continuación)

Tabla 2	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
	I-40		{4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona	0,21	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,93 (d, 1H), 7,68 (dd, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,54 (dd, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 5,74 (s a, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,3 (m, 4H), 2,46 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,84 (m, 4H), 1,83 (m, 4H).	526
	I-41		{4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona	0,35	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,95 (d, 1H), 7,70 (dd, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,48 (dd, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 5,76 (s a, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,0 (m, 4H), 2,6 (m, 4H), 2,25 (s, 1H), 1,89 (m, 4H), 1,66 (m, 4H)	525
	I-42		{4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[4-(2-hidroxietil)-piperidin-1-il]-metanona	0,56	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,94 (d, 1H), 7,71 (dd, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,59 (dd, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 5,76 (s a, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,35 (t, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,37 (m, 2H)	500
	I-43		{4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(3S)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	0,47	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,95 (d, 1H), 7,75 (dd, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,55 (dd, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 5,76 (s a, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,0 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 1,15 (m, 2H)	485

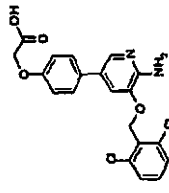
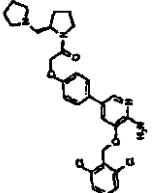
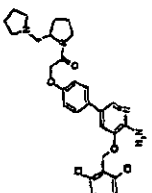
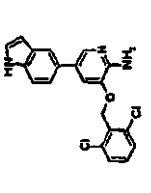
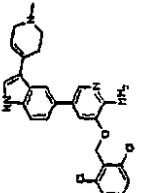
(continuación)

Tabla 2	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
	I-44		{4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxy)-piperidin-3-il]-fenil}-[(3R)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	0,65	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,95 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,46 (m, 3H), 5,76 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,50 (m, 3H), 3,0 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,1 (m, 2H)	485
	I-45		{4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxy)-piperidin-3-il]-fenil}-[(3S)-3-ciclopropil-aminometil-piperidin-1-il]-metanona	0,77	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,94 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,39 (m, 2H), 5,79 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,4 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 2,6-3,0 (m, 4H), 1,4-1,8 (m, 8H), 0,8 (m, 2H).	526
	I-46		4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxy)-piperidin-3-il]-N-(2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	0,2	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,48 (m, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 5,79 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,8 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,53 (m, 4H), 2,40 (m, 1H), 1,67 (m, 4H)	515
	I-47		{4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxy)-piperidin-3-il]-fenil}-[(2S)-2-(3-fluoro-piperidin-1-il)-metanona	0,42	véanse los ejemplos		557
	I-48		{A-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxy)-piperidin-3-il]-fenil}-[4-ciclopropil-piperazin-1-il]-metanona	1,67	véanse los ejemplos		497

(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-49		{4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2R)-2-[(ciclopropilmetil-amino)-metil]-pirrolidin-1-il]-metanona	0,37	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,92 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 5,73 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,2 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,28 (m, 4H), 2,0-1,7 (m, 6H), 1,18 (m, 4H)	525	
I-50		4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-ciclopropilmetil-N-(2R)-pirrolidin-2-ilmetil-benzamida	0,29	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 4H), 7,09 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,93 (m, 8H), 2,78 (m, 2H), 2,10 (m, 4H)	525	
I-51		4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propil)-N-metil-benzamida	0,71	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,90 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,70 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,44 (m, 4H), 2,34 (m, 4H), 1,75 (m, 4H).	529	
I-52		{4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2S)-2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil]-pirrolidin-1-il]-metanona	0,53	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,96 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 5,78 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,3 (m, 1H), 3,6 (m, 4H), 3,2 (m, 4H), 1,9 (m, 4H), 1,24 (m, 4H).	541	
I-53		ácido 3-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico	16	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,13 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,56 (dd, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,36 (s, 2H)	389	
I-54		{3-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona	2,5	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,93 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,46 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,40 (d, 2H), 3,0 (m, 4H), 1,7-2,0 (m, 10H)	525	

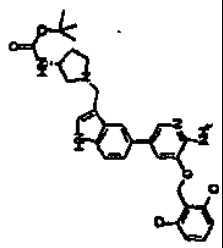
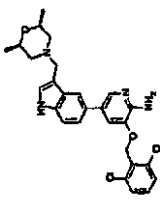
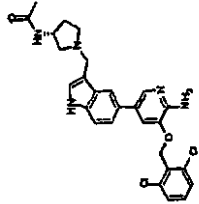
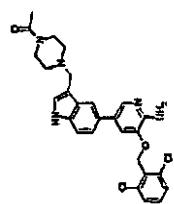
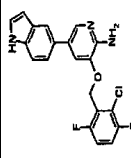
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-55		ácido {4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-acético	2,41	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,81 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,48 (m, 4H), 6,87 (m, 2H), 5,53 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,33 (s, 2H)	419	
I-56		2-[4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenoxi]-1-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil]-pirrolidin-1-il]-etanona	0,53	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,77 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 1,82 (m, 4H), 1,96 (m, 10H).	555	
I-57		2-[4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenoxi]-1-[(2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil]-pirrolidin-1-il]-etanona	0,5	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,82 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 2,52 (m, 6H), 1,85 (m, 4H), 1,66 (m, 4H)	555	
I-58		3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina	4,3	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,05 (s, 1 H, NH), 7,87 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 6,44 (m, 1H), 5,49 (s a, 2H, NH ₂), 5,36 (s, 2H, CH ₂)	384	
I-59		3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-1H-indol-5-il]-piridin-2-ilamina	1,57	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,35 (d, 1 H, NH), 7,95 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,45 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,54 (s a, 2H, NH ₂), 5,37 (s, 2H, CH ₂), 3,77 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,80 (s, 3H).	480	

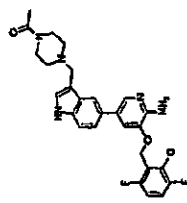
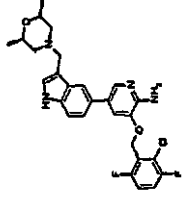
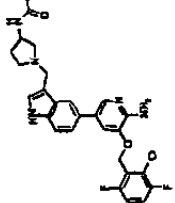
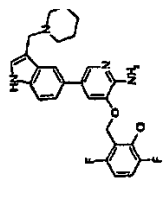
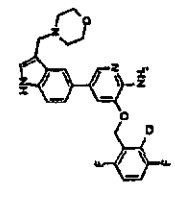
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-60		3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(3-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina	3,04	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,9 (d, 1H, NH), 7,90 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,46 (m, 2H), 7,32 (dd, 1H), 5,50 (s a, 2H, NH ₂), 5,38 (s, 2H, CH ₂), 3,32 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,98 (m, 2H).	481	
I-61		3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(3-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina	1,19	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,31 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 10,92 (s a, 1H)	483	
I-62		3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(3-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina	1,41	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,43 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 3,76 (s, 2H), 4,65 (s a, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,38 (m, 5H), 7,87 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,17 (s a, 1H)	481	
I-63		3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(3-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina	1,34	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,79 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 4,64 (s a, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,38 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H)	467	
I-64		3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-(3-dietil-aminometil-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina	3,23	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,13 (t, 6H), 2,64 (c, 4H), 3,88 (s, 2H), 4,66 (s a, 2H), 5,37 (s, 2H), 7,19 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,37 (m, 5H), 7,86 (s, 1H), 8,00 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,44 (s a, 1H)	469	

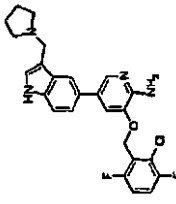
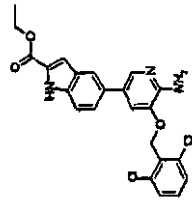
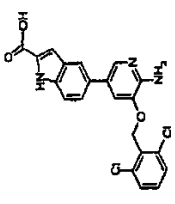
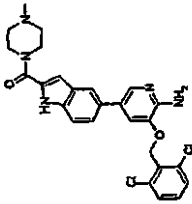
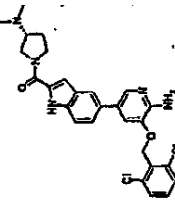
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-65		éster terc-butilico del ácido (1-(5-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indol-3-ilmetil)-(3R)-pirrolidin-3-il)-carbámico	6,3	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,39 (s, 9H), 2,22 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,88 (d, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,65 (s a, 2H), 4,81 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,17 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,38 (m, 5H), 7,81 (s, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,09 (s a, 1H)	582	
I-66		3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-[3-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-piridin-2-ilamina	> 20	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,13 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,80 (t, J = 10,7 Hz, 2H), 1,94 (s a, 1H), 2,84 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 3,72 (m, 4H), 4,68 (s a, 2H), 5,39 (s, 2H), 7,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,38 (m, 5H), 7,89 (s, 1H), 8,10 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,32 (s a, 1H)	511	
I-67		N-(1-[5-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indol-3-ilmetil)-(3R)-pirrolidin-3-il)-acetamida	1,79	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,86 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,90 (d, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,68 (s a, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,91 (m, 1H), 7,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,38 (m, 5H), 7,82 (s, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,33 (s a, 1H)	524	
I-68		1-(4-[5-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indol-3-ilmetil]-piperazin-1-il)-etanona	2,18	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 2,07 (s, 3H), 2,51 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,68 (s a, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,38 (m, 5H), 7,88 (s, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,34 (s a, 1H)	524	
I-69		3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-(1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina		véanse los ejemplos		386	

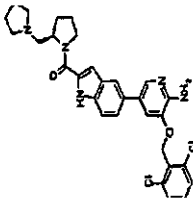
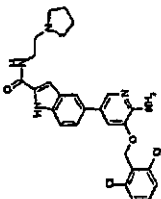
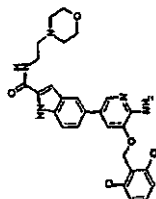
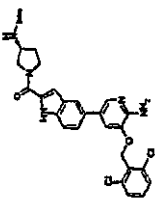
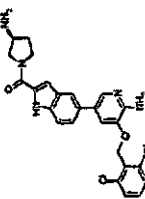
(continuación)

Tabla 2	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
I-70		1-(4-{5-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxy)-piridin-3-il]-1H-indol-3-ilmetil}-piperazin-1-il)-etanona	0,8	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 2,08 (s, 3H), 2,49 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,63 (s, 1H)	526
I-71		3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxy)-5-[3-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-piridin-2-ilamina	2,71	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,37 (d, 6H), 1,92 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,87 (m, 4H), 4,68 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,21 (s a, 1H)	513
I-72		N-(1-[5-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxy)-piridin-3-il]-1H-indol-3-ilmetil]-(3S)-pirrolidin-3-il)-acetamida	0,95	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,71 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,45 (m, 4H), 7,86 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,38 (s, 1H)	526
I-73		3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxy)-5-(3-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina	0,74	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,84 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 2,56 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,49 (s a, 1H)	483
I-74		3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxy)-5-(3-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina	1,4	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 2,72 (m, 4H), 3,80 (m, 6H), 4,70 (s, 2H), 5,33 (d, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,35-7,55 (m, 4H), 7,86 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,23 (s, 1H)	485

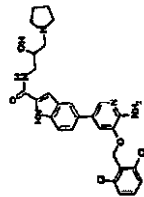
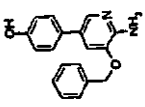
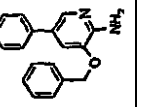
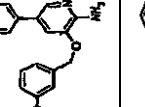
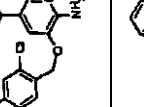
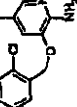
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-75		3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-(3-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina	0,7	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,86 (m, 4H), 4,01 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 5,30 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,30-7,60 (m, 4H), 7,80 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,64 (s, 1H)	469	
I-76		éster etílico del ácido 5-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indolo-2-carboxílico	> 20	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,34 (1, 3H), 4,34 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,52 (m, 6H), 7,84 (d, 2H), 11,84 (s, 1H)	456	
I-77		ácido 5-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indolo-2-carboxílico	1,62	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 5,46 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,54 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 11,12 (s, 1H)	428	
I-78		{5-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,18	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,21 (s, 3H), 2,36 (m, 4H), 3,74 (m, 4H), 5,35 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,81 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 11,56 (s, 1H)	510	
I-79		{5-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indol-2-il)-[(3R)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	0,18	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,80 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 2,74 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,56 (m, 3H), 7,86 (m, 2H), 11,53 (s, 1H)	524	

(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-80		{5-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indol-2-il)-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona	0,079	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,80 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 2,74 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,56 (m, 3H), 7,86 (m, 2H), 11,53 (s, 1H)	524	
I-81		(2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indol-2-carboxílico	1,2	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,66 (m, 4H), 2,51 (m, 4H), 2,58 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,45 (t, 1H), 11,56 (s, 1H)	524	
I-82		(2-morfolin-4-il-etil)amida del ácido 5-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indol-2-carboxílico	1,8	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,41 (m, 6H), 3,39 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 7,11 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,55 (m, 4H), 7,82 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,42 (t, 1H), 11,52 (s, 1H)	540	
I-83		éster terc-butílico del ácido (1-[5-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indol-2-carbonil)-(3S)-pirrolidin-3-il)-carbámico	5	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,38 (s, 9H), 1,64 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 11,52 (s, 1H)	596	
I-84		{5-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-1H-indol-2-il)-[(3S)-3-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	0,14	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,20 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 3,84 (m, 4H), 5,56 (s, 2H), 7,52 (m, 6H), 7,94 (m, 5H), 8,62 (m, 2H)	496	

(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-85		(2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propil)-amida del ácido 5-(6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il)-1H-indolo-2-carboxílico	0,7	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,67 (m, 4H), 2,37 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,46 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,56 (m, 4H), 7,86 (m, 2H), 8,48 (t, 1H), 11,58 (s, 1H)	554	
I-86		4-(6-amino-5-benciloxi-piridin-3-il)-fenol	8,7	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,4 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,38 (m, 4H), 7,32 (m, 2H), 6,8 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,69 (s, 2H), 5,22 (s, 2H)	293	
I-87		3-benciloxi-5-fenil-piridin 2-ilamina		véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) 7,84 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,38 (m, 5H), 7,31 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 5,83 (s a, 2H), 5,24 (s, 2H)	277	
I-88		3-(3-metoxi-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina		véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) 7,85 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 5,84 (s a, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,75 (s, 3H)	307	
I-89		3-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina	17	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,88 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,27 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 5,24 (s, 2H)	329	
I-90		3-(2-cloro-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina	48 % a 20 µM	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,88 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,38 (m, 5H), 7,26 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,30 (s, 2H)	311	

(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-91		3-(2,5-dicloro-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina	48 % a 20 uM	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,89 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,30 (s, 2H)	345	
I-92		3-(2-cloro-5-trifluorometil-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina	> 20	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,36 (s, 2H)	379	
I-93		3-(2,4-dicloro-5-fluoro-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina	> 20	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,95 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,24 (s, 2H)	364	
I-94		3-(2-cloro-3-trifluorometil-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina	> 20	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,10 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,37 (s, 2H)	379	
I-95		3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina	0,64	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,89 (d, 1H), 7,57 (m, 4H), 7,40 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,28 (s, 2H)	347	
I-96		3-(3,4-dicloro-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina		véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,86 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,39 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,24 (s, 2H); MS ml ζ 345[M+1],	345	
I-97		2-(2-amino-5-fenil-piridin-3-iloximetil)-benzonitrilo	12,2	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,90 (dd, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,39 (s, 2H)	302	

(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-98		3-(2-cloro-6-fluoro-3-metil-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina	7,6	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,88 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 5,65 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 2,34 (s, 3H)	342	
I-99		5-fenil-3-(2,3,6-trifluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina	3,9	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,89 (d, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,52 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 5,75 (s, 2H), 5,26 (s, 2H)	331	
I-100		3-(2,6-difluoro-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina	9,3	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,88 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 5,23 (s, 2H)	314	
I-101		3-(2,6-difluoro-3-metil-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina	12	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,88 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 5,21 (s, 2H)	328	
I-102		3-(3-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina	9,6	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,88 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 5,76 (s, 2H), 5,26 (s, 2H)	347	
I-103		3-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-5-fenil-piridin-2-ilamina	7,91	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,88 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 5,67 (s, 2H), 5,27 (s, 2H)	329	

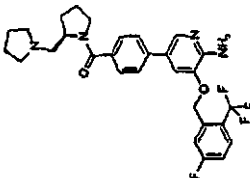
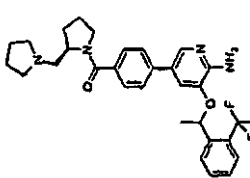
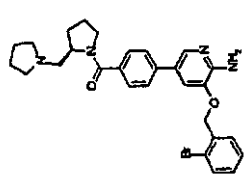
(continuación)

Tabla 2	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
I-104			3-(3-fluoro-4-metoxi-benciloxi)-5-fenil-piridin-3-ilamina	15	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,84 (d, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 7,105,56 (s, 2H), 5,15 (s, 2H)	325
I-105			N-(3-(2-amino-5-fenil-piridin-3-iloximetil)-fenil)-metanosulfonamida	> 20	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,76 (s, 1H), 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,38 (m, 5H), 7,28 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 5,65 (s a, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,96 (s, 3H)	370
I-106			5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(3-nitro-benciloxi)-piridin-2-ilamina	12,6	véanse los ejemplos	(DMSO-d ₆) δ 2,50 (m, 4H), 2,69 (m, 2H), 3,57 (t, 4H), 4,09 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,85 (s, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,69 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,36 (m, 1H)	451
I-107			5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(naftalen-1-il-metoxi)-piridin-2-ilamina	7,7	véanse los ejemplos	(DMSO-d ₆) δ 2,50 (m, 4H), 2,69 (t, 2H), 3,57 (t, 4H), 4,10 (t, 2H), 5,66 (s, 2H), 5,67 (s, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,49-7,61 (m, 5H), 7,78-7,82 (m, 2H), 7,88-7,98 (m, 2H), 8,20 (dd, 1H)	456
I-108			3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina	0,21	véanse los ejemplos	(400 MHz, CDCl ₃) δ 2,60 (m, 4H), 2,83 (t, 2H), 3,74 (t, 4H), 4,16 (t, 2H), 4,63 (s, 2H), 5,27 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,02-7,10 (m, 1H), 7,16,7,22 (m, 1H), 7,30 (2, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,91 (d, 1H)	476

(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-109		2-{2-amino-5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-piridin-3-iloxi}-N-(4-isopropil-fenil)-2-fenil-acetamida	> 20	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,15 (d, 6H), 2,50 (m, 4H), 2,68 (m, 2H), 2,77-2,89 (m, 1H), 3,57 (t, 6H), 4,08 (t, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,20 (s, 2H), 6,93 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,30-7,44 (m, 3H), 7,48 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,79 (d, 1H)	568	
I-110		3-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-ilmetoxi)-5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina	2,4	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,50 (m, 4H), 2,70 (m, 2H), 3,58 (t, 4H), 4,11 (t, 2H), 5,46 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,50-7,56 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,16 (s, 1H)	496,5	
I-111		{4-[6-amino-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-bencitoxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona	1,51	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,94 (s, 2H), 7,71 (m, 4H), 7,44 (m, 3H), 5,92 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,69 (m, 5H), 1,96 (m, 2H), 1,84 (m, 3H), 1,68 (m, 4H)	543	
I-112		{4-[6-amino-5-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencitoxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona	0,15	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,94 (s, 1H), 7,69 (m, 5H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,63 (m, 5H), 1,96 (m, 2H), 1,86 (m, 3H), 1,68 (m, 4H)	543	

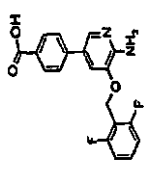
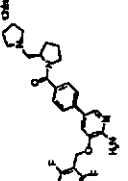
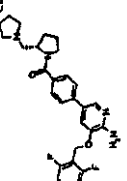
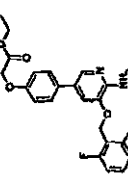
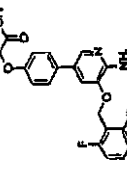
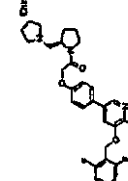
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-113		{4-[6-amino-5-(5-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2R)-2-pirrolidin-1-il]-metanona	1,27	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,95 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 2,62 (m, 5H), 1,96 (m, 2H), 1,85 (m, 3H), 1,66 (m, 4H)	543	
I-114		(4-[6-amino-5-{1-(2-trifluorometil-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-[(2R)-2-pirrolidin-1-il]-metil-pirrolidin-1-il]-metanona	0,33	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,85 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,41 (m, 5H), 7,03 (s, 1H), 6,16 (s, 2H), 5,81 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,59 (m, 5H), 1,94 (m, 2H), 1,82 (m, 3H), 1,64 (d, 3H), 1,48 (m, 4H)	539	
I-115		[4-[6-amino-5-(2-bromo-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2R)-2-pirrolidin-1-il]-metil-pirrolidin-1-il]-metanona	1,75	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,74 (s, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,45 (m, 5H), 7,31 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,62 (m, 5H), 1,94 (m, 2H), 1,82 (m, 3H), 1,65 (m, 4H)	537	

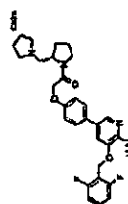
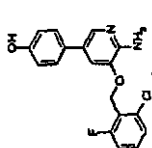
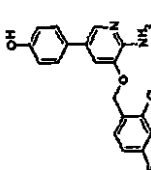
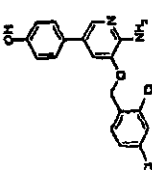
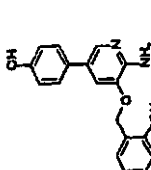
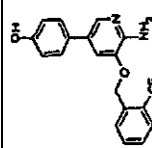
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-116		{4-[6-amino-5-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2R)-2-pirrolidin-1-il]-imetil-pirrolidin-1-il]-metanona	0,025	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,92 (s, 1H), 7,66 (m, 4H), 7,46 (m, 4H), 5,89 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,54 (m, 5H), 1,95 (m, 2H), 1,83 (m, 3H), 1,64 (m, 4H)	543	
I-117		{4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2R)-2-pirrolidin-1-il]-imetil-pirrolidin-1-il]-metanona	0,063	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,95 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,40 (m, 1H), 5,81 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,5 (d, 2H), 2,87 (d, 2H), 2,71 (d, 2H), 1,7-2,0 (m, 10H)	527	
I-118		4-[6-amino-5-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenol	3,79	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,38 (s, 1H), 7,77 (d, J = 2 Hz 1H), 7,52 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 6,79 (m, 2H), 5,53 (s a, 2H), 5,20 (s, 2H)	329	
I-119		3-(2,6-difluoro-benciloxi)-5-(1H-indol-4-il)-piridin-2-ilamina	5,8	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,81 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,45 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,57 (t, 4H), 2,69 (t, 2H), 2,48 (t, 4H)	442	
I-120		3-(2,6-difluoro-benciloxi)-5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina		véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,18 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,44 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,13 (dd, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,49 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 5,22 (s, 2H)	352	

(continuación)

Tabla 2	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
I-121		ácido 4-[6-amino-5-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico			véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,85 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,89 (dd, 2H), 7,71 (dd, 2H), 7,55 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 5,83 (s, 2H), 5,19 (s, 2H)	357
I-122		{4-[6-amino-5-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona		1,21	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,94 (d, 1H), 7,68 (dd, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 5,79 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,48 (m, 1H), 2,65 (m, 4H), 2,48 (d, 2H), 1,86 (m, 10H)	493
I-123		{4-[6-amino-5-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2S)-2-pirrolidin-1-il-(1-metil-pirrolidin-1-il)-metanona		1,36	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,94 (d, 1H), 7,68 (dd, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 5,78 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,6 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 2,52 (d, 4H), 1,86 (m, 10H)	493
I-124		éster etílico del ácido {4-[6-amino-5-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}acético			véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,81 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 5,70 (s, a, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 2,68 (c, 4H), 1,21 (t, 3H)	415
I-125		ácido (4-[6-amino-5-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenoxi)-acético		14,7	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,79 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 5,55 (s, a, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,25 (s, 2H)	387
I-126		2-{4-[6-amino-5-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-1-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-etanona		3,58	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,81 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 5,65 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,80 (dd, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 1,93 (m, 10H)	523

(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-127		2-[[4-[6-amino-5-(2,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenoxy]-1-[(2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-etanona	5,43	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,81 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,46 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,80 (dd, 2H), 4,60 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,19 (m, 4H), 5,96 (m, 10H)	523	
I-128		4-[6-amino-5-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenol	3,99	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,38 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,24 (s, 2H)	345	
I-129		4-[6-amino-5-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenol	19	véanse los ejemplos	(DMSO-d ₆) δ 5,21 (s, 2H), 5,67 (s, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 9,38 (s, 1H)	345	
I-130		4-[6-amino-5-(2,4-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenol	9/> 20	véanse los ejemplos	(DMSO-d ₆) δ 5,21 (s, 2H), 5,71 (s, 2H), 6,81 (d, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,74 (m, 2H), 9,38 (s, 1H)	361	
I-131		2-[2-amino-5-(4-hidroxifenil)-piridin-3-iloimetil]-benzonitrilo	19	véanse los ejemplos	(DMSO-d ₆) δ 5,35 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 6,77 (d, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,54 (t, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,92 (d, 1H), 9,38 (s, 1H)	318	
I-132		4-[6-amino-5-(2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenol	3,67	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 5,32 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 6,78 (d, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,57 (t, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 9,38 (s, 1H)	361	

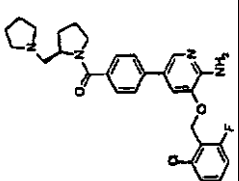
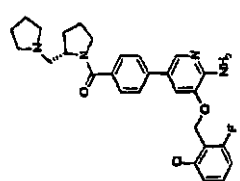
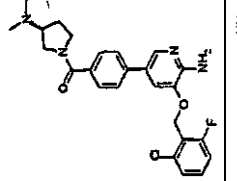
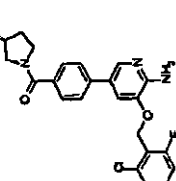
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-133		4-[6-amino-5-(2-cloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenol	13,8	véanse los ejemplos	(DMSO-d ₆) δ 5,25 (s, 2H), 5,69 (s, 2H), 6,78 (d, 2H), 7,38 (m, 5H), 7,50 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 9,38 (s, 1H)	326	
I-134		4-[6-amino-6-(4-terc-butil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenol	4	véanse los ejemplos	(DMSO-d ₆) δ 1,26 (s, 9H), 5,16 (s, 2H), 5,63 (s, 2H), 6,78 (d, 2H), 7,40 (m, 7H), 7,72 (s, 1H), 9,36 (s, 1H)	349	
I-135		N-[4-[6-amino-5-(2-ciano-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-metanosulfonamida	4,18	véanse los ejemplos	(DMSO-d ₆) δ 298 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,75 (t, 1H), 7,89 (m, 3H), 9,70 (s, 1H)	393	
I-136		2-[2-amino-5-(4-metanosulfonilamino-fenil)-piridin-3-iloximetil]-benzamida	> 20	véanse los ejemplos	(DMSO-d ₆) δ 2,88 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,48 (m, 6H), 7,20 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,90 (s, 1H)	413	
I-137		ácido 2-[2-amino-5-(4-metanosulfonilamino-fenil)-piridin-3-iloximetil]-benzoico	> 20	véanse los ejemplos	(DMSO-d ₆) δ 3,00 (s, 3H), 5,65 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,60 (m, 4H), 7,72 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 9,84 (s, 1H)	414	

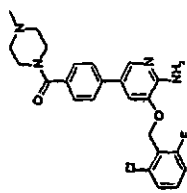
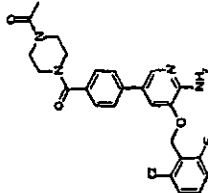
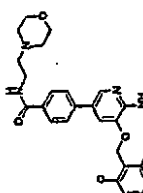
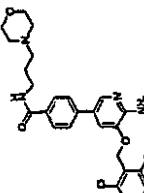
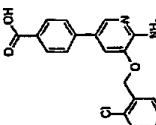
(continuación)

Tabla 2	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
I-138		N-(4-[6-amino-5-[2-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-benciloil]-piridin-3-il]-fenil)-metanosulfonamida	> 20	véanse los ejemplos	(DMSO-d ₆) δ 2,08 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 5,17 (s a, 2H), 5,78 (s, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,57 (m, 4H), 7,84 (s, 1H)	496
I-139		2-[2-amino-5-(4-metanosulfonilamino-fenil)-piridin-3-iloximetil]-N-(2-hidroxietil)-benzamida	> 20	véanse los ejemplos	(DMSO-d ₆) δ 2,96 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,37 (t, 1H), 9,72 (s a, 1H)	457
I-140		2-[2-amino-5-(4-metanosulfonilamino-fenil)-piridin-3-iloximetil]-N-isobutil-benzamida	> 20	véanse los ejemplos	(DMSO-d ₆) δ 0,84 (d, 6H), 1,78 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 5,28 (s, 2H), 5,72 (s, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,62 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,41 (t, 1H), 9,68 (s, 1H)	469
I-141		ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-6-fluoro-benciloil)-piridin-3-il]-benzoico		véanse los ejemplos	(400 MHz; DMSO-d ₆) δ 5,25 (s, 2H, CH ₂), 5,82 (s a, 2H, NH ₂), 6,30-8,00 (multipletes, 9H, aromático)	373

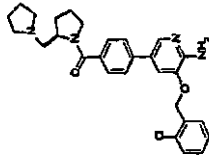
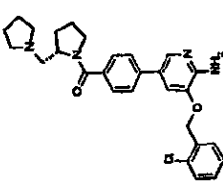
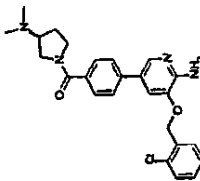
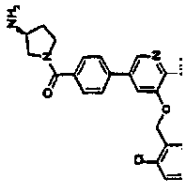
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-142		{4-[6-amino-5-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona	0,63	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (d, 1H), 7,57 (m, 4H), 7,10 (m, 3H), 7,04 (t, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,90 (m, 4H), 2,2 1,5 (m, 10H)	509	
I-143		{4-[6-amino-5-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona	13	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (d, 1H), 7,57 (m, 4H), 7,10 (m, 3H), 7,04 (t, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,90 (m, 4H), 2,2 1,5 (m, 10H)	509	
I-144		{4-[6-amino-5-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(3S)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	1,7	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,94 (s, 1H), 7,58 (m, 4H), 7,36 (m, 3H), 7,05 (t, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,9 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,8 (m, 2H)	470	
I-145		{4-[6-amino-5-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(3S)-3-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	0,63	véanse los ejemplos		441	

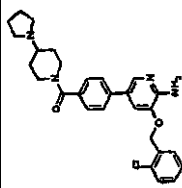
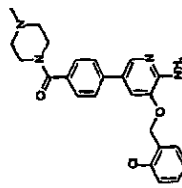
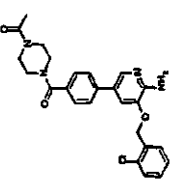
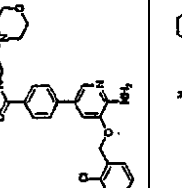
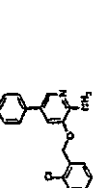
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-146		{4-[6-amino-5-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	1,94	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,07 (t, J = 8,8 Hz), 5,30 (s, 2H), 5,05 (s a, 2H), 3,75 (m, 4H), 2,48 (m, 4H), 2,34 (s, 3H)	455	
I-147		1-(4-{4-[6-amino-5-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoil}-piperazin-1-il)-etanona	1,45	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,91 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,08 (t, J = 8,2 Hz), 5,42 (s a, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,60 (m, 8H), 2,14 (s, 3H)	484	
I-148		4-[6-amino-5-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida	6,4	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,24 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,95 (t a, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,06 (s a, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,64 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,65 (m, 4H)	485	
I-149		4-[6-amino-5-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida	5,6	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,02 (t a, 1H), 7,95 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,95 (t a, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,10 (s a, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,62 (m, 2H), 2,64 (m, 6H), 1,87 (m, 2H)	499	
I-150		ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico		véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 5,30 (s, 2H, CH ₂ , 5,95 (s a, 2H, NH ₂), 7,35-7,95 (multipletes, 10H, aromático).	353 (M-1)	

(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-151		{4-[6-amino-5-(2-cloro-benciloxi)-piridin3-il]-fenil}-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona	0,87	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (m, 6H), 7,25 (m, 2H), 7,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,88 (s a, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,2-1,5 (m, 10H).	491	
I-152		{4-[6-amino-5-(2-cloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona	2,3	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (m, 6H), 7,25 (m, 2H), 7,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,88 (s a, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,69 (m, 4H), 2,2-1,5 (m, 10H). MS mlz 491 [M+1],	491	
I-153		{4-[6-amino-5-(2-cloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(3S)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	12,7	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,53 (m, 6H), 7,33 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,94 (s a, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,89 (m, 2H)	451	
I-154		{4-[6-amino-5-(2-cloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}(3S)-3-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	1,44	véanse los ejemplos		423	

(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-155		{4-[6-amino-5-(2-cloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-(4-pirrolidin-1-il)-metanona	1,5	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,47 (m, 6H), 7,32 (m, 2H), 7,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,86 (s a, 2H), 3,95 (m, 4H), 2,55 (m, 4H), 2,30 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,76 (m, 4H), 1,52 (m, 2H).	491	
I-156		{4-[6-amino-5-(2-cloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	2,1	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49 (m, 6H), 7,32 (m, 2H), 7,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,00 (s a, 2H), 3,80 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,35 (s, 3H)	437	
I-157		1-(4-[4-[6-amino-5-(2-cloro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoil]-piperazin-1-il)-etanona	3,8	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,95 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,51 (m, 6H), 7,33 (m, 2H), 7,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,94 (s a, 2H), 3,65 (m, 8H), 2,14 (s, 3H)	465	
I-158		4-[6-amino-5-(2-cloro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida	8,9	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,95 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,01 (t a, 1H), 5,27 (s, 2H), 6,18 (s a, 2H), 3,77 (m, 4H), 3,61 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,60 (m, 4H)	467	
I-159		4-[6-amino-5-(2-cloro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida	4,5	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,95 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,97 (s a, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,59 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,57 (m, 4H), 1,83 (m, 2H).	481	

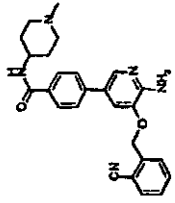
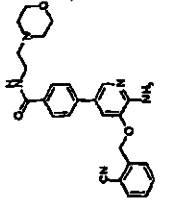
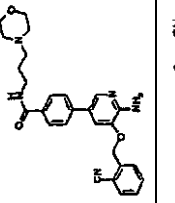
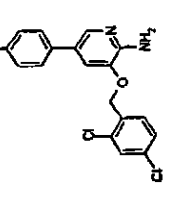
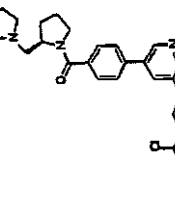
(continuación)

Tabla 2	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
I-160		ácido 4-[6-amino-5-(2-ciano-benciloxy)-piridin-3-il]-benzoico			véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 5,35 (s, 2H, CH ₂), 5,95 (s a, 2H, NH ₂), 7,50-8,00 (multipletes, 10H, aromático)	346
I-161		2-{2-amino-5-[4-((2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-piridin-3-iloximetil}-benzonitrilo		1,2	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,50 (m, 6H), 7,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,88 (s a, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,24 (m, 4H), 2,2-1,6 (m, 10H)	482
I-162		2-{2-amino-5-[4-((2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-piridin-3-iloximetil}-benzonitrilo		2	véanse los ejemplos	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,50 (m, 6H), 7,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,88 (s a, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,24 (m, 4H), 2,2 1,5 (m, 10H).	482
I-163		2-{2-amino-5-[4-((3S)-3-dimetil-amino-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-piridin-3-iloximetil}-benzonitrilo		> 20	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,98 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,50 (m, 6H), 7,26 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,99 (s a, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,89 (m, 2H)	442

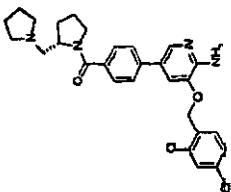
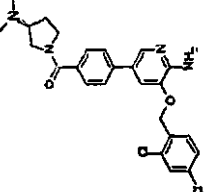
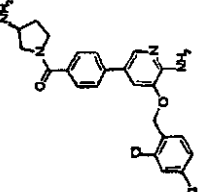
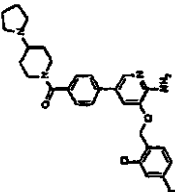
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-164		2-{2-amino-5-[4-((3S)-3-amino-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-piridin-3-iloimetil}-benzonitrilo	2,05	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,98 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,50 (m, 6H), 7,24 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,91 (s a, 2H), 3,70 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,23 (s, 2H), 1,25 (m, 1H), 1,05 (m, 1H)	414	
I-165		2-{2-amino-5-[4-(4-pirrolidin-1-il)-piperidina-1-carbonil)-fenil]-piridin-3-iloimetil}-benzonitrilo	3,9	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,97 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,23 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,88 (s a, 2H), 3,95 (m, 4H), 2,55 (m, 4H), 2,30 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,52 (m, 2H)	482	
I-166		2-{2-amino-5-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-piridin-3-iloimetil}-benzonitrilo	3,2	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,24 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,01 (s a, 2 tri), 3,65 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,36 (s, 3H)	428	
I-167		2-{5-[4-(4-acetil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-2-amino-piridin-3-iloimetil}-benzonitrilo	5,7	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,95 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,26 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,27 (s a, 2H), 3,65 (m, 8H), 2,14 (s, 3H)	456	

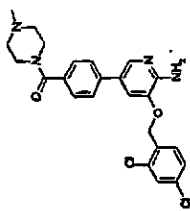
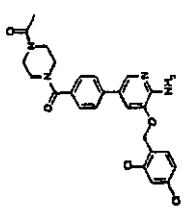
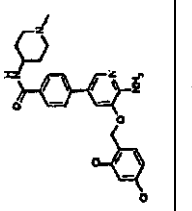
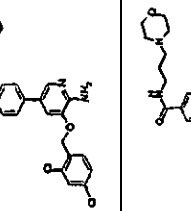
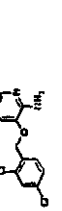
(continuación)

Tabla 2	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
I-168		4-((6-amina-5-(2-ciano-benciloxi)-piridin-4-il)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	50,8	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,99 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,25 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,88 (s a, 2H), 4,05 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 0,95 (m, 2H)	442
I-169		4-[6-amino-5-(2-ciano-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida	8,6	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,57 (m, 3H), 7,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,14 (s a, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,63 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,63 (m, 4H)	458
I-170		4-[6-amino-5-(2-ciano-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida	17,3	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,01 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,89 (s a, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 2,57 (m, 6H), 1,82 (m, 2H)	472
I-171		ácido 4-[6-amino-5-(2,4-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico		véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 5,35 (s, 2H, CH ₂), 5,90 (s a, 2H, NH ₂), 7,30-8,00 (multipletes, 9H, aromático)	389
I-172		{4-[6-amino-5-(2,4-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2R)-2-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-1-il]-metanona	0,61	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,97 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (m, 6H), 7,30 (dd, J = 2,0 Hz, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,85 (s a, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,84 (m, 4H), 2,2-1,5 (m, 10H)	527

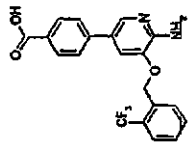
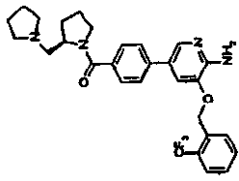
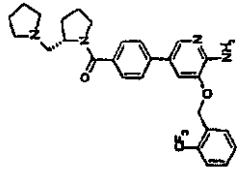
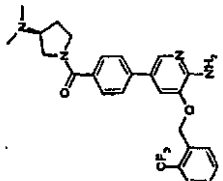
(continuación)

Tabla 2	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
	I-173		{4-[6-amino-5-(2,4-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2S)-2-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-1-il]-metanona	0,66	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,97 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (m, 6H), 7,30 (dd, J = 2,0 Hz, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,85 (s a, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,84 (m, 4H), 2,2-1,5 (m, 10H)	527
	I-174		{4-[6-amino-5-(2,4-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(3S)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	0,8	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,30 (dd, J = 1,9 Hz, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,07 (s a, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,89 (m, 2H)	486
	I-175		{4-[6-amino-5-(2,4-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(3S)-3-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	1,2	véanse los ejemplos		458
	I-176		{4-[6-amino-5-(2,4-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(4-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona	0,85	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,30 (dd, J = 2,0 Hz, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,83 (s a, 2H), 4,23 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,76 (m, 3H), 1,25 (m, 4H), 0,85 (m, 4H)	525

(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-177		{4-[6-amino-5-(2,4-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,79	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,30 (dd, J = 1,9 Hz, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,07 (s a, 2H), 3,65 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,36 (s, 3H)	473	
I-178		1-(4-{4-[6-amino-5-(2,4-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoi}-piperazin-1-il)-etanona	1,67	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,30 (dd, J = 2,0 Hz, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,87 (s a, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,53 (m, 4H), 2,14 (s, 3H)	501	
I-179		4-[6-amino-5-(2,4-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	1,12	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 2,0 Hz, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,09 (d a, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,83 (s a, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,26 (m, 2H), 0,88 (m, 2H)	486	
I-180		4-[6-amino-5-(2,4-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida	3,8	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 2,0 Hz, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,90 (t a, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,91 (s a, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,59 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,55 (m, 4H)	502	
I-181		4-[6-amino-5-(2,4-dicloro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida	2	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,99 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 2,0 Hz, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,91 (s a, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,59 (m, 2H), 2,60 (m, 6H), 1,63 (m, 2H)	516	

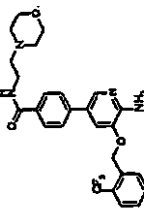
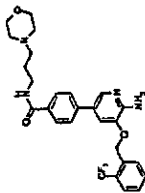
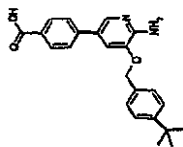
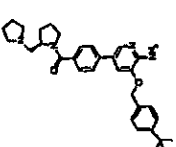
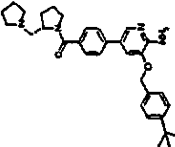
(continuación)

Tabla 2	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
I-182		ácido 4-[6-amino-5-(2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico			véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 5,35 (s, 2H, CH ₂), 5,95 (s a, 2H, NH ₂), 7,40–8,00 (multipletes, 10H, aromático)	388 (M+)
I-183		{4-[6-amino-5-(2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona		0,75	véanse los ejemplos	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (m, 6H), 7,15 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,82 (s a, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,2–1,6 (m, 10H)	525
I-184		{4-[6-amino-5-(2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona		> 20	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (m, 6H), 7,15 (d, J = 17 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,82 (s a, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,2–1,5 (m, 10H)	525
I-185		{4-[6-amino-5-(2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(3S)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il]-metanona		1,39	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,97 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (m, 6H), 7,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,88 (s a, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,89 (m, 1H).	485

(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-186		[(3S)-3-amino-pirrolidin-1-il]-(4-[6-amino-5-(2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil)-metanona	0,79	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,93 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,45 (m, 3H), 7,15 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,01 (s a, 2H), 3,65 (m, 4H), 2,03 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 0,85 (m, 1H)	457	
I-187		{4-[6-amino-5-(2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-(4-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)-metanona	1,01	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,47 (m, 5H), 7,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,81 (s a, 2H), 4,60 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,25 (m, 2H), 0,95 (m, 2H)	525	
I-188		{4-[6-amino-5-(2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	1,64	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,95 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (m, 5H), 7,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,89 (s a, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,32 (s, 3H)	471	
I-189		1-(4-[4-[6-amino-5-(2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-etanona]il)-benzoil)-piperazin-1-il)-etanona	6,7	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (m, 5H), 7,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,87 (s a, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,53 (m, 4H), 2,14 (s, 3H)	499	
I-190		4-[6-amino-5-(2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	3,8	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,85 (s a, 2H), 4,05 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,62 (m, 2H)	485	

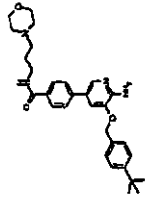
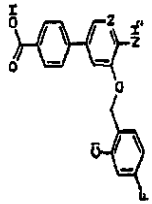
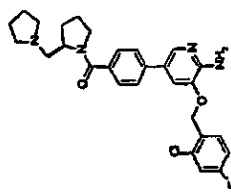
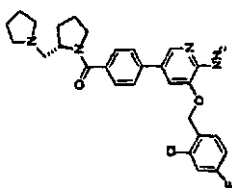
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-191		4-[6-amino-5-(2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida	5,2	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,89 (s a, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,57 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,52 (m, 4H)	501	
I-192		4-[6-amino-5-(2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida	3,8	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,94 (s a, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,59 (m, 2H), 2,59 (m, 6H), 1,83 (m, 2H)	515	
I-193		ácido 4-[6-amino-5-(4-#terc1-butil-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico		véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,25 (s, 9H, t-butilo), 5,20 (s, 2H, CH ₂), 5,85 (s a, 2H, NH ₂), 7,35–8,00 (multipletes, 10H, aromático)	376 (M+)	
I-194		{4-[6-amino-5-(4-terc-butil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona	1,89	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,94 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,49 (m, 8H), 7,21 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,80 (s a, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,62 (m, 4H), 2,2–1,5 (m, 10H), 1,34 (s, 9H)	513	
I-195		{4-[6-amino-5-(4-terc-butil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-9-il]-metanona	3,27	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,94 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,49 (m, 8H), 7,21 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,80 (s a, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,62 (m, 4H), 2,2–1,5 (m, 10H), 1,34 (s, 9H)	513	

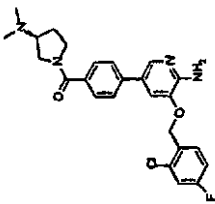
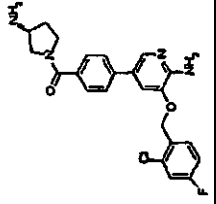
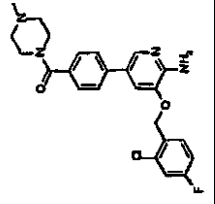
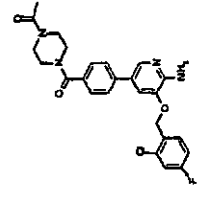
(continuación)

Tabla 2	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
	I-196		{4-[6-amino-5-(4-tert-butyl-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(3R)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	4,29	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,94 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,54 (m, 4H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,84 (s a, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,34 (s, 9H)	473
	I-197		{4-[6-amino-5-(4-tert-butyl-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	3,8	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,41 (m, 4H), 7,21 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,85 (s a, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,41 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,34 (s, 9H)	459
	I-198		1-(4-{4-[6-amino-5-(4-tert-butyl-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoil}-piperazin-1-il)-etanona	3	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,50 (m, 8H), 7,21 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,90 (s a, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,53 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,34 (s, 9H)	487
	I-199		4-[6-amino-5-(4-tert-butyl-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	2,92	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,95 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,80 (s a, 2H), 4,01 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,34 (s, 9H)	487
	I-200		4-[6-amino-5-(4-tert-butyl-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida	6,88	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,95 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,90 (s a, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,57 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,34 (s, 9H)	489

(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-201		4-[6-amino-5-(4-terc-butil-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida	6,3	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,01 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,89 (s a, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,59 (m, 2H), 2,55 (m, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,34 (s, 9H)	503	
I-202		ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico		véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 5,25 (s, 2H, CH ₂), 5,80 (s a, 2H, NH ₂), 7,20-8,00 (multipletes, 9H, aromático)	374	
I-203		{4-16-amino-5-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona	1,48	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,97 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,52 (m, 6H), 7,20 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,80 (s a, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,76 (m, 4H), 2,2-1,5 (m, 10H)	509	
I-204		{4-[6-amino-5-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona	2,5	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,97 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,52 (m, 6H), 7,20 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,80 (s a, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,76 (m, 4H), 2,2-1,5 (m, 10H)	509	

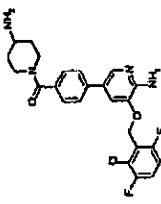
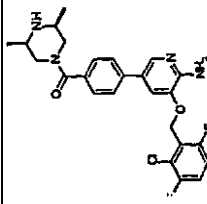
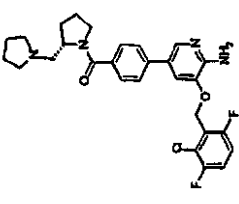
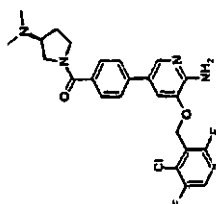
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-205		{4-[6-amino-5-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(3S)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	6,1	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,97 (s, 1H), 7,52 (m, 6H), 7,20 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,89 (m, 1H)	469	
I-206		{4-[6-amino-5-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(3S)-3-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	1,83	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,52 (m, 6H), 7,20 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,84 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,56 (m, 2H)	441	
I-207		{4-[6-amino-5-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	5	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (s, 1H), 7,52 (m, 6H), 7,20 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,43 (m, 4H), 2,33 (s, 3H)	456	
I-208		1-(4-{4-[6-amino-5-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoil}-piperazin-1-il)-etanona	5,3	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (s, 1H), 7,52 (m, 6H), 7,20 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,53 (m, 4H), 2,22 (s, 3H)	483	

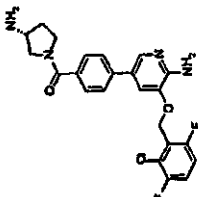
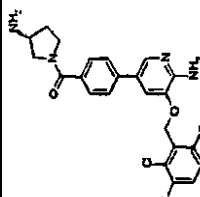
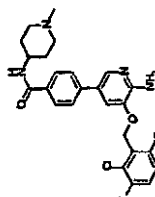
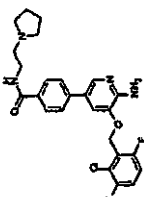
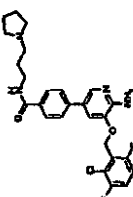
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-209		4-[6-amino-5-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida	11	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 6,0 Hz, 8,5 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,85 (s a, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,53 (m, 4H)	485	
I-210		4-[6-amino-5-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida	5,8	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,06 (m, 1H), 7,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 6,0 Hz, 8,5 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,85 (s a, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 2,55 (m, 6H), 1,83 (m, 2H)	499	
I-211		ácido 4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico	0,35	véanse los ejemplos	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 5,21 (s, 2H), 5,71 (s, 2H), 7,31-7,46 (m, 1H), 7,5-7,62 (m, 4H), 7,91-7,94 (m, 3H).		
I-212		{4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,063	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,61 (s a, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,33 (s, 3H)	473	
I-213		{4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona	0,049	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,97 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,79 (s a, 2H), 4,60 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,35 (m, 1H), 2,05 (m, 4H), 1,65 (m, 4H).	527	

(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-214		{4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-(4-amino-piperidin-1-il)-metanona	0,1	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,92 (s, 1H), 7,66 (m, 4H), 7,46 (m, 4H), 5,89 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,54 (m, 5H), 1,95 (m, 2H), 1,83 (m, 3H), 1,64 (m, 4H)	MS (ES+) m/z 543 (MH+). MS m/z473 [M+1]	
I-215		{4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona	0,1	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,98 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,81 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,18 (d, 6H)	487	
I-216		{4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2S)-2-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-1-il]-metanona	0,1	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,95 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,40 (m, 1H), 5,81 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,5 (d, 2H), 2,87 (d, 2H), 2,71 (d, 2H), 1,7-2,0 (m, 10H)	527	
I-217		{4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)piridin-3-il]-fenil}-[(3S)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	0,12	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,97 (s, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,78 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,84 (m, 1H)	487	

(continuación)

n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
I-218		{4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(3R)-3-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	0,053	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,84 (s, 1H), 7,62 (m, 5H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,78 (m, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,82 (m, 1H)	459
I-219		{4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(3S)-3-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	0,095	véanse los ejemplos	400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,84 (s, 1H), 7,62 (m, 5H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,78 (m, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,82 (m, 1H)	459
I-220		4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	0,11	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,98 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,18 (t, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,65 (m, 2H)	487
I-221		4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida	0,18	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,98 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,76 (m, 4H), 1,89 (m, 4H)	487
I-222		4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	0,19	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,72 (m, 1H), 7,95 (m, 3H), 7,57 (d, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,68 (m, 2H), 2,89 (m, 6H), 1,97 (m, 6H)	601

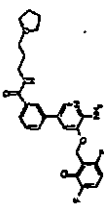
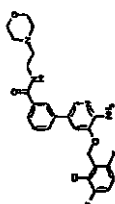
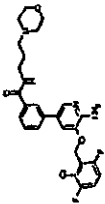
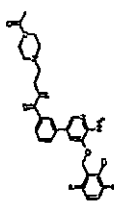
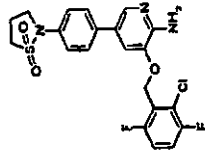
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-223		4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida	0,165	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,97 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,51 (m, 4H)	603	
I-224		4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida	0,28	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,04 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,29 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,76 (m, 4H), 3,61 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,54 (m, 4H), 1,79 (m, 2H)	517	
I-225		ácido 3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico	3,7 /0,6	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,15 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 5,75 (s, 2H), 5,31 (s a, 2H)	391	
I-226		{3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,068	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 1,1 Hz, 6,8 Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,81 (s a, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,33 (s, 3H)	473	
I-227		{3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona	0,05	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 1,2 Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,77 (s a, 2H), 4,60 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,65 (m, 4H)	527	
I-228		{3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-(4-amino-piperidin-1-il)-metanona	0,23	véanse los ejemplos	(300 MHz, CD- ₃ OD) 88,01 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,58 (m, 2H)	473	
I-229		{3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona	0,066/0,18	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,62 (s a, 2H), 4,66 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,15 (d, 3H), 0,99 (d, 3H)	487	

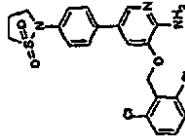
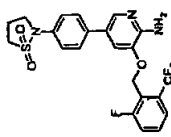
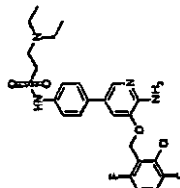
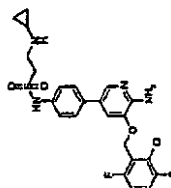
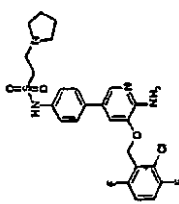
(continuación)

Tabla 2	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
I-230		{3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona	0,19	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,36 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,78 (s a, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,68 (m, 4H), 2,2-1,5 (m, 10H)	527
I-231		{3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(3S)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	0,128	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,80 (s a, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,82 (m, 1H)	487
I-232		{3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(3R)-3-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	0,12	véanse los ejemplos	(300 MHz, CD ₃ OD) 8,786 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,00-3,56 (m, 5H), 2,40 (m, 1H), 2,12 (m, 1H)	459
I-233		{3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-[(3S)-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	0,12	véanse los ejemplos	(300 MHz, CD ₃ OD) 8,786 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,00-3,56 (m, 5H), 2,40 (m, 1H), 2,12 (m, 1H)	459
I-234		3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	0,23	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,81 (s a, 2H), 3,99 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,64 (m, 2H)	487
I-235		3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida	0,26	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,96 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,83 (s a, 2H), 3,61 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,62 (m, 4H), 1,81 (m, 4H)	487

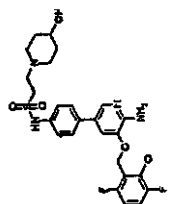
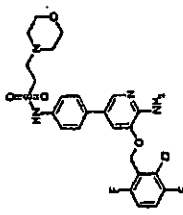
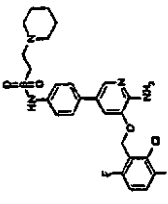
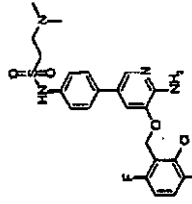
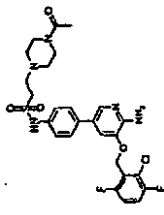
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-236		3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	0,28	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,78 (m, 1H), 8,04 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,77 (s a, 2H), 3,61 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,66 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,80 (m, 4H)	501	
I-237		3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida	0,35	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,99 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,85 (s a, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,59 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,52 (m, 4H)	503	
I-238		3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida	0,35	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,02 (m, 2H), 7,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,81 (s a, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,59 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,49 (m, 4H), 1,81 (m, 2H)	517	
I-239		N-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-benzamida	0,1	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (dd, 2H), 7,56 (t, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,02 (s a, 2H), 6,39 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,60 (m, 4H), 2,11 (s, 3H)	544	
I-240		3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-[4-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-fenil]-piridin-2-ilamina	0,1	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,88 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,23 (d, 2H), 5,70 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,49 (t, 2H), 2,41 (t, 2H)	466	

(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-241		3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-[4-(1,1-dioxo-1λ ⁸ -isotiazolidin-2-il)-fenil]-piridin-2-ilamina	0,067	véanse los ejemplos		464	
I-242		5-[4-(1,1-dioxo-λ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-fenil]-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-benciloxi)-piridin-2-ilamina	0,14	véanse los ejemplos		482	
I-243		{4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 2-diethylamino-etanosulfónico	0,043	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,70 (s a, 2H), 3,22 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,65 (c, J = 7,1 Hz, 4H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 6H)	525	
I-244		{4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 2-ciclopropil-amino-etanosulfónico	0,081	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,75 (s a, 2H), 3,25 (s, 4H), 2,17 (m, 1H), 0,9 (m, 1H), 0,50 (m, 2H), 0,40 (m, 2H)	509	
I-245		{4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 2-pirrolidin-1-il-etanosulfónico	0,082	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,72 (s a, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,59 (m, 4H), 1,86 (m, 4H)	523	

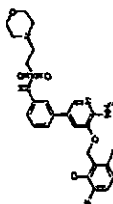
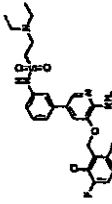
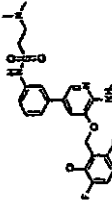
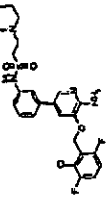
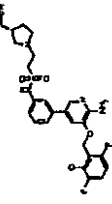
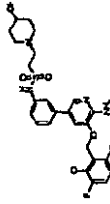
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-246		{4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-etanosulfónico	0,135	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,74 (s a, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,31 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,68 (m, 3H)	553	
I-247		{4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 2-morfolin-4-il-etanosulfónico	0,31	véanse los ejemplos	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,80 (s a, 1H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,72 (s a, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,28 (t, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,31 (m, 4H)	539	
I-248		{4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 2-piperidin-1-il-etanosulfónico	0,114	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,70 (s a, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,63 (m, 2H)	537	
I-249		{4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 2-dimetilamino-etanosulfónico	0,098	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,71 (s a, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,32 (s, 6H)	497	
I-250		{4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-etanosulfónico	0,42	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,80 (s a, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,32 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,10 (s, 3H)	580	

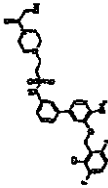
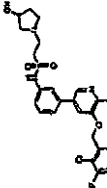
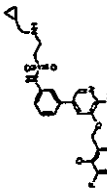
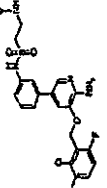
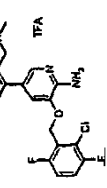
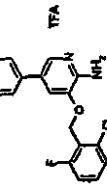
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-251		{4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-etanosulfónico	0,075	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,94 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,23 (m, 4H), 2,58 (m, 2H), 1,00 (m, 1H), 0,56 (m, 2H), 0,18 (m, 2H)	523	
I-252		{4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico	0,125	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,92 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,10 (m, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,89 (m, 2H)	539	
I-253		{4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 2-[(2S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico	0,097	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,36 (t, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,89 (m, 6H)	553	
I-254		{4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 2-[4-(2-hidroxi-acetil)-piperazin-1-il]-etanosulfónico	0,18	véanse los ejemplos	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,81 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,24 (d, 2H), 5,75 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,54 (t, 1H), 4,01 (d, 2H), 3,29 (m, 6H), 2,79 (t, 2H), 2,36 (m, 4H)	596	
I-255		{3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etanosulfónico	0,68	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 2,02 (s, 3H), 2,30 (m, 4H), 2,95 (m, 4H), 3,35 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 5,30 (d, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,35 (m, 5H), 8,00 (d, 1H), 10,17 (s, 1H)	580	
I-256		{3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-pirrolidin-1-il-etanosulfónico	0,23	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,60-1,80 (m, 4H), 2,40-2,55 (m, 4H), 3,02 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,29 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 5,29 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 6,95-7,05 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 1H), 7,25-7,45 (m, 5H), 7,97 (d, J = 1,7 Hz, 1H)	524	

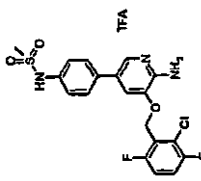
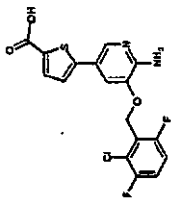
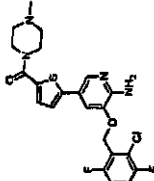
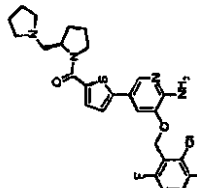
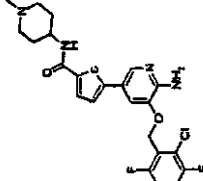
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-257		{3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 2-morfolin-4-il-etanosulfónico	1,64	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 2,42 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,90 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,31 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 5,24 (s, 2H), 5,30 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 6,95-7,05 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 1H), 7,30-7,45 (m, 5H), 7,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H)	540	
I-258		{3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 2-dietil-amino-etanosulfónico	1,67	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,00 (t, 6H), 2,52 (c, 4H), 3,02 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,29 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,98 (d, 1H)	626	
I-259		{3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 2-dimetil-amino-etanosulfónico	1,5	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 2,24 (s, 6H), 2,85 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,29 (d, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,98 (d, 1H)	498	
I-260		{3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 2-piperidin-1-il-etanosulfónico	1,63	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,30-1,60 (m, 6H), 2,30-2,45 (m, 4H), 2,89 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,29 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 6,95-7,05 (m, 1H), 7,15-7,45 (m, 6H), 7,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H)	538	
I-261		{3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 2-[(3R)-3-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico	1,7	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,60-1,8 (m, 4H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,55-2,75 (m, 2H), 2,95-3,15 (m, 2H), 3,25-3,55 (m, 3H), 3,82 (dd, J = 3,0, 11,2 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 5,28 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 8,98-7,08 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 1H), 7,25-7,45 (m, 5H), 7,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H)	554	
I-262		{3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanosulfónico	1,5	véanse los ejemplos	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,15-1,30 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,90-2,02 (m, 2H), 2,50-2,70 (m, 4H), 4,49 (s a, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,20-7,40 (m, 5H), 7,45-7,60 (m, 1H), 7,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H)	554	

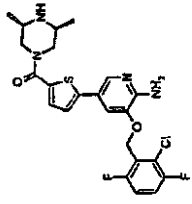
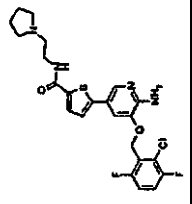
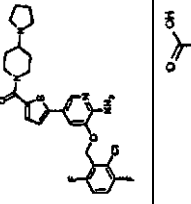
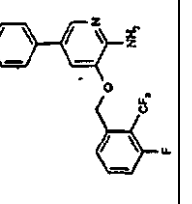
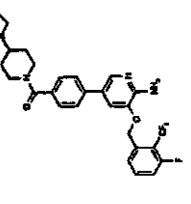
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-263		{3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 2-[4-(2-hidroxi-acetil)-piperazin-1-il]-etanosulfónico	1,14	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 2,36 (m, 4H), 2,92 (t, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,60 (s a, 1H), 4,07 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,40 (s a, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,88 (s a, 1H)	596	
I-264		{3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico	1,097	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,65 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 5,28 (s a, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,44 (m, 5H), 8,00 (d, J = 1,7 Hz, 1H)	539	
I-265		{3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-etanosulfónico	1	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 0,02 (m, 2H), 0,39 (m, 2H), 0,84 (m, 1H), 2,40 (d, 2H), 3,14 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 5,28 (s, 2H), 5,38 (s a, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,44 (m, 5H), 8,00 (d, J = 1,7 Hz, 1H)	523	
I-266		{3-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 2-ciclopropil-amino-etanosulfónico	0,9	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 0,28 (m, 2H), 0,37 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 3,15-3,40 (m, 4H), 5,30 (d, 2H), 5,39 (s, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,30-7,55 (m, 5H), 8,01 (d, 1H)	509	
I-267		3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-(2-dimetil-aminometil-fenil)-piridin-2-ilamina; compuesto con ácido trifluoro-acético		véanse los ejemplos		404	
I-268		3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-2-ilamina; compuesto con ácido trifluoro-acético	4	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₈) δ 1,94 (t, 4H), 3,31 (t, 4H), 5,44 (s, 2H), 6,56 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,83 (m, 2H)	416	

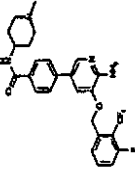
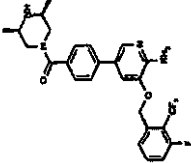
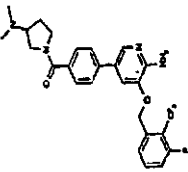
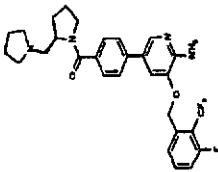
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-269		N-[4-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil]-metanosulfonamida; compuesto con ácido trifluoroacético		véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,99 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,72 (s a, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 9,79 (s, 1H)	440	
I-270		ácido 5-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-tiofeno-2-carboxílico		véanse los ejemplos		397	
I-271		{5-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-tiofen-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona		véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,10 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,27 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 4,82 (s a, 2H), 3,81 (m, 4H), 2,47 (m, 4H), 2,34 (s, 3H)	479	
I-272		{5-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-tiofen-2-il}-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona		véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,32 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,14 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,27 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 4,80 (s a, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 2,74 (m, 4H), 2,25-1,82 (m, 10H).	533	
I-273		(1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 5-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-tiofeno-2-carboxílico		véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,15 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,89 (d a, 1H), 5,29 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 4,02 (s a, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,62 (m, 2H)	493	

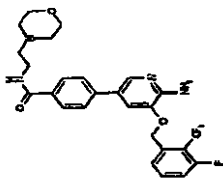
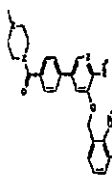
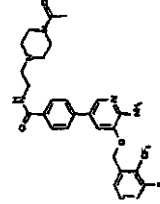
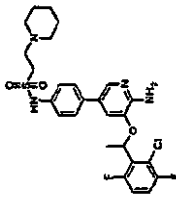
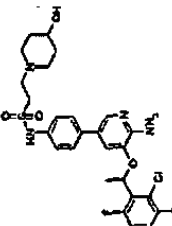
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-274		{5-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-tiofen-2-il}-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona		véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,10 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,28 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 4,82 (s a, 2H), 4,38 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,68 (s a, 1H), 1,11 (d, J = 6,2 Hz, 6H)	493	
I-275		(2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-tiofeno-2-carboxílico		véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (m a, 1H), 7,66 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,11 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,26 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 4,81 (s a, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,01 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,2 Hz, 6H)	493	
I-276		{5-[6-amino-5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-piridin-3-il]-tiofen-2-il}-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona		véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,09 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,27 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 4,80 (s a, 2H), 4,43 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,63 (m, 4H), 2,34 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,83 (m, 4H), 1,63 (m, 2H)	533	
I-277		ácido 4-[6-amino-5-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-benzoico		véanse los ejemplos		407	
I-278		{4-[6-amino-5-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona		véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,61-7,42 (m, 6H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,81 (s a, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,32 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,84 (m, 4H), 1,60 (m, 2H)	543	

(continuación)

Tabla 2	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
	I-279		4-[6-amino-5-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxy)-piridin-3-il]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida		ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,99 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,99 (d a, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,83 (s a, 2H), 4,04 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,63 (m, 2H)	503
	I-280		{4-[6-amino-5-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxy)-piridin-3-il]-fenil}-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona		véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,98 (s, 1H), 7,61-7,43 (m, 6H), 7,22 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,82 (s a, 2H), 4,65 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,12 (d, 3H), 1,00 (d, 3H)	503
	I-281		{4-[6-amino-5-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxy)-piridin-3-il]-fenil}-(3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il)-metanona		véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,61-7,43 (m, 6H), 7,21 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,87 (s a, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,82 (m, 1H)	503
	I-282		{4-[6-amino-5-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxy)-piridin-3-il]-fenil}-(2S)-2-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-1-il-metanona		véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,98 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,58-7,43 (m, 6H), 7,20 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,81 (s a, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,77 (m, 4H), 2,30-1,50 (m, 10H)	543

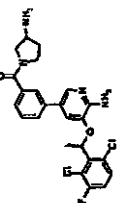
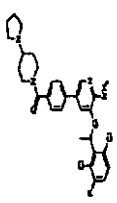
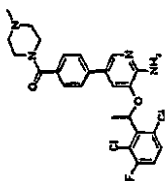
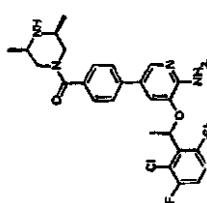
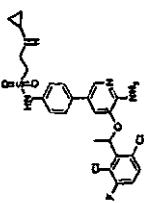
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-283		4-[6-amino-5-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-#NI-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida		véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,20 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,76 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,85 (s a, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,56 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,52 (m, 4H)	519	
I-284		{4-[6-amino-5-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona		véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,58-7,43 (m, 6H), 7,20 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,93 (s a, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,33 (s, 3H)	469	
I-285		N-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-4-[6-amino-5-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-piridin-3-il]-benzamida		véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,72 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,85 (s a, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 2,10 (s, 3H)	560	
I-286		(4-[6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il]-fenil)-amida del ácido 2-piperidin-1-il-etanosulfónico	0,18	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,84 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,06 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,49 (m, 4H), 1,83 (d, 3H), 1,62 (m, 4H), 1,48 (m, 2H)	551	
I-287		(4-[6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il]-fenil)-amida del ácido 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-etanosulfónico	0,14	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,84 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,06 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,83 (m, 5H), 1,62 (m, 2H)	567	

(continuación)

Tabla 2	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
I-288		(4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-amida del ácido 2-dimetil-amino-etanosulfónico	0,15	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,84 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,06 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,26 (m, 2H), 1,82 (d, 3H)	511
I-289		(4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-amida del ácido 2-ciclopropil-amino-etanosulfónico	0,16	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,18 (m, 3H), 5,95 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,22 (m, 4H), 2,14 (m, 1H), 1,85 (d, 3H), 0,50 (m, 2H), 0,38 (m, 2H)	523
I-290		ácido 4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-benzoico		véanse los ejemplos		422
I-291		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-[(2R)-2-pirrolidin-1-il]-metanona	0,063	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,84 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,13 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,60 (m, 4H), 1,82 (d, 3H), 1,70-2,0 (m, 10H)	557
I-292		4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	0,069	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,84 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,31 (m, 3H), 6,16 (terc, 1H), 5,90 (d, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,05 (d, 1H), 2,25 (t, 1H), 1,82 (d, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,29 (m, 2H), 0,86 (m, 2H)	559

(continuación)

Tabla 2	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
I-293		(3-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil-piridin-3-il]-fenil]-[(3R)-3-amino-pirrolidin-1-il])—metanona	0,051	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,84 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,45-3,89 (m, 4H), 3,20 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,82 (d, 3H), 1,34 (m, 2H)	489
I-294		(4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil-piridin-3-il]-fenil]-(4-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)—metanona	0,062	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,84 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,08 (t, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,13 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,30 (t, 1H), 2,80 (m, 4H), 1,82 (d, 3H), 1,80 (m, 4H), 1,35 (m, 4H), 0,89 (m, 4H)	559
I-295		(4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil-piridin-3-il]-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)—metanona	0,079	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,17 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,28 (t, 2H), 3,68 (m, 4H), 2,38 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,88 (d, 3H)	503
I-296		(4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil-piridin-3-il]-fenil]-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)—metanona	0,054	véanse los ejemplos		
I-297		(4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil-piridin-3-il]-fenil]—amida del ácido 2-ciclopropil-amino-etanosulfónico	0,164	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,79 (s, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,24 (m, 3H), 7,08 (t, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,09 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,21 (m, 4H), 2,12 (m, 1H), 1,84 (d, 3H), 0,87 (m, 1H), 0,50 (m, 2H), 0,36 (m, 2H)	539

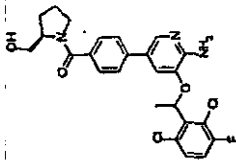
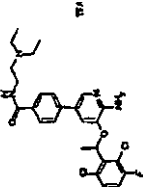
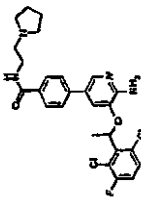
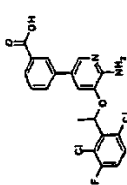
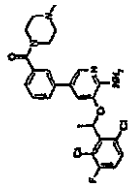
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-296		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il)-fenil)-amida del ácido 2-dimetil-amino-etanosulfónico	0,059	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,81 (s, 1H), 7,26 (m, 6H), 7,04 (t, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,12 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,31 (s, 6H), 1,85 (d, 3H)	527	
I-299		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il)-fenil)-amida del ácido 2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico	0,062	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,84 (d, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,10 (t, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,10 (terc, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,40, (s, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,88 (m, 3H), (d, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,85 (d, 3H), 1,25 (s, 1H)	570	
I-300		N-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-4-{6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil)-piridin-3-il)-benzamida	0,059	4 como en el ejemplo I-291	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,81 (m a, 1H), 6,13 (c, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,87 (d, 3H).	575 [M+1]	
I-301		4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	0,064	4 como en el ejemplo I-291	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,71 (m a, 1H), 7,92 (m, 3H), 7,42 (d, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,12 (c, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,00 (m, 6H), 2,00 (m, 6H), 1,87 (d, 3H).	533 [M+1]	
I-302		4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida	0,071	4 como en el ejemplo 291	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,90 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,83 (m a, 1H), 6,12 (c, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,53 (m, 4H), 1,87 (d, 3H).	533 [M+1]	
I-303		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il)-fenil)-((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona	0,059	4 como en el ejemplo I-291	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,76 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,24 (t, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,22 (c, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,92 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,42 (m, 1H).	491 [M+1]	

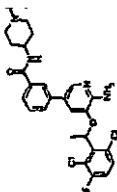
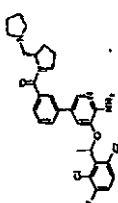
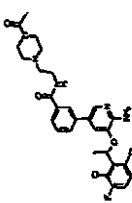
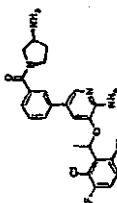
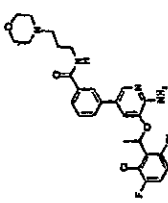
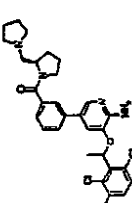
(continuación)

Tabla 2	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
	I-304		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona	0,072	4 como en el ejemplo I-291	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,76 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,24 (t, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,22 (c, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,92 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,42 (m, 1H).	491 [M+1]
	I-305		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-((4-amino-piperidin-1-il)-metanona	0,18	4 como en el ejemplo I-291		504 [M+1]
	I-306		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona	0,024	4 como en el ejemplo I-291	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,78 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,37 (m, 3H), 6,92 (d, 1H), 6,07 (c, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,82 (dd, 1,1-1), 4,15 (d, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,75 (d, 3H).	491 [M+1]
	I-307		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona	0,022	4 como en el ejemplo I-291	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,80 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,37 (m, 3H), 6,92 (d, 1H), 6,07 (c, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,82 (dd, 1H), 4,15 (d, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,75 (d, 3H).	491 [M+1]

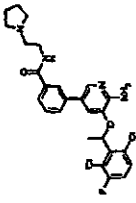
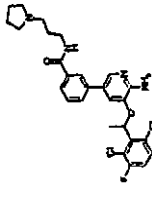
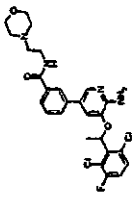
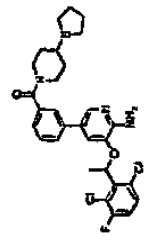
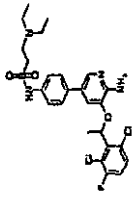
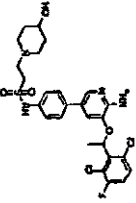
(continuación)

Tabla 2	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
	I-308		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-metanona	0,033	4 como en el ejemplo I-291	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,80 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,37 (m, 3H), 6,92 (d, 1H), 6,07 (c, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,85 (m, 3H), 1,75 (d, 3H), 1,15 (m, 1H).	505 [M+1]
	I-309		4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-N-(2-dietil-amino-etil)-benzamida	0,04	4 como en el ejemplo I-291	(300 MHz, CDCl ₃) δ 9,55 (m a, 1H), 8,80 (t, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,45 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,23 (c, 1H), 3,60 (c, 2H), 3,22 (m, 5H), 3,09 (m, 1H), 1,85 (d, 3H), 1,22 (dd, 6H).	519 [M+1]
	I-310		4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida	0,12	4 como en el ejemplo I-291	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,25 (m a, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,09 (c, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,15 (m, 6H), 2,00 (m, 4H), 1,85 (d, 3H).	518 [M+1]
	I-311		ácido 3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-benzoico		3 como en el ejemplo 211		420 [M-1]
	I-312		(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,062	4	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,86 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,30 (m, 3H), 7,07 (t, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,12 (c, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,87 (d, 3H).	503 [M+1]

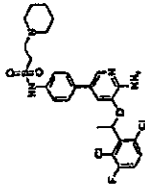
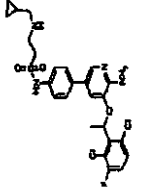
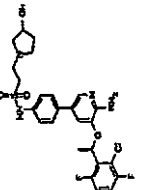
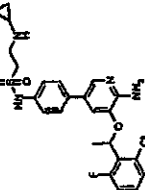
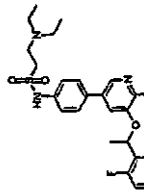
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-313		3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	0,069	4 como en el ejemplo I-312	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,28 (d a, 1H), 6,12 (c, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,87 (d, 3H), 1,80 (m, 2H).	517 [M+1]	
I-314		(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-((S)-2-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-1-il)-metanona	0,06	4 como en el ejemplo I-312	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,12 (c, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,74 (m, 4H), 1,86 (d, 3H), 1,57-2,18 (m, 11H).	559 [M+1]	
I-315		N-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-benzamida	0,069	4 como en el ejemplo I-312	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,95 (t a, 1H), 6,12 (c, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,87 (d, 3H).	576 [M+1]	
I-316		(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona	0,048	4 como en el ejemplo I-312	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,12 (c, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,86 (d, 3H), 1,84 (m, 2H).	491 [M+1]	
I-317		3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida	0,059	4 como en el ejemplo I-312	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,13 (c, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,64 (m, 6H), 2,50 (m, 6H), 1,87 (d, 3H), 1,81 (m, 2H).	549 [M+1]	
I-318		(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-((R)-2-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-1-il)-metanona	0,13	4 como en el ejemplo I-312	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,29 (dd, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,12 (c, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,74 (m, 4H), 1,86 (d, 3H), 1,57-2,18 (m, 11H).	558 [M+1]	

(continuación)

Tabla 2	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
I-319		3-((6-amino-5-((1-(2,6-dichloro-3-fluoro-fenil)-etoxi)-piridin-3-yl)-N-(2-pirrolidin-1-yl-etil)-benzamida)metanona	0,1	4 como en el ejemplo I-312	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,86 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,22 (t, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,95 (t a, 1H), 6,22 (c, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,60 (m, 2M), 2,82 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 1,87 (d, 3H), 1,82 (m, 2H).	518 [M+1]
I-320		3-((6-amino-5-((1-(2,6-dichloro-3-fluoro-fenil)-etoxi)-piridin-3-yl)-N-(3-pirrolidin-1-yl-propil)-benzamida	0,13	4 como en el ejemplo I-312	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,66 (t a, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,14 (c, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,56 (m, 4H), 1,87 (d, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,71 (m, 4H).	531 [M+1]
I-321		3-((6-amino-5-((1-(2,6-dichloro-3-fluoro-fenil)-etoxi)-piridin-3-yl)-N-(2-morfolin-4-yl-etil)-benzamida	0,18	4 como en el ejemplo I-312	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,88 (t a, 1H), 6,14 (c, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,66 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,60 (m, 4H), 1,88 (d, 3H).	535 [M+1]
I-322		(3-((6-amino-5-((1-(2,6-dichloro-3-fluoro-fenil)-etoxi)-piridin-3-yl)-fenil)-(4-pirrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-metanona	0,071	4 como en el ejemplo I-312	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,86 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,30 (m, 3H), 7,07 (t, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,12 (c, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,65 (m, 4H), 2,28 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 1,81 (m, 5H), 1,55 (m, 2H).	559 [M+1]
I-323		(4-((6-amino-5-((1-(2,6-dichloro-3-fluoro-fenil)-etoxi)-piridin-3-yl)-fenil)-amida del ácido 2-diethyl-amino-etanosulfónico	0,08	9	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,83 (s, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,21 (d, 2H), 7,06 (t, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,96 (c, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,62 (m, 4H), 1,84 (d, 3H), 1,08 (t, 6H).	571 [M+1]
I-324		(4-((6-amino-5-((1-(2,6-dichloro-3-fluoro-fenil)-etoxi)-piridin-3-yl)-fenil)-amida del ácido 2-(4-hidroxipiperidin-1-yl)-etanosulfónico	0,059	9 como en el ejemplo I-297	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,81 (s, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,25 (m, 3H), 7,07 (t, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,11 (c, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,25 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,86 (d, 3H), 1,62 (m, 2H).	583 [M+1]

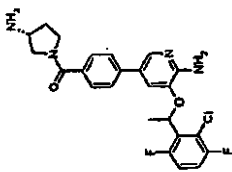
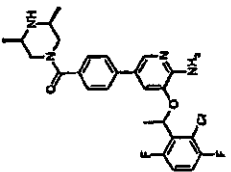
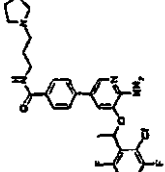
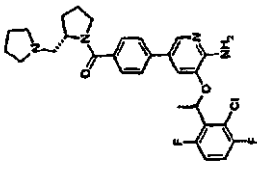
(continuación)

Tabla 2	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
n.º						
I-325		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-amida del ácido 2-piperidin-1-il-etanosulfónico	0,089	9 como en el ejemplo I-297	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,84 (s, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,21 (d, 2H), 7,06 (dd, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,11 (c, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,48 (m, 4H), 1,86 (d, 3H), 1,62 (m, 4H), 1,49 (m, 2H).	558 [M+1]
I-326		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-amida del ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-etanosulfónico	0,075	9 como en el ejemplo I-297	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,83 (s, 1H), 7,28 (m, 6H), 7,06 (dd, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,11 (c, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,22 (m, 4H), 2,50 (d, 2H), 1,86 (d, 3H), 0,84 (m, 2H), 0,52 (m, 2H), 0,15 (m, 1H).	517 [M+1]
I-327		(4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-amida del ácido 2-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etanosulfónico	0,093	9 como en el ejemplo 286	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,83 (s, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,05 (m, 3H), 5,95 (c, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,43 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,02 (m, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,84 (d, 3H), 1,81 (m, 1H).	553 [M+1]
I-328		(4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-amida del ácido 2-ciclopropil-amino-etanosulfónico	0,16	9 como en el ejemplo I-286	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 5,95 (c, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,22 (m, 4H), 2,14 (m, 1H), 1,85 (d, 3H), 0,50 (m, 2H), 0,38 (m, 2H).	523 [M+1]
I-329		(4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-amida del ácido 2-dietil-amino-etanosulfónico	0,095	9 como en el ejemplo I-286	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,84 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,02 (m, 3H), 5,96 (c, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,62 (m, 4H), 1,84 (d, 3H), 1,08 (t, 6H).	539 [M+1]

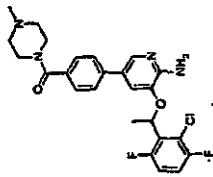
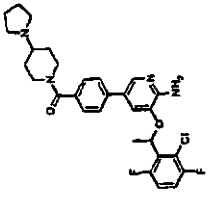
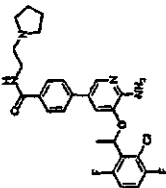
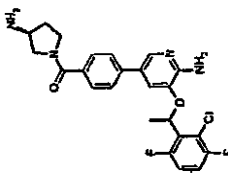
(continuación)

Tabla 2	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
	I-300		ácido 4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-benzoico		3 como en el ejemplo 211		405 [M+1]
	I-331		4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida	0,13	4	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,05 (m, 3H), 6,87 (m, 1H), 5,97 (c, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 2,60 (m, 6H), 1,84 (m, 3H).	517 [M+1]
	I-332		4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	0,079	4 como en el ejemplo I-331	-(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,80 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,05 (m, 4H), 5,98 (c, 1H), 4,90 (s, 4,00 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,84 (d, 31-1), 1,57 (m, 2H).	501 [M+1]
	I-333		(4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-(R)-2-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-1-il)-metanona	0,067	4 como en el ejemplo I-331	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,05 (m, 3H), 5,98 (c, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,74 (m, 4H), 1,84 (d, 3H), 1,57-2,18 (m, 11H)	541 [M+1]

(continuación)

Tabla 2	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
	I-334		(4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-(R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona	0,089	4 como en el ejemplo I-331	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,68 (m, 5H), 7,25 (m, 3H), 6,27 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,75 (m, 5H), 3,31 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,93 (m, 3H).	473 [M+1]
	I-335		(4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-(3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona	0,09	4 como en el ejemplo I-331	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,05 (m, 3H), 5,97 (c, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,84 (d, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,05 (m, 6H).	501 [M+1]
	I-336		4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	0,09	4 como en el ejemplo I-331	(300 MHz, CDCl ₃) δ 9,00 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 5,96 (c, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,62 (m, 4H), 1,85 (m, 7H).	515 [M+1]
	I-337		(4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-(S)-2-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-1-il)-metanona	0,09	4 como en el ejemplo I-331	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,05 (m, 3H), 5,98 (c, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 1,84 (d, 3H), 1,70-2,18 (m, 10H)	541 [M+1]

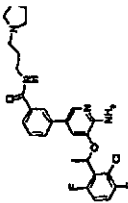
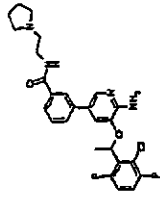
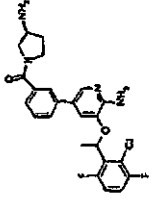
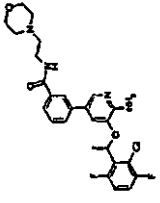
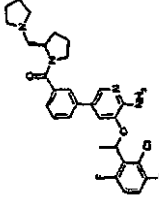
(continuación)

Tabla 2	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
	I-338		(4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,077	4 como en el ejemplo I-331	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,07 (m, 3H), 5,95 (c, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,60 (m, 4H), 2,43 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,84 (d, 3H).	487 [M+1]
	I-339		(4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-(4-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)-metanona	0,062	4 como en el ejemplo I-331	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,02 (m, 3H), 6,00 (c, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,64 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,67 (m, 4H), 2,38 (m, 1H), 1,90 (m, 9H), 1,62 (m, 2H).	541 [M+1]
	I-340		4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida	0,086	4 como en el ejemplo I-331	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,10 (m, 3H), 7,01 (m, 1H), 5,98 (c, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,85 (m, 7H).	501 [M+1]
	I-341		(4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-(S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona	0,075	4 como en el ejemplo I-331	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,76 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,75 (m, 5H), 3,31 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,95 (m, 3H).	473 [M+1]

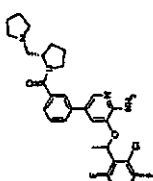
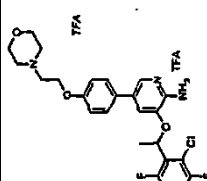
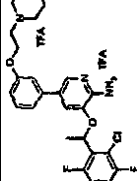
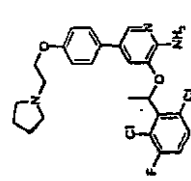
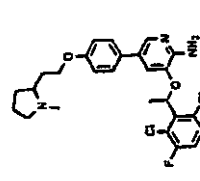
(continuación)

Tabla 2	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
I-342		ácido 3-[6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-benzoico		como en el ejemplo 211		405 [M+1]
I-343		(3-[6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil)-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona	0,16	4	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 5,97 (c, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 2,72 (m, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,84 (d, 3H), 1,17 (m, 3H), 0,98 (m, 3H).	501 [M+1]
I-344		(3-[6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil)-(R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona	0,12	4 como en el ejemplo 343	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,65 (m, 5H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,75 (m, 5H), 3,31 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,93 (m, 3H).	473 [M+1]
I-345		3-[6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	0,2	4 como en el ejemplo 343	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,00 (m, 3H), 6,15 (d, a, 1H), 5,98 (c, 1H), 4,08 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,84 (d, 3H), 1,74 (m, 2H).	501 [M+1]
I-346		(3-[6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,19	4 como en el ejemplo 343	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 5,95 (c, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,33 (m, 5H), 1,84 (d, 3H).	487 [M+1]

(continuación)

Tabla 2	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
I-347		3-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	0,21	4 como en el ejemplo 343	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,69 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,00 (m, 3H), 5,99 (c, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,63 (m, 4H), 1,84 (d, 3H), 1,77 (m, 6H).	515 [M+1]
I-348		3-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida	0,2	4 como en el ejemplo 343	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,00 (m, 4H), 5,99 (c, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,63 (m, 4H), 1,85 (m, 7H).	501 [M+1]
I-349		(3-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona	0,13	4 como en el ejemplo 343	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,70 (m, 5H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,75 (m, 5H), 3,31 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,93 (m, 3H).	473 [M+1]
I-350		3-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida	0,39	4 como en el ejemplo 343	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 5,97 (c, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,84 (m, 3H).	517 [M+1]
I-351		(3-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-((R)-2-pirrolidin-1-il-metil)-pirrolidin-1-il)-metanona	0,23	4 como en el ejemplo 343	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,05 (m, 3H), 5,98 (c, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 2,64 (m, 4H), 1,83 (d, 3H), 1,70-2,18 (m, 10H)	541 [M+1]

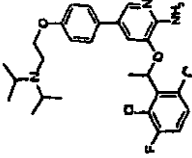
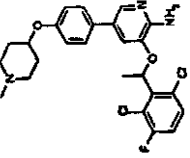
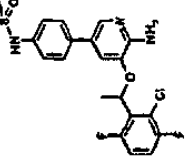
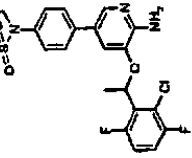
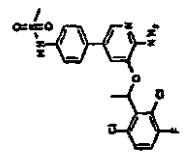
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-352		(3-[6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil)-((S)-2-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-1-il)-metanona	0,15	4 como en el ejemplo 343	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,09 (m, 3H), 5,98 (c, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,75 (m, 4H), 1,84 (d, 3H), 1,70-2,18 (m, 10H)	541 [M+1]	
I-353		3-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina	0,23	3 como en el ejemplo I-2			
I-354		3-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-5-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina	0,22	3 como en el ejemplo I-2			
I-355		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina	0,068	3 como en el ejemplo I-2	(400 MHz, DMSO-d ₆): d 7,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,5 (m, 6H), 1,90 (m, 4H), 1,807 (d, J = 6,7 Hz, 3H).	491 [M+1]	
I-356		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-[4-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-fenil]-piridin-2-ilamina	0,079	3 como en el ejemplo I-2	(400 MHz, DMSO-d ₆): d 7,73 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,284 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H, piridina-H), 6,10 (m, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,7 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,3 (m, 6H), 1,81 (d, J = 6,2 Hz, 3H).	504 [M+1]	

(continuación)

Tabla 2	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
n.º						
I-357		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxy]-5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxy)-fenil]-piridin-2-ilamina	0,13	3 como en el ejemplo 1-2	(400 MHz, DMSO-d ₆): d 7,72 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,03 (m, 3H), 6,23 (c, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,0-3,8 (m, 9H), 1,851 (d, 3H).	506 [M+1]
I-358		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxy]-5-[3-(2-morfolin-4-il-etoxy)-fenil]-piridin-2-ilamina	0,22	3 como en el ejemplo 1-2	(400 MHz, DMSO-d ₆): d 7,82 (d, 1H), 7,53 (c, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,03 (m, 3H), 6,95 (dd, 1H), 6,24 (c, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 1,851 (d, 3H).	506 [M+1]
I-359		1-(4-(6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxy]-piridin-3-il)-fenoxi)-3-morfolin-4-il-propan-2-ol	0,045	3	(400 MHz, DMSO-d ₆): d 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,44 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,96 (m, 3H), 3,57 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 2,42 [m, 6H], 1,81 (d, J = 6,7 Hz, 3H).	536 [M+1]
I-360		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxy]-5-[4-(2-dietil-amino-etoxy)-fenil]-piridin-2-ilamina	0,033	3 como en el ejemplo 1-2	(400 MHz, DMSO-d ₆): d 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,44 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,02 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,756 (m, 2H), 2,55 (m, 4H), 1,81 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 6H).	494 [M+1]
I-361		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxy]-5-[4-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina	0,043	3 como en el ejemplo 1-2	(400 MHz, DMSO-d ₆): d 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,44 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,831 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,153 (s, 3H), 1,95 (m, 3H), 1,81 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,72 (m, 4H).	504 [M+1]

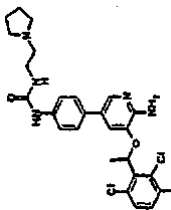
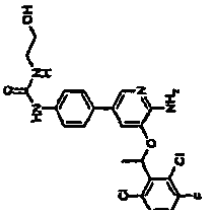
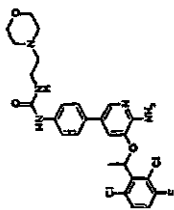
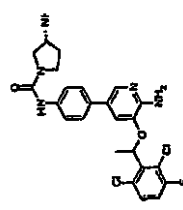
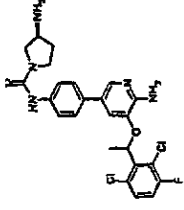
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-362		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-[4-(2-diisopropil-amino-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina	0,052	3 como en el ejemplo I-2	(400 MHz, DMSO-d ₆): d 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,44 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,74 (s, 2H), 3,68 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,76 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,81 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,986 (m, 12H).	520 [M+1]	
I-363		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina	0,052	3	(400 MHz, DMSO-d ₆): d 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,377 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,04 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,30 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,12 (m, 5H), 1,84 (m, 2H), 1,74 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,57 (m, 2H).	490 [M+1]	
I-364		N-(4-[6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil)-metanosulfonamida	0,1	3 como en el ejemplo I-135		454 [M+1]	
I-365		3-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-5-[4-(1,1-dioxo-1-lambda*6*-isotiazolidin-2-il)-fenil]-piridin-2-ilamina	0,14	3 como en el ejemplo I-240		478 [M+1]	
I-366		N-(4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil)-metanosulfonamida	0,076	3 como en el ejemplo I-135	(300 MHz, CDCl ₃) δ 9,75 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,55 (c, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 6,9 (d, 1H), 6,10 (c, 1H), 5,85 (s, 2H), 2,99 (s, 31-1), 1,80 (d, 3H).	470 [M+1]	

(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-367		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxil-5-fenil-piridin-2-ilamina	0,5	3	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,80 (d, 1H), 7,55 (c, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,35 (dd, 4H), 7,25 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,12 (c, 1H), 5,85 (s, 2H), 1,80 (d, 3H).	377 [M+1]	
I-368		N-(4-{6-amino-5-[(R)-1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-metanosulfonamida	0,066	3 como en el ejemplo I-135	(300 MHz, CDCl ₃) δ 9,80 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,30 (ddd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,10 (c, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,75 (d, 3H).	454 [M+1]	
I-369		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxil]-5-tiofen-3-il-piridin-2-ilamina	0,055	3		383 [M+1]	
I-370		5-benzo[b]tiofen-2-il-3-{1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxil}-piridin-2-ilamina	1,95	3		433 [M+1]	
I-371		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-amida del ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico	0,057	10	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,71 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,32-7,23 (m, 3H), 7,06 (t, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,77 (s a, 1H), 6,11 (c, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,60 (m, 4H), 2,57 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,87 (d, 3H).	518 [M+1]	

(continuación)

Tabla 2	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
	I-372		1-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-urea	0,21	10 como en el ejemplo I-371		532 [M+1]
	I-373		1-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-3-(2-hidroxi-etil)-urea	0,064	10 como en el ejemplo I-371	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,68 (s, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,95 (s, 2H), 6,55 (c, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,31 (m, 3H), 1,87 (d, 3H).	479 [M+1]
	I-374		1-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-urea	0,062	10 como en el ejemplo I-371	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,23 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,55 (c, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,31 (m, 6H), 2,51 (m, 4H), 1,86 (d, 3H).	548,2 [M+1]
	I-375		(4-{6-amino-5-[9-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-amida del ácido (R)-3-amino-pirrolidina-1-carboxílico	0,053	10 como en el ejemplo I-371	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,65 (m, 4H), 7,31 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 6,37 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,95 (d, 3H).	503,8 [M+1]
	I-376		(A-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-amida del ácido (S)-3-amino-pirrolidina-1-carboxílico	0,052	10 como en el ejemplo I-371	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,65 (m, 4H), 7,31 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 6,37 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,95 (d, 3H).	504,1 [M+1]

(continuación)

Tabla 2	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
n.º						
I-377		1-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-3-(1-metil-piperidin-4-il)-urea	0,04	10 como en el ejemplo I-371		534 [M+1]
I-378		1-(4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-3-(1-metil-piperidin-4-il)-urea	0,038	10 como en el ejemplo I-371		518 [M+1]
I-379		(4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-amida del ácido (R)-3-amino-pirrolidina-1-carboxílico	0,069	10 como en el ejemplo I-371		488 [M+1]
I-380		(4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-amida del ácido (S)-3-amino-pirrolidina-1-carboxílico	0,075	10 como en el ejemplo I-371		488 [M+1]
I-381		1-(4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-3-(2-hidroxi-etil)-urea	0,11	10 como en el ejemplo I-371	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,69 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,00 (c, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,32 (m, 3H), 1,83 (d, 3H).	463 [M+1]

(continuación)

Tabla 2								
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)		
I-382		(4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-amida del ácido 4-metilpiperazina-1-carboxílico	0,082	10 como en el ejemplo I-371	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,78 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,95 (m, 6,56 (s a, 1H), 6,00 (c, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,58 (m, 4H), 2,53 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,84 (d, 3H).	502 [M+1]		
I-383		1-(4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-urea	0,11	10 como en el ejemplo I-371		516 [M+1]		
I-384		1-(4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-urea	0,13	10 como en el ejemplo I-371	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,83 (d, 1H), 7,29 (m, 5H), 7,00 (m, 4H), 5,94 (c, 1H), 4,87 (s a, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,38 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,86 (d, 3H).	533,7 [M+1]		
I-385		(4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-amida del ácido (R)-2-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidina-1-carboxílico	0,13	10 como en el ejemplo I-371	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,93 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 6,95 (m, 4H), 6,70 (c, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,90 (m, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,10 (m, 3H), 1,85 (d, 3H), 1,9-1,7 (m, 3H).	555,8 [M+1]		
I-386		ácido 3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-benzoico		3 como en el ejemplo I-211		403 [M+1]		

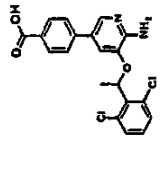
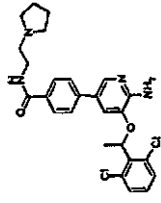
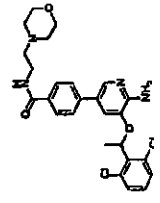
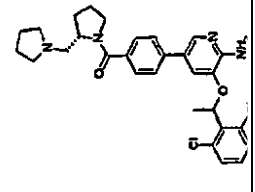
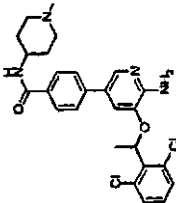
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-387		(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il)-fenil)-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona	0,16	4	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,86 (s, 1H), 7,39 (m, 4H), 7,31 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,84 (d, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 1,17 (d, 3H).	501 [M+1]	
I-388		(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il)-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona	0,1	4 como en el ejemplo I-387	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,85 (s, 1H), 7,39 (m, 4H), 7,32 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,65 (m, 4H), 2,30 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,86 (d, 3H), 1,81 (m, 3H), 1,52 (m, 4H).	539 [M+1]	
I-389		3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida	0,13	4 como en el ejemplo I-387	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,32 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,99 (m a, 1H), 6,16 (c, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,63 (m, 4H), 1,87 (d, 3H), 1,82 (m, 4H).	501 [M+1]	
I-390		3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida	0,12	4 como en el ejemplo I-367	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,32 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,78 (m a, 1H), 6,16 (c, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,59 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,87 (d, 3H).	517 [M+1]	
I-391		(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il)-fenil)-((S)-2-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-1-il)-metanona	0,098	4 como en el ejemplo I-387	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,86 (d, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,30 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 1,84 (d, 3H), 1,70-2,0 (m, 10H).	541[M+1]	
I-392		3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	0,072	4 como en el ejemplo I-387	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,60 (m a, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,32 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,17 (c, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,66 (m, 4H), 1,86 (d, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,79 (m, 4H).	513 [M+1]	

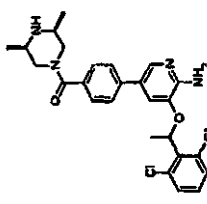
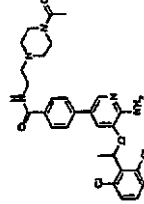
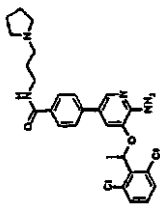
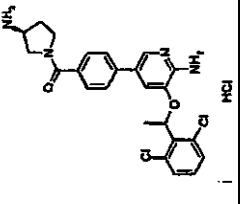
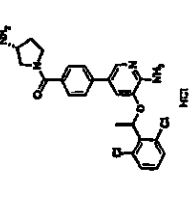
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-393		N-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-benzamida	0,079	4 como en el ejemplo I-387	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,32 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,69 (m a, 1H), 6,16 (c, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,87 (d, 3H).	556 [M+1]	
I-394		3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	0,061	4 como en el ejemplo I-387	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,15 (m, 1H), 6,05 (d a, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,86 (d, 3H), 1,70 (m, 2H).	499 [M+1]	
I-395		(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,058	4 como en el ejemplo 387	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,85 (s, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,30 (d, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,86 (d, 2H).	487 [M+1]	
I-396		(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-((R)-2-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-1-il)-metanona	0,18	4 como en el ejemplo I-387	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,86 (d, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,30 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 1,84 (d, 3H), 1,70-2,0 (m, 10H)	541 [M+1]	
I-397		(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona	0,055	4 como en el ejemplo I-387	(300 MHz, CD ₃ OD) 87,74, (s, 1H), 7,69-7,43 (m, 6H), 7,32 (t, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,05-3,60 (m, 4H), 3,50 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,90 (d, 3H).	471 [M+1]	
I-398		(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona	0,072	4 como en el ejemplo I-387	(300 MHz, CD ₃ OD) 87,74 (s, 1H), 7,69-7,43 (m, 6H), 7,32 (t, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,05-3,60 (m, 4H), 3,50 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,90 (d, 3H).	471 [M+1]	

(continuación)

Tabla 2	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
I-399		ácido 4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-benzoico			3 como en el ejemplo I-211		403 [M+1]
I-400		4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida		0,059	4	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,87 (m a, 1H), 6,15 (c, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,58 (m, 4H), 1,87 (d, 3H), 1,80 (m, 4H).	501 [M+1]
I-401		4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida		0,073	4 como en el ejemplo I-400	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,77 (m a, 1H), 6,15 (c, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,57 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,87 (d, 3H).	515 [M+1]
I-402		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-((S)-2-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-1-il)-metanona		0,068	4 como en el ejemplo 400	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,15 (c, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 1,86 (d, 3H), 1,70-2,0 (m, 10H)	539 [M+1]
I-403		4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida		0,062	4 como en el ejemplo I-400	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,15 (c, 1H), 5,97 (d a, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 9,86 (d, 3H), 1,60 (m, 2H).	501 [M+1]

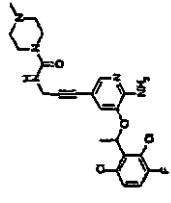
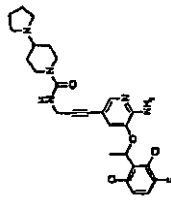
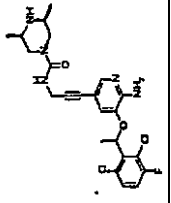
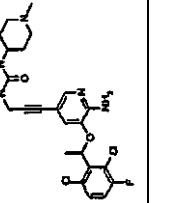
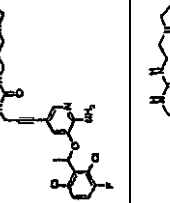
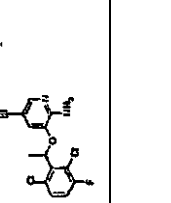
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-404		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona	0,052	4 como en el ejemplo I-400	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,32 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,15 (c, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,87 (d, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,15 (d, 3H), 0,98 (d, 3H).	499 [M+1]	
I-405		N-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-benzamida	0,062	4 como en el ejemplo I-400	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,69 (m a, 1H), 6,15 (c, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,87 (d, 3H).	556 [M+1]	
I-406		4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)benzamida	0,061	4 como en el ejemplo I-400	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,80 (m a, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,15 (c, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,66 (m, 4H), 1,67 (d, 3H), 1,85 (m, 4H), 1,25 (m, 2H).	513 [M+1]	
I-407		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-metanona	0,05	4 como en el ejemplo I-400	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,74-7,24 (m, 9H), 6,39 (m, 1H), 4,05-3,60 (m, 4H), 3,50 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,90 (d, 3H).	471 [M+1]	
I-408		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona	0,049	4 como en el ejemplo I-400	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,74-7,24 (m, 9H), 6,39 (m, 1H), 4,05-3,60 (m, 4H), 3,50 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,90 (d, 3H).	471 [M+1]	

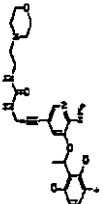
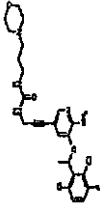
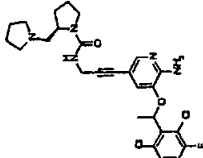
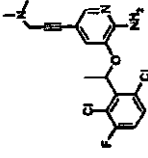
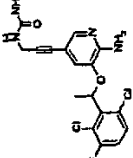
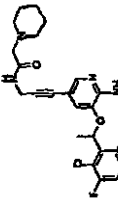
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-409		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-(R)-2-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-1-il)-metanona	0,081	4 como en el ejemplo I-400	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,15 (c, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 1,86 (d, 3H), 1,70-2,0 (m, 10H)	539 [M+1]	
I-410		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona	0,055	4 como en el ejemplo I-400	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,39 (m, 4H), 7,32 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,15 (c, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,60 (m, 4H), 2,28 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,86 (d, 3H), 1,81 (m, 4H), 1,56 (m, 2H).	541 [M+1]	
I-411		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,053	4 como en el ejemplo I-400	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,31 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,15 (c, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,41 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,86 (d, 3H).	487 [M+1]	
I-412		(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-prop-2-inil)-amida del ácido (S)-2-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidina-1-carboxílico	0,067	11	(300 MHz, CDCl ₃) δ 9,05 (a, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,02 (c, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,15 (dd, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 2,45 (m, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,78 (d, 3H), 1,65 (a, 7H).	534 [M+1]	

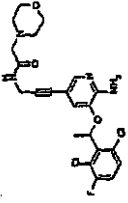
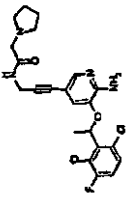
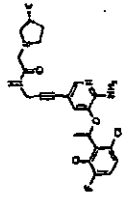
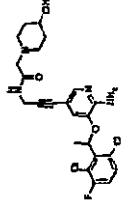
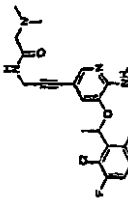
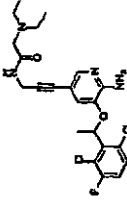
(continuación)

Tabla 2	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
I-413		(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxil]-píridin-3-il}-prop-2-inil)-amida del ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico	0,056	11	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,75 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,02 (c, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,20 (d, 2H), 3,45 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,81 (d, 3H).	480 [M+1]
I-414		(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxil]-píridin-3-il}-prop-2-inil)-amida del ácido 4-pirrolidin-1-il-piperidina-1-carboxílico	0,058	11	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,75 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,10 (t, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,02 (c, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,20 (d, 2H), 3,89 (d, 1H) 2,89 (t, 2H), 2,55 (s, 4H), 2,21 (m, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,81 (d, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).	534 [M+1]
I-415		(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxil]-píridin-3-il}-prop-2-inil)-amida del ácido (3R,5S)-3,5-dimetil-piperazina-1-carboxílico	0,063	11	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,75 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,02 (c, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,20 (d, 2H), 3,85 (d, 1H), 2,85 (m, 4H), 2,45 (t, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,01 (d, 6H).	494 [M+1]
I-416		1-(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxil]-píridin-3-il}-prop-2-inil)-3-(1-metil-piperidin-4-il)-urea	0,051	11	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,75 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,00 (c, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,80 (d, 1H), 4,15 (d, 2H), 2,75 (d, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (t, 2H), 1,95 (d, 2H), 1,75 (d, 3H), 1,45 (d, 2H).	494 [M+1]
I-417		1-(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxil]-píridin-3-il}-prop-2-inil)-3-(3-pirrolidin-1-il)-propil)-urea	0,062	11	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,70 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,00 (c, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,15 (d, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,50 (m, 6H), 1,80 (d, 3H), 1,82 (m, 4H), 1,60 (m, 2H).	508 [M+1]
I-418		1-(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxil]-píridin-3-il}-prop-2-inil)-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-urea	0,052	11	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,70 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,00 (c, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,15 (d, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,80 (d, 3H), 1,70 (s, 4H).	496 [M+1]

(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-419		1-(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-prop-2-inil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-urea	0,055	11	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,73 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,00 (c, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,15 (d, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 2,45 (m, 6H), 1,80 (d, 3H).	510 [M+1]	
I-420		1-(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-prop-2-inil)-3-(3-morfolin-4-il-propil)-urea	0,064	11	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,70 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,00 (c, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,15 (d, 2H), 3,70 (m, 6H), 3,20 (s, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,80 (d, 3H), 1,65 (m, 2H).	524 [M+1]	
I-421		(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-prop-2-inil)-amida del ácido (R)-2-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidina-1-carboxílico	0,071	11	(300 MHz, CDCl ₃) δ 9,05 (a, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,02 (c, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,15 (dd, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 2,45 (m, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,78 (d, 3H), 1,65 (a, 7H).	534 [M+1]	
I-422		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(3-dimetil-amino-prop-1-inil)-piridin-2-ilamina	0,071	11		382 [M+1]	
I-423		3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-prop-2-inil)-urea	0,062	11		397 [M+1]	
I-424		N-(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-prop-2-inil)-2-piperidin-1-il-acetamida	0,016	12	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,74 (s, 1H), 7,45 (m a, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,00 (c, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,26 (d, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,46 (m, 4H), 1,81 (d, 3H), 1,59 (m, 4H), 1,45 (m, 2H).	579 [M+1]	

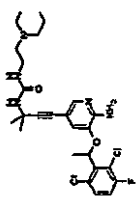
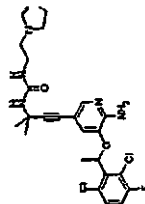
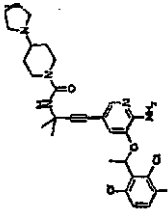
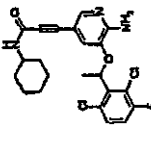
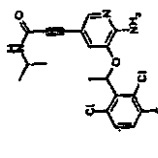
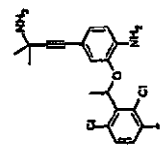
(continuación)

Tabla 2	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
I-425			N-(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-píridin-3-il}-prop-2-inil)-2-morfolin-4-il-acetamida	0,027	12	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,74 (s, 1H), 7,45 (m a, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,08 (t, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,00 (c, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,27 (d, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,05 (s, 2H), 2,54 (m, 4H), 1,81 (d, 3H).	481 [M+1]
I-426			N-(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-píridin-3-il}-prop-2-inil)-2-pirrolidin-1-il-acetamida	<0,0091	12	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,74 (s, 1H), 7,37 (m a, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,00 (c, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,27 (d, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,63 (m, 4H), 2,01 (m, 2H), 1,81 (d, 3H), 1,80 (m, 2H).	465 [M+1]
I-427			N-(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-píridin-3-il}-prop-2-inil)-2-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-acetamida	0,011	12	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,71 (s, 1H), 7,45 (m a, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,99 (c, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,79 (d, 3H), 1,78 (m, 2H).	481 [M+1]
I-428			N-(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-píridin-3-il}-prop-2-inil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-acetamida	0,012	12	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,73 (d, 1H), 7,38 (m a, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,00 (c, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,26 (d, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,92 (m, 4H), 1,80 (d, 3H).	495 [M+1]
I-429			N-(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-píridin-3-il}-prop-2-inil)-2-dimetil-amino-acetamida	0,022	12	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,73 (d, 1H), 7,38 (m a, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,00 (c, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,26 (d, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,31 (s, 6H), 1,80 (d, 3H).	439 [M+1]
I-430			N-(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-píridin-3-il}-prop-2-inil)-2-dietil-amino-acetamida	0,013	12	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,73 (d, 1H), 7,59 (m a, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,00 (c, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,25 (d, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,57 (dd, 4H), 1,80 (d, 3H), 1,03 (t, 6H).	467 [M+1]

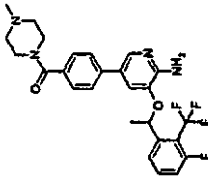
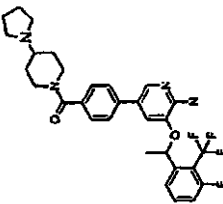
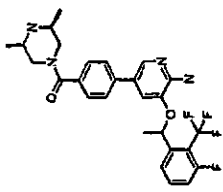
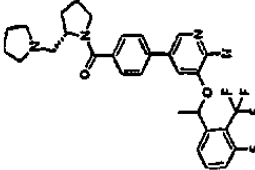
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-431		2-(4-acetil-piperazin-1-il)-N-(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-prop-2-inil)-acetamida	0,027	12	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,73 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,25 (m a, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,00 (c, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,27 (d, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,53 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,81 (d, 3H).	522 [M+1]	
I-432		(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxil]-piridin-3-il}-1,1-dimetil-prop-2-inil)-amida del ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico	Ki 0,61	13 como en el ejemplo I-412	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,73 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,01 (c, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,64 (s, 1H), 3,38 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,79 (d, 3H), 1,70 (s, 6H).	508 [M+1]	
I-433		3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-1,1-dimetil-prop-2-inil)-amida del ácido (3R,5S)-3,5-dimetil-piperazina-1-carboxílico	Ki 1,5	11	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,74 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,01 (c, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,59 (s, 1H), 3,75 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 1,80 (d, 3H), 1,71 (s, 6H), 1,09 (d, 6H).	522 [M+1]	
I-434		3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-1,1-dimetil-prop-2-inil)-amida del ácido (R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carboxílico	Ki 1,22	11	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,44 (s a, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,01 (c, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,82-1,68 (m, 17H), 1,56 (m, 1H).	562 [M+1]	
I-435		(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-1,1-dimetil-prop-2-inil)-amida del ácido (S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carboxílico	Ki 1,58	11	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,44 (s a, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,01 (c, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,82-1,68 (m, 17H), 1,56 (m, 1H).	562 [M+1]	

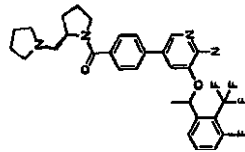
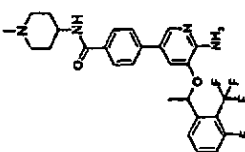
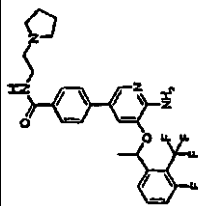
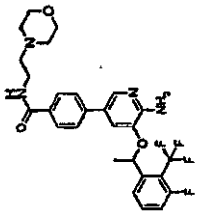
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-436		1-(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-1,1-dimetil-prop-2-inil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-urea	Ki 1,11	11	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,01 (c, 1H), 5,53 (m a, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,66 (s a, 1H), 3,56 (m, 4H), 3,32 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,35 (m, 4H), 1,81 (d, 3H), 1,64 (s, 6H).	538 [M+1]	
I-437		1-(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-1,1-dimetil-prop-2-inil)-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-urea	Ki 0,69	11	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,01 (c, 1H), 5,68 (m a, 1H), 5,14 (s a, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,81 (d, 3H), 1,68 (m, 4H), 1,63 (s, 6H).	522 [M+1]	
I-438		(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxil]-piridin-3-il}-1,1-dimetil-prop-2-inil)-amida del ácido 4-pirrolidin-1-il-piperidina-1-carboxílico	Ki 0,72	11	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,73 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,01 (c, 1H), 5,68 (m a, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,68 (s a, 1H), 3,88 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,58 (m, 4H), 2,28 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,81 (d, 3H), 1,80 (m, 4H), 1,70 (s, 6H), 1,50 (m, 2H).	562 [M+1]	
I-439		ciclohexilamida del ácido 3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-propinoico	Ki 0,46	11	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,85 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,00 (c, 1H), 5,69 (d a, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,12 (m, 1H), 1,81 (d, 3H), 1,20 (d, 6H).	410 [M+1]	
I-440		isopropilamida del ácido 3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-propinoico	Ki 0,43	11	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,86 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,00 (c, 1H), 5,72 (d a, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,82 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,80 (d, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,20 (m, 2H).	450 [M+1]	
I-441		4-(3-amino-3-metil-but-1-inil)-2-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-fenilamina	Ki 1,06	11	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,60 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,25 (t, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,06 (c, 1H), 1,84 (d, 3H), 1,66 (s, 6H).	382 [M+1]	

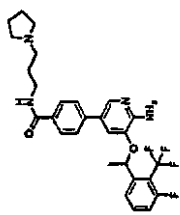
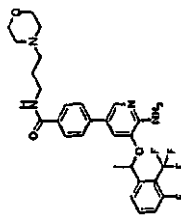
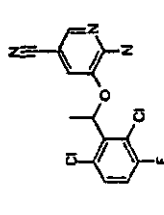
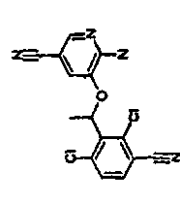
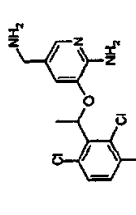
(continuación)

Tabla 2	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
	I-442		(4-{6-amino-5-[1-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	16 % a 1 µM	13	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,10 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,80 (c, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,58 (m, 4H), 2,53 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,84 (d, 3H).	503 [M+1]
	I-443		(4-{6-amino-5-[1-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-(4-pirrolidin-1-il)-metanona	13 % a 1 µM	13	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,32 (d, 5H), 7,17 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,79 (c, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,64 (m, 4H), 2,34 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,81 (m, 4H), 1,73 (d, 3H), 1,56 (m, 2H).	557 [M+1]
	I-444		(4-{6-amino-5-[1-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-(3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona	10 % a 1 µM	13	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,9 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,36 (m, 5H), 7,11 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,81 (c, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,73 (d, 3H), 1,10 (m, 7H).	517 [M+1]
	I-445		(4-{6-amino-5-[1-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-(S)-2-pirrolidin-1-il)-metanona	15 % a 1 µM	13	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,80 (c, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 1,73 (d, 3H), 1,20-2,0 (m, 10H).	557 [M+1]

(continuación)

Tabla 2	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
	I-446		(4-{6-amino-5-[1-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-(R)-2-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-1-il)-metanona	12 % a 1 µM	13	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,80 (c, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 1,73 (d, 3H), 1,20-2,0 (m, 10H).	557 [M+1]
	I-449		4-{6-amino-5-[1-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	12 % a 1 µM	13	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,90 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,00 (d a, 1H), 5,80 (c, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,02 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,73 (d, 3H), 1,62 (m, -2H).	517 [M+1]
	I-450		4-{6-amino-5-[1-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida	7 % a 1 µM	13	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,90 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,80 (c, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,62 (m, 4H), 1,81 (m, 4H), 1,72 (d, 3H).	517 [M+1]
	I-451		4-{6-amino-5-[1-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida	12 % a 1 µM	13	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,91 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,78 (s a, 1H), 5,82 (c, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,57 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,73 (d, 3H).	533 [M+1]

(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-452		4-{6-amino-5-[1-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-etoxil]-piridin-3-il)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	3 % a 1 uM	13	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,81 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,80 (c, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,66 (m, 4H), 1,85 (m, 6H), 1,73 (d, 3H).	531 [M+1]	
I-453		4-{6-amino-5-[1-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-etoxil]-piridin-3-il)-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida	10 % a 1 uM	13	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,93 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,53 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,82 (c, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,57 (m, 2H), 2,54 (m, 6H), 1,81 (m, 2H), 1,73 (d, 3H).	547 [M+1]	
I-454		6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-nicotinonitrilo	7 % a 1 uM	ejemplo I-454	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,93 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,46 (t, 1H), 6,88 (a, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,02 (c, 1H), 1,77 (d, 3H).	325 [M-1]	
I-455		6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-ciano-fenil)-etoxil]-nicotinonitrilo	6 % a 1 uM	ejemplos I-455	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,00 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,07 (t, 2H), 5,78 (d, 1H), 1,74 (d, 3H).	332 [M-1]	
I-456		5-aminometil-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-2-ilamina	0 % a 1 uM	ejemplo I-456	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,53 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,98 (c, 1H), 5,47 (a, 2H), 1,74 (d, 3H)	331 [M+1]	

(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-457		{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-ilmetil}-amida del ácido (R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carboxílico	1 % a 1 uM	ejemplo I-457	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,58 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,06 (t, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,78 (d, 3H), 1,72 (a, 1H).	511 [M+1]	
I-458		N-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida	0 % a 1 uM	como en el ejemplo 113	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7,51 (m, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,96 (c, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,84 (d, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,76 (d, 3H)	409 [M+1]	
I-459		N-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-ilmetil]-acetamida	2 % a 1 uM	como en el ejemplo I-14	(400 MHz, CDCl ₃): d 7,49 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,03 (c, 1H), 5,49 (s a, 1H), 4,82 (s a, 2H), 4,29 (dd, 1H), 4,12 (dd, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,83 (d, J 8,0 Hz, 3H).	372 [M+1]	
I-460		N-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-ilmetil]-4-metil-bencenosulfonamida	9 % a 1 uM	como en el ejemplo 113	(400 MHz, CDCl ₃): d 7,69 (d, 2H), 7,29 (m, 4H), 7,06 (t, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,98 (c, 1H), 4,84 (s a, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,86 (dt, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,83 (d, J 8,0 Hz, 3H).	485 [M+1]	
I-461		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxil]-5-vinil-piridin-2-ilamina	Ki 0,68	3	(400 MHz, CDCl ₃): d 7,56 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,19 (dd, 1H), 6,07 (c, 1H), 5,40 (d, J 16 Hz, 1H), 5,02 (d, J 12 Hz, 1H), 4,85 (s a, 2H), 1,85 (d, J 8,0 Hz, 3H).	327 [M+1]	
I-462		(S)-1-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il)-etano-1,2-diol	2 % a 1 uM	ejemplo I-462	(400 MHz, CDCl ₃): d 7,55 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,05 (c, 1H), 4,82 (s a, 2H), 4,63 (m, 1H), 3,54 (m, 4H), 1,83 (d, J 8,0 Hz, 3H).	362 [M+1]	

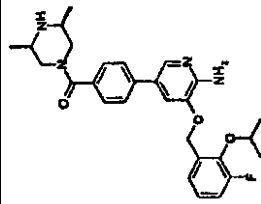
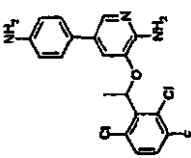
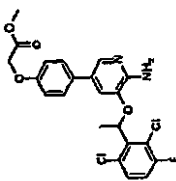
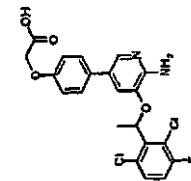
(continuación)

Tabla 2	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
I-463		(R)-1-[(6-amino-5-[1-(2,6-dichloro-3-fluorophenyl)ethoxy]pyridin-3-yl)ethanol-1,2-diol]	2 % a 1 μM	como en el ejemplo I, 462	(400 MHz, CDCl ₃): δ 7,55 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,05 (c, 1H), 4,82 (s a, 2H), 4,63 (m, 1H), 3,54 (m, 4H), 1,83 (d, J 8,0 Hz, 3H).	362 [M+1]
I-464		3-[1-(2,6-dichloro-3-fluorophenyl)ethoxy]-5-[1H-pirazol-4-yl]-pyridin-2-ilamina	Ki 0,10	3	(400 MHz, CDCl ₃): δ 7,65 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,17 (c, J 8,0 Hz, 1H), 1,93 (d, J 8,0 Hz, 3H)	367 [M+1]
I-465		3-[1-(2,6-dichloro-3-fluorophenyl)ethoxy]-5-[1-(2-pirrolidin-1-yl-ethyl)-1H-pirazol-4-yl]-pyridin-2-ilamina	Ki 0,34	14	(400 MHz, CDCl ₃): δ 7,71 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,09 (m, 1H), 4,26 (t, J 8,0 Hz, 2H), 2,98 (t, J 8,0 Hz, 2H), 2,55 (m, 4H), 1,87 (d, J 8,0 Hz, 3H), 1,26 (m, 4H)	465 [M+1]
I-466		3-[1-(2,6-dichloro-3-fluorophenyl)ethoxy]-5-[1-(2-disopropil-amino-ethyl)-1H-pirazol-4-yl]-pyridin-2-ilamina	Ki 0,47	14	(400 MHz, CDCl ₃): δ 7,76 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,05 (t, J 8,0 Hz, 2H), 2,83 (t, 2H), 1,86 (d, J 4,0 Hz, 3H), 0,96 (d, J 8,0 Hz, 12H).	495 [M+1]
I-467		3-[1-(2,6-dichloro-3-fluorophenyl)ethoxy]-5-[1-(2-morfolin-4-yl-ethyl)-1H-pirazol-4-yl]-pyridin-2-ilamina	Ki 0,083	14	(400 MHz, CDCl ₃): δ 7,72 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,19 (m, 1H), 4,61 (m, 2H), 3,89 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,02 (m, 4H), 1,93 (d, J 8,0 Hz, 3H).	481 [M+1]

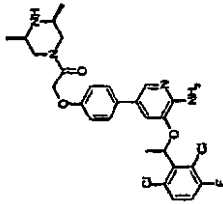
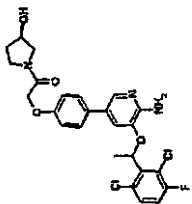
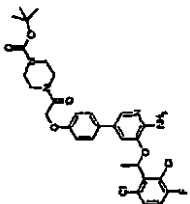
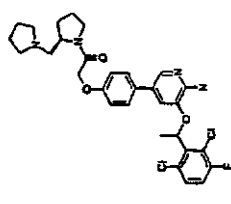
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-468		5-bromo-3-((3-fluoro-2-metoxi-benciloxi)-piridin-2-ilamina	8 % a 1 uM	15	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,67 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,96 (s, 3H)	328 [M+1]	
I-469		5-bromo-3-[1-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina	7 % a 1 uM	15	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,51 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,72 (c, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,57 (d, 3H)	342 [M+1]	
I-470		{4-[6-amino-5-(3-fluoro-2-metoxi-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona	3 % a 1 uM	3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,24 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,18 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 2,49 (m, 4H), 1,21 (m, 6H).	465 [M+1]	
I-471		(4-[6-amino-5-[1-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil)-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona	1 % a 1 uM	3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,25 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,03 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 2,49 (m, 4H), 1,67 (d, 3H), 1,20 (m, 6H)	479 [M+1]	
I-472		5-bromo-3-(3-fluoro-2-isopropoxi-benciloxi)-piridin-2-ilamina	Ki 12,1	15	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,59 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,12 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,43 (m, 1H), 1,26 (d, 6H)	356	

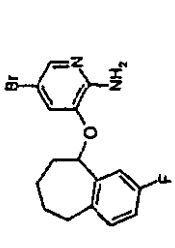
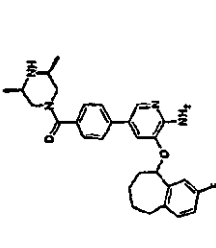
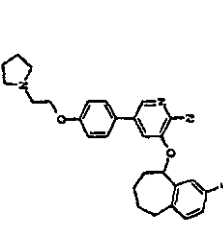
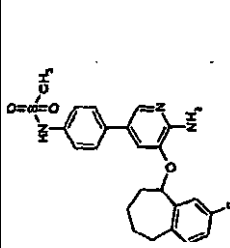
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-473		{4-[6-amino-5-(3-fluoro-2-isopropoxi-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona	Ki 12,7	3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,45 (d, 1H), 8,79 (c, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,17 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,49 (m, 4H), 1,28 (d, 8H), 1,20 (m, 6H)	493	
I-474		5-(4-amino-fenil)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-2-ilamina		3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,66 (d, 1H), 7,55 (c, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,56 (d, 2H), 6,08 (c, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 1,78 (d, 3H)	393	
I-475		éster metílico del ácido 4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenoxi)-acético	Ki 0,20	como en el ejemplo I-55	(400 MHz, CDCl ₃): d 7,82 (s, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,06 (m, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,12 (c, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,86 (d, J 8,0 Hz, 3H).	467	
I-476		ácido (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenoxi)-acético	Ki 0,20	como en el ejemplo I-55	(400 MHz, CDCl ₃): d 7,70 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 6,05 (c, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,75 (d, J 8,0 Hz, 3H).	453	

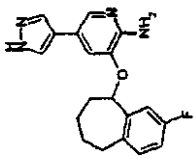
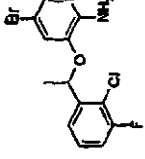
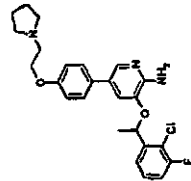
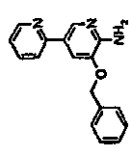
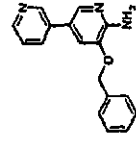
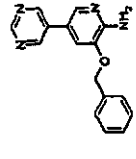
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-477		2-(4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il]-fenoxi)-1-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-etanona	Ki 0,027	4	(400 MHz, CDCl ₃): d 7,48 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,20 (c, 1H), 4,73 (m, 3H), 4,10 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 1,94 (d, J 8,0 Hz, 3H), 1,34 (m, 6H).	548	
I-478		2-(4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il]-fenoxi)-1-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etanona	Ki 0,041	4	(400 MHz, CDCl ₃): d 7,48 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,20 (c, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 3,69 (m, 3H), 3,48 (m, 1H), 2,10 (m, 3H), 1,92 (m, 5H).	521	
I-479		éster terc-butílico del ácido 4-[2-(4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il]-fenoxi)-acetil]-piperazina-1-carboxílico	Ki 0,16	4	(400 MHz, CDCl ₃): d 7,50 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 6,20 (c, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,45 (m, 4H), 1,93 (d, J 8,0 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H).	620	
I-480		2-(4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il]-fenoxi)-1-((R)-2-pirrolidin-1-il)-etanona		4	(400 MHz, CDCl ₃): d 7,48 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,20 (c, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 1,93 (d, J 8,0 Hz, 3H), 2,16-1,66 (m, 10H).	588	

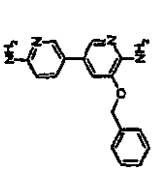
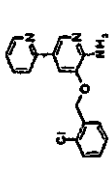
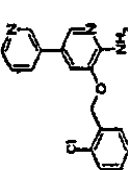
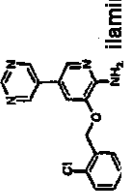
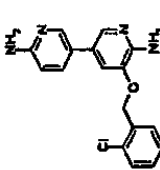
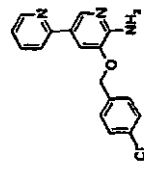
(continuación)

Tabla 2	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
I-481		5-bromo-3-(3-fluoro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-iloxy)-piridin-2-ilamina			15	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,57 (d, 1H), 7,16 (m, 3H), 6,95 (dt, 1H), 6,07 (d, 2H), 5,63 (d, 1H), 2,10 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,34 (m, 1H).	352
I-482		{4-[6-amino-5-(3-fluoro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-iloxy)-piridin-3-il]-fenil}-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona			3		493
I-483		3-(3-fluoro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-iloxy)-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxy)-fenil]-piridin-2-ilamina			3		462
I-484		N-{4-[6-amino-5-(3-fluoro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-iloxy)-piridin-3-il]-fenil}-metanosulfonamida			3		442

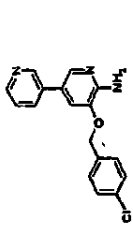
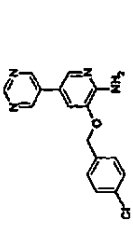
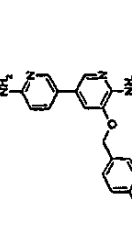
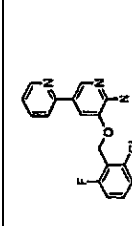
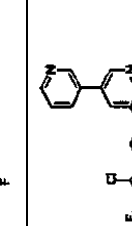
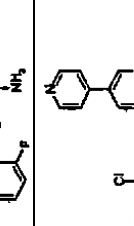
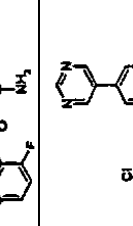
(continuación)

Tabla 2	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
I-485		3-(3-fluoro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-iloxy)-5-(1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina			3		337 [M-1]
I-486		5-bromo-3-[1-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina		0 % a 1 µM	15	(400 MHz, CDCl ₃): d 7,68 (s, 1H), 7,24 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 5,64 (c, 1H), 4,78 (s a, 2H), 1,68 (d, J 8,0 Hz, 3H).	347
I-487		3-[1-(2-cloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina		Ki 3,30	3	(400 MHz, CDCl ₃): d 7,50 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,95 (m, 2H), 5,90 (c, 1H), 4,36 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,82 (d, J 8,0 Hz, 3H).	456
I-488		5'-benciloxy-[2,3']bipiridinil-6-ilamina		> 20	16	(CDCl ₃) d 5,15 (s a, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,34-7,46 (m, 5H), 7,64 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,70 (td, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 4 Hz, 1H).	278
I-489		5-benciloxy-[3,3']bipiridinil-6-ilamina		> 20	16	(CDCl ₃) d 5,17 (s, 2H), 5,27 (s a, 2H), 7,19 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 7,35-7,44 (m, 5H), 7,70 (dt, J = 2, 8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2 Hz 1H), 8,56 (dd, J = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2 Hz, 1H).	278
I-490		3-benciloxy-5-pirimidin-5-il-piridin-2-ilamina		> 20	16	(CDCl ₃) d 5,22 (s, 2H), 6,15 (s a, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,43 (m, 5H), 7,77 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 9,20 (s, 1H).	279

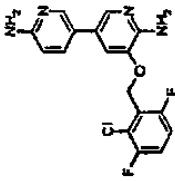
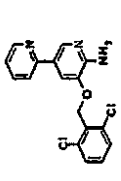
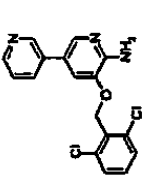
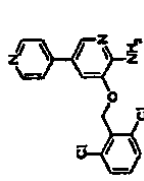
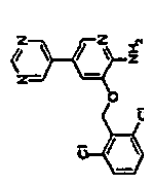
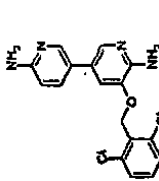
(continuación)

Tabla 2								
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)		
I-491		5-benciloxi-[3,3']bipiridinil-6,6'-diamina	> 20	16	(CDCl ₃) d 4,40 (s a, 2H), 4,94 (s a, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,35-7,44 (m, 5H), 7,56 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2 Hz, 1H).	293		
I-492		5'-(2-cloro-benciloxi)-[2,3']bipiridinil-6'-ilamina	8,24	16	(CDCl ₃) d 5,33 (s, 2H), 5,99 (s a, 2H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,29-7,37 (m, 2H), 7,42-7,51 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,72 (dt, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,65 (dd, 1H).	312		
I-493		5-(2-cloro-benciloxi)-[3,3']bipiridinil-6-ilamina	4,6	16		312		
I-494		3-(2-cloro-benciloxi)-5-piridinil-5-il-piridin-2-ilamina	19,3	16		313		
I-495		5-(2-cloro-benciloxi)-[3,3']bipiridinil-6,6'-diamina	4,31	16		317		
I-496		5'-(4-cloro-benciloxi)-[2,3']bipiridinil-6-ilamina	14	16	(CDCl ₃) d 5,18 (s, 2H), 5,48 (s a, 2H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,38 (s, 4H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,73 (dt. 1H), 7,89 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,63 (d, 1H).	312		

(continuación)

Tabla 2	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
I-497			5-(4-cloro-benciloxy)-[3,3']bipiridinil-6-ilamina	14,1	16		312
I-498			3-(4-cloro-benciloxy)-5-il-piridin-2-ilamina	> 20,0	16		313
I-499			5-(4-cloro-benciloxy)-[3,3']bipiridinil-6,6'-diamina	> 20,0	16		317
I-500			5'-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxy)-[2,3']-bipiridinil-6'-ilamina	1,8	16	(CDCl ₃) δ 5,39 (s, 2H), 6,19 (s a, 2H), 7,08 (dt, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,77 (dt, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,67 (dd, 1H)	348
I-501			5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxy)-[3,3']-bipiridinil-6-ilamina	0,282	16		348
I-502			5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxy)-[3,4']-bipiridinil-6-ilamina	0,211	16		348
I-503			3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxy)-5-il-piridin-2-ilamina	2,15	16		349

(continuación)

Tabla 2	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
I-504		5-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxy)-[3,3']-bipiridinil-6,6'-diamina	0,209	16		363
I-505		5-(2,6-dicloro-benciloxy)-[2,3']bipiridinil-6'-ilamina	2,84	16	(CDCl ₃) d 5,47 (s, 2H), 5,76 (s, 2H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,75 (dt, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,66 (dd, 1H).	346
I-506		5-(2,6-dicloro-benciloxy)-[3,3']bipiridinil-6-ilamina	2,71	16		346
I-507		5-(2,6-dicloro-benciloxy)-[3,4']bipiridinil-6-ilamina	1,3	16		346
I-508		3-(2,6-dicloro-benciloxy)-5-pirimidin-5-il-piridin-2-ilamina	10,3	16		347
I-509		5-(2,6-dicloro-benciloxy)-[3,3']bipiridinil-6,6'-diamina	0,578	16		361

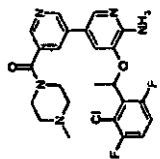
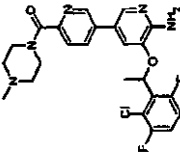
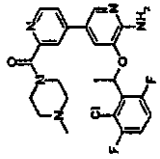
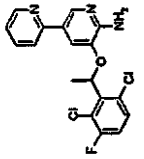
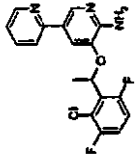
(continuación)

Tabla 2								
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)		
I-510		5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxil]-[3,3']-piridinil-6,6'-diamina	0,0167	16	(CDCl ₃) d 1,87 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 4,60 (s a, 2H), 4,96 (s a, 2H), 6,11 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,06 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 4,6, 8,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,05 (s, 1H).	393		
I-511		{6'-amino-5'-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-[2,3]bipiridinil-4-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,0742	16	(CDCl ₃) d 1,87 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,39 (s a, 2H), 2,56 (s a, 2H), 3,43 (s a, 2H), 3,86 (s a, 2H), 5,13 (s a, 2H), 6,21 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,1, 8,7 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 1,2, 5,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 5,1, 9,3 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 0,6, 4,8 Hz, 1H).	504		
I-512		{6'-amino-5'-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-[2,3]bipiridinil-6-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,0629	16	(CDCl ₃) d 1,87 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,46 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 5,08 (s a, 2H), 6,17 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,1, 8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 5,0, 8,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 0,8, 7,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	504		
I-513		{6'-amino-5'-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-[3,3]bipiridinil-5-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,034	16	(CDCl ₃) d 1,88 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,44 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 5,05 (s a, 2H), 6,12 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,1, 8,7 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 5,0, 8,9 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H).	504		
I-514		{6'-amino-5'-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-[3,3]bipiridinil-6-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,0213	16	(CDCl ₃) d 1,88 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,52 (s a, 2H), 2,61 (s a, 2H), 3,74 (s a, 2H), 3,89 (s a, 2H), 5,02 (s a, 2H), 6,12 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 4,8, 8,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H).	504		

(continuación)

Tabla 2								
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)		
I-515		{6-amino-5'-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-[3,4']bipiridinil-2'-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,0387	16	(CDCl ₃) d 1,88 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,51 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 6,08 (s a, 2H), 6,14 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 7,8, 9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 5,0, 7,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,1 Hz, 1H).	504		
I-516		5-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxil]-[3,3']bipiridinil-6,6'-diamina	0,0393	16	(CDCl ₃) d 1,83 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 4,55 (s a, 2H), 4,87 (s a, 2H), 5,95 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93-7,12 (m, 3H), 7,48 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,09 (s, 1H).	377		
I-517		{6'-amino-5'-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxil]-[2,3']bipiridinil-5-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,131	16	(CDCl ₃) d 1,84 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,53 (s a, 4H), 3,63 (s a, 2H), 3,82 (s a, 2H), 5,09 (s a, 2H), 6,06 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 6,93-7,10 (m, 2H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H).	488		
I-518		{6'-amino-5'-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxil]-[2,3']bipiridinil-4-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,209	16	(CDCl ₃) d 1,84 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,45 (s a, 2H), 2,61 (s a, 2H), 3,48 (s a, 2H), 3,89 (s a, 2H), 5,13 (s a, 2H), 6,06 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 6,93-7,10 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 1,2, 5,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,68 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 4,8 Hz, 1H).	488		
I-519		{6'-amino-5'-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxil]-[2,3']bipiridinil-6-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,466	16	(CDCl ₃) d 1,84 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,49 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 5,01 (s a, 2H), 6,02 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 6,93-7,12 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 0,8, 7,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 0,9, 8,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H).	488		

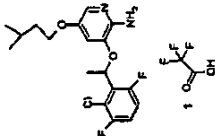
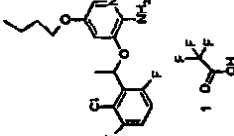
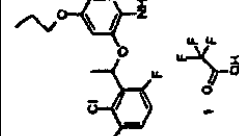
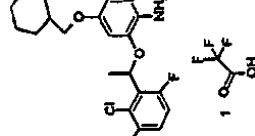
(continuación)

Tabla 2	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
I-520		{6'-amino-5'-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-[3,3']bipiridinil-5-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,134.	16	(CDCl ₃) d 1,85 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,57 (m, 4H), 3,59 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 5,97 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 6,96-7,14 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,71 (s, 1H).	488
I-521		{6'-amino-5'-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-[3,3']bipiridinil-6-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,0716	16	(CDCl ₃) d 1,86 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,62 (s, 2H), 2,69 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 6,98 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 6,96-7,14 (m, 3H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H).	488
I-522		{6-amino-5'-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-[3,4']bipiridinil-2'-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,0626	16	(CDCl ₃) d 1,86 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,62 (s, 2H), 2,70 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 5,99 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 6,96-7,14 (m, 2H), 7,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 2,0, 5,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 4,8 Hz, 1H).	488
I-523		5'-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-[2,3']bipiridinil-6'-ilamina	0,0677	16	(CDCl ₃) d 1,87 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 5,20 (s, 2H), 6,23 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 4,8, 6,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 5,1, 9,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 3,9 Hz, 1H).	378
I-524		5'-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-[2,3']bipiridinil-6'-ilamina	0,612	16	(CDCl ₃) d 1,84 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 5,14 (s, 2H), 6,08 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 6,93-7,10 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 5,1, 6,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65-7,70 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,62 (d, J = 4,2 Hz, 1H)	362

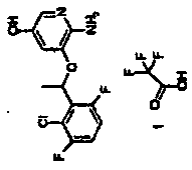
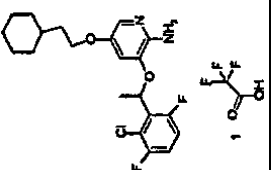
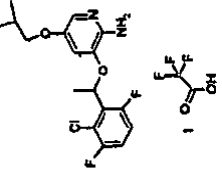
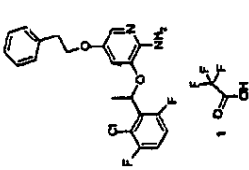
(continuación)

Tabla 2							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)	
I-525		5-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-[3,3']bipiridinil-6-ilamina	0,0777	16	(CDCl ₃) d 1,87 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 5,37 (s a, 2H), 6,00 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 6,97-7,15 (m, 3H), 7,34 (dd, J = 4,7, 7,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,56 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H).	362	
I-526		3-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-5-pirimidin-5-il-piridin-2-ilamina	0,552	16	(CDCl ₃) d 1,87 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 5,16 (s a, 2H), 5,98 (c, J = 8,5 Hz, 1H), 6,96-7,14 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 9,14 (s, 1H).	363	
I-527		[6'-amino-5'-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-[2,3']bipiridinil-5-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,0385	16	(CDCl ₃) d 1,87 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,51 (s a, 4H), 3,62 (s a, 2H), 3,81 (s a, 2H), 5,13 (s a, 2H); 6,21 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 4,8, 8,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,9, 8,2 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,64 (s, 1H).	504	
I-528		5-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-[3,4']bipiridinil-6-ilamina	0,0659	16	(CDCl ₃) d 1,84 (d, J = 6 Hz, 3H), 5,13 (s a, 2H), 5,97 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 6,95-7,10 (m, 2H), 7,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H).	362	
I-529		5-benciloxi-3-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina	2,58	17	(CDCl ₃) d 1,84 (d, 3H), 4,88 (s, 2H), 5,89 (c, 1H), 6,79 (d, 1H), 6.+ 1 (d, 1H), 7,01 (dt, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,28-7,40 (m, 5H).	391	
I-530		3-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-5-(2-etil-butoxi)-piridin-2-ilamina	4,08	17		385	

(continuación)

Tabla 2	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
I-531			3-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxil-5-(3-metil-butoxi)-piridin-2-ilamina	2,4	17		371
I-532			3-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxil]-6-butoxi-piridin-2-ilamina	1,94	17		357
I-533			3-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxil]-5-propoxi-piridin-2-ilamina	0,672	17		343
I-534			3-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxil]-5-ciclohexilmetoxi-piridin-2-ilamina	5,97	17		397

(continuación)

Tabla 2								
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)		
I-535		6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-ol	0,54	17		301		
I-536		3-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-5-(2-ciclohexil-etoxi)-piridin-2-ilamina	7,5	17		411		
I-537		3-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-5-isobutoxi-piridin-2-ilamina	1,2	17		357		
I-538		3-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-5-fenetiloxi-piridin-2-ilamina	2,8	17		405		

(continuación)

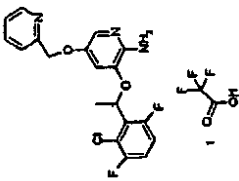
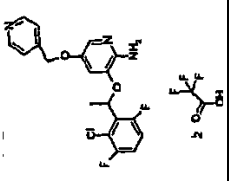
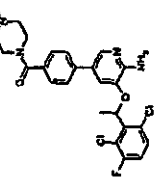
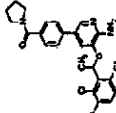
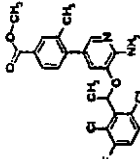
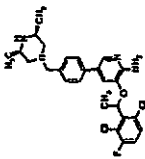
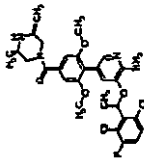
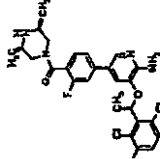
Tabla 2	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de 1H	MS m/z (M+1)
I-538			3-{1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-piridin-2-ilamina	3,2	17		392
I-540			3-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-5-(piridin-4-ilmetoxi)-piridin-2-ilamina	0,8	17		392
I-541			(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,079	4 como en el ejemplo I-291	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,35 (dd, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,17 (c, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,88 (d, 3H).	567

Tabla 3

n.º	Estructura	Nombre	KI (µM) o I (%)	RMN de ¹ H	MS m/z (M+H)	Procedimiento
I-542		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-píridin-3-il)-fenil)-(3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona	0,023	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 0,84 (s, 3H) 0,93-1,10 (m, 3H) 1,80 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 2,30 (s, 2H) 2,55-2,74 (m, 2H) 3,38-3,49 (m, 1H) 4,32 (s, 1H) 5,96 (s, 2H) 6,14 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 7,00 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,36 (m, 2H) 7,45 (m, 3H) 7,56 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H) 7,88 (d, J = 1,77 Hz, 1H)	517	18/19/20/31
I-543		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-píridin-3-il)-fenil)-(3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona	1,5	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 0,84 (s, 3H) 0,93-1,10 (m, 3H) 1,80 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 2,30 (s, 2H) 2,55-2,74 (m, 2H) 3,38-3,49 (m, 1H) 4,32 (s, 1H) 5,96 (s, 2H) 6,14 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 7,00 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,36 (m, 2H) 7,45 (m, 3H) 7,56 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H) 7,88 (d, J = 1,77 Hz, 1H)	517	16/19/20/31
I-544		5-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-píridin-3-il)-2-fluoro-benzonitrilo		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,80 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 6,01 (s, 2H) 6,17 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 7,05 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,44 (t, J = 8,72 Hz, 1H) 7,55 (m, 2H) 7,79 (m, 1H) 7,89 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,97 (dd, J = 8,08, 2,27 Hz, 1H)	420	27
I-545		4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-píridin-3-il)-fenil)-piperidin-4-ol		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,49-1,65 (m, 2H) 1,75-1,86 (m, 3H) 1,86-1,98 (m, 3H) 2,53 (s, 1H) 2,88 (s, 2H) 2,99 (s, 2H) 5,84 (s, 2H) 6,11 (d, J = 6,57 Hz, 1H) 6,93 (s, 1H) 7,28-7,38 (m, J = 8,08 Hz, 2H) 7,39-7,50 (m, J = 6,21, 8,21 Hz, 3H) 7,57 (dd, J = 8,72, 4,93 Hz, 1H) 7,81 (s, 1H)	477	27
I-546		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-píridin-3-il)-fenil)-piperidin-1-il)-metanona	0,057	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,43-1,56 (m, 4H) 1,81 (d, J = 3,79 Hz, 4H) 1,81 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 3,51 (s, 2H) 5,94 (s, 2H) 6,15 (d, J = 6,82 Hz, 1H) 7,00 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,28-7,41 (m, 2H) 7,40-7,50 (m, 3H) 7,57 (dd, J = 9,09, 5,05 Hz, 1H) 7,87 (d, J = 2,02 Hz, 1H)	488	20

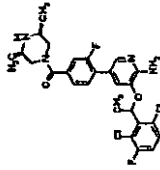
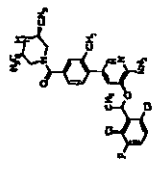
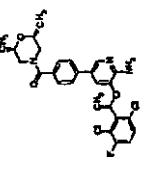
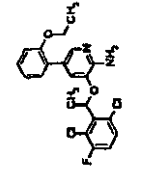
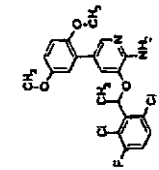
(continuación)

Tabla 3

n.º	Estructura	Nombre	Ki (µM) o I (%)	RMN de 1H	MS m/z (M+H)	Procedimiento
I-547		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-pírrolidin-1-il-metanona	0,067	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,73–1,93 (m, 7H) 3,39–3,52 (m, 4H) 5,96 (s, 2H) 6,07–6,20 (m, J = 6,82 Hz, 1H) 6,99 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,39–7,47 (m, 3H) 7,52 (d, 2H) 7,56 (dd, J = 9,09, 5,05 Hz, 1H) 7,82–7,92 (m, J = 1,77 Hz, 1H)	474	20
I-548		éster metílico del ácido 4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-piridin-3-il}-3-metil-benzoico	17 %	(400 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 1,77–1,68 (m, 3H) 2,11 (s, 3H) 3,91 (s, 3H) 4,90 (s, 2H) 6,02 (d, J = 6,82 Hz, 1H) 6,69 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,00–7,09 (m, 1H) 7,14 (d, J = 7,83 Hz, 1H) 7,26–7,31 (m, 1H) 7,59 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,83 (dd, J = 7,96, 1,39 Hz, 1H) 7,88 (s, 1H)	450	19
I-549		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-[4-(dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina	0,095	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 0,84–0,96 (m, 6H) 1,44–1,61 (m, 2H) 1,72–1,83 (m, 3H) 2,58–2,70 (m, 2H) 2,71–2,84 (m, 4H) 5,76–5,92 (m, 2H) 6,02–6,18 (m, 1H) 6,88–7,01 (m, 1H) 7,25 (d, 2H) 7,32 (d, 2H) 7,38–7,49 (m, 1H) 7,50–7,84 (m, 2H) 7,76–7,88 (m, 1H)	503	28
I-550		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-piridin-3-il}-3,5-dimetoxi-fenil)-(dimetil-piperazin-1-il)-metanona	15 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 0,77–0,91 (m, 3H) 1,00 (s, 3H) 1,75 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 2,16–2,30 (m, J = 12,63 Hz, 3H) 2,64–2,76 (m, 3H) 3,54 (s, 6H) 4,25–4,40 (m, 1H) 5,69 (s, 2H) 5,91 (c, J = 6,74 Hz, 1H) 6,54–6,67 (m, 3H) 7,37–7,43 (m, 1H) 7,43–7,51 (m, 1H) 7,51–7,60 (m, 1H)	577	19120
I-551		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-piridin-3-il}-2-fluorofenil)-(dimetil-piperazin-1-il)-metanona	0,091	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 0,80–0,96 (m, 3H) 1,06 (s, 3H) 1,80 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 2,26–2,42 (m, J = 1,52 Hz, 2H) 2,61–2,85 (m, J = 1,77 Hz, 3H) 4,35–4,47 (m, J = 6,32 Hz, 1H) 6,06 (s, 2H) 6,16 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 7,02 (s, 1H) 7,27–7,40 (m, 3H) 7,40–7,49 (m, J = 8,72, 6,72 Hz, 2H) 7,51–7,62 (m, J = 8,84, 5,05 Hz, 1H) 7,93 (s, 1H)	535	19/20

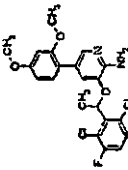
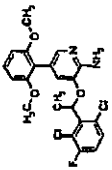
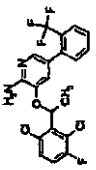
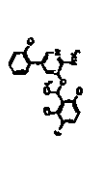
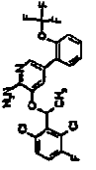
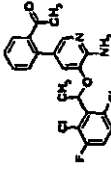
(continuación)

Tabla 3

n.º	Estructura	Nombre	Ki (µM) o I (%)	RMN de 1H	MS m/z (M+H)	Procedimiento
I-552		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-píridin-3-il}-3-fluorofenil)-(dimetil-piperazin-1-il)-metanona	0,2237	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 0,83–1,00 (m, 3H) 1,02–1,17 (m, 3H) 1,78 (d, 3H) 2,70–2,98 (m, 6H) 4,36–4,50 (m, 1H) 6,01–6,10 (m, 2H) 6,10–6,22 (m, 1H) 6,96–7,04 (m, 1H) 7,06–7,15 (m, 1H) 7,16–7,23 (m, 1H) 7,30–7,39 (m, 1H) 7,40–7,49 (m, 1H) 7,50–7,59 (m, 1H) 7,66–7,98 (m, 1H)	535	19/20
I-553		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-píridin-3-il}-3-metilfenil)-(dimetil-piperazin-1-il)-metanona	0,2593	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 0,88 (s, 3H) 1,01 (s, 3H) 1,77 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 1,98 (s, 3H) 2,31 (s, 1H) 2,73 (s, 3H) 3,50 (s, 2H) 4,35 (s, 1H) 5,89 (s, 2H) 6,00 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 6,60 (s, 1H) 7,01–7,12 (m, J = 7,83 Hz, 1H) 7,12–7,28 (m, 2H) 7,37–7,63 (m, 3H)	531	19/20
I-554		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-píridin-3-il}-fenil)-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona	0,1407	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,00–1,31 (m, 4H) 1,87 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 3,37–3,40 (m, 6H) 3,55–3,65 (m, 2H) 6,01–6,05 (m, 2H) 6,21 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 7,07 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,45–7,55 (m, 5H) 7,63 (dd, J = 8,84, 5,05 Hz, 1H) 7,92–7,98 (m, 1H)	518	19
I-555		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(2-etoxifenil)-píridin-2-ilamina	22 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,36 (t, J = 6,82 Hz, 3H) 1,95 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 4,08–4,16 (m, 2H) 5,91–5,95 (m, 2H) 6,16 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 7,08–7,13 (m, 2H) 7,19 (d, J = 7,83 Hz, 1H) 7,27 (dd, J = 7,58, 1,77 Hz, 1H) 7,40 (t, J = 8,59 Hz, 1H) 7,62 (t, J = 8,59 Hz, 1H) 7,73 (dd, J = 9,09, 5,05 Hz, 1H) 7,84 (d, J = 1,77 Hz, 1H)	421	19
I-556		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-píridin-2-ilamina	0,5746	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,82 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 3,57–3,58 (m, 3H) 3,74–3,75 (m, 3H) 5,82–5,86 (m, 2H) 6,03 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 6,72 (d, J = 3,28 Hz, 1H) 6,84 {dd, J = 8,84, 3,03 Hz, 1H} 6,89 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 6,98 (d, J = 9,09 Hz, 1H) 7,50 (t, J = 8,59 Hz, 1H) 7,61 (dd, J = 8,84, 4,80 Hz, 1H) 7,66 (d, J = 1,77 Hz, 1H)	437	19

(continuación)

Tabla 3

n.º	Estructura	Nombre	Ki (µM) o I (%)	RMN de 1H	MS m/z (M+H)	Procedimiento
I-557		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(2,4-dimetoxi-fenil)-piridin-2-ilamina	0,2172	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,83 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 3,64-3,67 (m, 3H) 3,81-3,84 (m, 3H) 5,74-5,78 (m, 2H) 6,03 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 6,59 (dd, J = 6,34,2,27 Hz, 1H) 6,64 (d, J = 2,53 Hz, 1H) 6,88 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,10 (d, J = 8,34 Hz, 1H) 7,53 (t, J = 8,59 Hz, 1H) 7,58 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,63 (dd, J = 8,84, 5,05 Hz, 1H)	437	19
I-558		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-piridin-2-ilamina	2 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,81 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 3,58-3,59 (m, 6H) 5,68-5,69 (m, 2H) 5,96 (c, J = 6,82 Hz, 1H) 6,63 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 6,71 (d, J = 8,34 Hz, 2H) 7,26 (t, J = 8,34 Hz, 1H) 7,42 (d, J = 1,52 Hz, 1H) 7,52 (t, J = 8,59 Hz, 1H) 7,61 (dd, J = 8,84, 5,05 Hz, 1H)	437	19
I-559		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamina	4 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,78 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 5,91-5,99 (m, 3H) 6,59-6,60 (m, 1H) 7,26 (d, J = 7,58 Hz, 1H) 7,42-7,48 (m, 2H) 7,50-7,58 (m, 2H) 7,65 (t, J = 7,33 Hz, 1H) 7,75 (d, J = 7,83 Hz, 1H)	445	19
I-560		5-(2-cloro-fenil)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina	24 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,79 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 5,98-6,03 (m, 3H) 6,75 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,27-7,38 (m, 3H) 7,42-7,49 (m, 2H) 7,52-7,57 (m, 2H)	411	19
I-561		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(2-trifluorometoxi-fenil)-piridin-2-ilamina	14 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,74 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 5,92-5,98 (m, 3H) 6,74 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,29-7,43 (m, 5H) 7,50 (dd, J = 9,09, 5,05 Hz, 1H) 7,56 (d, J = 1,77 Hz, 1H)	461	19
I-562		1-(2-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il-fenil)-etanona	8 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,83 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 1,92-1,93 (m, 3H) 6,01-6,07 (m, 3H) 6,59 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 7,26 (d, J = 7,83 Hz, 1H) 7,45 (t, J = 7,33 Hz, 1H) 7,48-7,51 (m, 1H) 7,52-7,58 (m, 3H) 7,61 (dd, J = 8,84, 5,05 Hz, 1H)	419	19

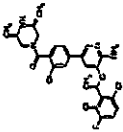
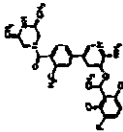
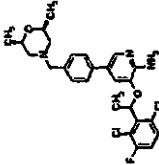
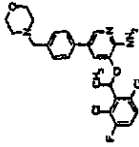
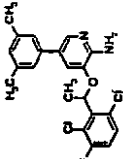
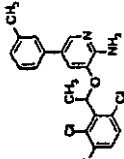
(continuación)

Tabla 3

n.º	Estructura	Nombre	KI (µM) o I (%)	RMN de 1H	MS m/z (M+H)	Procedimiento
I-563		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxy]-5-(2-fluorofenil)-piridin-2-ilamina	0,4322	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,71 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 5,88-5,90 (m, 2H) 5,96 (c, J = 6,82 Hz, 1H) 6,76-6,78 (m, 1H) 7,10-7,16 (m, 2H) 7,19-7,28 (m, 2H) 7,36 (t, J = 8,59 Hz, 1H) 7,47 (dd, J = 8,84, 4,80 Hz, 1H) 7,60-7,63 (m, 1H)	395	19
I-564		(2-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxy]-piridin-3-il}-fenil)-metanol	21 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,79 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 4,20 (t, J = 5,05 Hz, 2H) 5,03 (t, J = 5,56 Hz, 1H) 5,82-5,83 (m, 2H) 6,02 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 6,68 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,01 (dd, J = 7,58, 1,52 Hz, 1H) 7,25 (dt, J = 7,58, 1,52 Hz, 1H) 7,31 (dt, J = 7,33, 1,26 Hz, 1H) 7,46 (t, J = 8,59 Hz, 1H) 7,49-7,53 (m, 2H) 7,56 (dd, J = 8,84, 5,05 Hz, 1H)	407	19
I-565		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxy]-5-o-tolil-piridin-2-ilamina	25 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,65 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 1,80-1,80 (m, 3H) 5,67-5,69 (m, 2H) 5,86 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 6,45 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 6,86-8,90 (m, 1H) 7,00-7,09 (m, 3H) 7,29-7,35 (m, 2H) 7,42 (dd, J = 8,84, 5,05 Hz, 1H)	391	19
I-566		3-[1-(2-(6,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxy]-5-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-ilamina	0,2779	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,84 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 3,65-3,66 (m, 3H) 5,83-5,84 (m, 2H) 6,04 (c, J = 8,57 Hz, 1H) 6,93 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,00 (dt, J = 7,33, 1,01 Hz, 1H) 7,08 (d, J = 7,83 Hz, 1H) 7,19 (dd, J = 7,58, 1,77 Hz, 1H) 7,28-7,34 (m, 1H) 7,53 (t, J = 8,84 Hz, 1H) 7,61-7,66 (m, 2H)	407	19
I-567		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxy]-5-(2,6-dimetil-fenil)-piridin-2-ilamina	0 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,57-1,58 (m, 3H) 1,79 (d, J = 6,62 Hz, 3H) 1,97-1,98 (m, 3H) 5,73-5,75 (m, 2H) 5,98 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 6,41 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 6,99-7,11 (m, 3H) 7,25 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,44 (t, J = 8,59 Hz, 1H) 7,54 (dd, J = 8,84, 5,05 Hz, 1H)	405	19
I-568		(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxy]-piridin-3-il}-fenil)-morfolin-4-il-metanona	0,0525	Anál. calc. para C ₂₄ H ₂₂ Cl ₂ F N ₃ O ₃ : C, 58,79; H, 4,52; N, 8,57. Encontrado: C, 58,39; H, 4,72; N, 8,24.	490	20

(continuación)

Tabla 3

n.º	Estructura	Nombre	KI (µM) o I (%)	RMN de 1H	MS m/z (M+H)	Procedimiento
I-569		4-({6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-2-clorofenil)-((3R,5S)-dimetil-piperazin-1-il)-metanona	0,0478	Anál. calc. para C ₂₆ H ₂₆ Cl ₃ F N ₄ O ₂ : C, 56,59; H, 4,75; N, 10,15. Encontrado: C, 52,83; H, 5,16, N, 6,79. 1,1 eq. de H ₂ O; 1,3 eq. AcOH	551	19/20
I-570		4-({6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-2-metil-fenil)-((3R,5S)-dimetil-perazin-1-il)-metanona	0,225	Anál. calc. para C ₂₇ H ₂₉ Cl ₂ F N ₄ O ₂ : C, 61,02; H, 5,50; N, 10,54. Encontrado: C, 55,99; H, 5,79; N, 9,01. 1,2 eq. de H ₂ O; 1,5 eq. de AcOH	531	19/20
I-571		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-[4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina	0,2204	(400 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 1,09 (d, J = 6,32 Hz, 6H) 1,80 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 1,88-1,98 (m, 2H) 2,78-2,90 (m, 2H) 3,59-3,70 (m, 2H) 3,86-3,95 (m, 2H) 5,12-5,16 (m, 2H) 6,06 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 6,94-7,04 (m, 2H) 7,25 (dd, J = 8,84, 4,80 Hz, 1H) 7,26-7,34-(m, 2H) 7,36-7,44 (m, 2H) 7,77 (d, J = 1,52 Hz, 1H)	504	28
I-572		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piridin-2-ilamina	0,0554	(400 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 1,80 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 2,51-2,58 (m, 4H) 3,58-3,60 (m, 2H) 3,75 (t, J = 4,55 Hz, 4H) 5,7-5,31 (m, 2H) 6,06 (c, J = 8,57 Hz, 1H) 6,95 (d, J = 1,52 Hz, 1H) 7,00 (t, J = 8,08 Hz, 1H) 7,22-7,29 (m, 3H) 7,33-7,37 (m, 2H) 7,74 (d, J = 1,77 Hz, 1H)	476	28
I-573		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(3,5-dimetil-fenil)-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,64 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 2,08-2,10 (m, 6H) 5,65-5,68 (m, 2H) 5,93 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 6,69-6,71 (m, 2H) 6,75-6,78 (m, 2H) 7,28 (t, J = 8,59 Hz, 1H) 7,40 (dd, J = 9,09, 4,80 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 1,77 Hz, 1H)	405	19
I-574		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-m-tolil-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,78 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 2,27-2,28 (m, 3H) 5,80-5,84 (m, 2H) 6,08 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 6,88 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,02 (d, J = 7,33 Hz, 1H) 7,09-7,15 (m, 2H) 7,21 (t, J = 7,58 Hz, 1H) 7,41 (t, J = 8,59 Hz, 1H) 7,54 (dd, J = 9,09, 5,05 Hz, 1H) 7,77 (d, J = 1,77 Hz, 1H)	391	19

(continuación)

Tabla 3

n.º	Estructura	Nombre	KI (µM) o I (%)	RMN de 1H	MS m/z (M+H)	Procedimiento
I-575		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,60 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 3,55 (d, J = 14,91 Hz, 6H) 5,57–5,60 (m, 2H) 5,90 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 6,63 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 6,65 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 6,68–6,76 (m, 2H) 7,23 (t, J = 8,59 Hz, 1H) 7,36 (dd, J = 4,80, 4,04 Hz, 1H) 7,58 (d, J = 1,77 Hz, 1H)	437	19
I-576		5-bifenil-3-il-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,83 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 5,92–5,95 (m, 2H) 6,16 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 7,01 (d, J = 1,52 Hz, 1H) 7,38–7,59 (m, 9H) 7,69 (d, J = 7,33 Hz, 2H) 7,93 (d, J = 1,52 Hz, 1H)	453	19
I-577		5-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,84 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 6,16–6,24 (m, 3H) 7,03 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,45 (t, J = 8,59 Hz, 1H) 7,54 (dd, J = 9,09, 5,05 Hz, 1H) 7,92–7,95 (m, 1H) 8,00–8,02 (m, 2H) 8,08 (d, J = 2,02 Hz, 1H)	513	19
I-578		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(3,4-dicloro-fenil)-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,87 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 6,09–6,12 (m, 2H) 6,22 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 7,04 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,46–7,53 (m, 2H) 7,62 (dd, J = 9,09, 5,05 Hz, 1H) 7,66–7,70 (m, 2H) 7,96 (d, J = 2,02 Hz, 1H)	446	19
I-579		1-(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-etanona		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,78 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 2,54–2,55 (m, 3H) 5,90–6,94 (m, 2H) 6,10 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 6,93 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,39 (t, J = 8,59 Hz, 1H) 7,46 (t, J = 7,83 Hz, 1H) 7,51 (dd, J = 9,09, 5,05 Hz, 1H) 7,63 (d, J = 8,34 Hz, 1H) 7,76 (d, J = 7,83 Hz, 1H) 7,81–7,83 (m, 1H) 7,85 (d, J = 2,02 Hz, 1H)	419	19
I-580		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,82 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 6,06–6,10 (m, 2H) 6,18 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 7,01 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,06–7,19 (m, 3H) 7,45 (t, J = 8,84 Hz, 1H) 7,58 (dd, J = 9,09, 5,05 Hz, 1H) 7,95 (d, J = 2,02 Hz, 1H)	413	19

(continuación)

Tabla 3

n.º	Estructura	Nombre	Ki (µM) o I (%)	RMN de 1H	MS m/z (M+H)	Procedimiento
I-581		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(2,5-dicloro-fenil)-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,90 (d, J = 6,62 Hz, 3H) 6,10 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 6,17-6,19 (m, 2H) 6,84 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,44-7,51 (m, 2H) 7,56 (t, J = 8,59 Hz, 1H) 7,59-7,70 (m, 3H)	446	19
I-582		(4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil)-{(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-metanona		Pasado CHN 1,0 eq. de AcOH	567	18/20
I-583		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(3-etoxifenil)-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,35 (t, J = 6,82 Hz, 3H) 1,82 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 3,99-4,09 (m, 2H) 5,88-5,91 (m, 2H) 6,13 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 6,80 (dd, J = 8,08, 2,27 Hz, 1H) 6,84 (t, J = 2,02 Hz, 1H) 6,92 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 6,96 (d, J = 7,58 Hz, 1H) 7,26 (t, J = 7,83 Hz, 1H) 7,46 (t, J = 8,59 Hz, 1H) 7,57 (dd, J = 8,84, 5,05 Hz, 1H) 7,83 (d, J = 1,77 Hz, 1H)	421	19
I-584		5-(3-cloro-fenil)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,87 (d, J = 8,57 Hz, 3H) 6,03-6,06 (m, 2H) 6,18-6,24 (m, 1H) 7,02 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 7,35 (td, J = 8,82, 1,77 Hz, 1H) 7,41-7,53 (m, 4H) 7,62 (dd, J = 8,84, 5,05 Hz, 1H) 7,93 (d, J = 2,02 Hz, 1H)	411	19
I-585		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,58 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 2,01-2,02 (m, 3H) 5,62-5,64 (m, 2H) 5,89 (c, J = 6,82 Hz, 1H) 6,68 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 6,90 (t, J = 8,84 Hz, 1H) 6,96-7,04 (m, 2H) 7,22 (t, J = 8,59 Hz, 1H) 7,34 (dd, J = 9,09, 5,05 Hz, 1H) 7,56 (d, J = 1,77 Hz, 1H)	409	19
I-586		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,84 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 6,05-6,07 (m, 2H) 6,14-6,21 (m, 1H) 6,99 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,46 (t, J = 8,59 Hz, 1H) 7,56 (dd, J = 8,84, 5,05 Hz, 1H) 7,59-7,65 (m, 3H) 7,76-7,80 (m, 1H) 7,95 (d, J = 1,77 Hz, 1H)	445	19

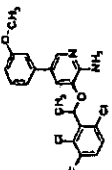
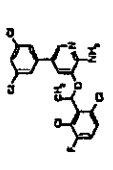
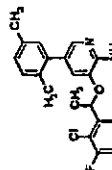
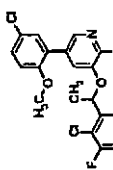
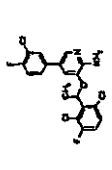
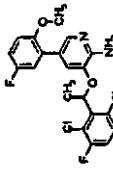
(continuación)

Tabla 3

n.º	Estructura	Nombre	KI (µM) o I (%)	RMN de 1H	MS m/z (M+H)	Procedimiento
I-587		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,82 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 5,98-6,00 (m, 2H) 6,13-6,20 (m, 1H) 6,99 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,05-7,11 (m, 1H) 7,21-7,27 (m, 2H) 7,39-7,49 (m, 2H) 7,59 (dd, J = 9,09, 5,05 Hz, 1H) 7,90 (d, J = 2,02 Hz, 1H)	395	19
I-588		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-piridin-2-ilamina	3-	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,60 (d, J = 6,57 Hz, H) 5,80-5,84 (m, 2H) 5,90-5,98 (m, 1H) 6,73 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 7,00-7,07 (m, 2H) 7,20 7,30 (m, 3H) 7,34 (dd, J = 8,84, 4,80 Hz, 1H) 7,68 (d, J = 1,77 Hz, 1H)	461	19
I-589		5-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,82 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 5,81-5,83 (m, 2H) 6,03-6,04 (m, 2H) 6,10-8,17 (m, 1H) 6,83-6,96 (m, 4H) 7,46 (t, J = 8,84 Hz, 1H) 7,58 (dd, J = 9,09, 5,05 Hz, 1H) 7,76 (d, J = 2,02 Hz, 1H)	421	19
I-590		3-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenol		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,95 (d, J = 6,82 Hz, H) 5,98-6,00 (m, 2H) 6,22 6,28 (m, 1H) 6,78-6,81 (m, 1H) 6,89-6,93 (m, 2H) 7,04 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,29 (t, J = 8,08 Hz, 1H) 7,58 (t, J = 9,09, 8,59 Hz, 1H) 7,71 (dd, J = 8,84, 4,80 Hz, H) 7,89 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 9,55-9,57 (m, 1H)	393	19
I-591		(3-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil)-metanol		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,83 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 4,52 (d, J = 5,31 Hz, 2H) 5,16-6,22 (m, 1H) 5,68-5,90 (m, 2H) 6,11-6,17 (m, 1H) 6,96 (d, J = 1,52 Hz, 1H) 7,20-7,28 (m, 2H) 7,31 7,36 (m, 2H) 7,46 (t, J = 8,84 Hz, 1H) 7,58 (dd, J = 9,09, 5,05 Hz, 1H) 7,83 (d, J = 1,77 Hz, 1H)	407	19
I-592		3-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)etoxi]-piridin-3-il]-benzonitrilo		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,88 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 8,10-8,12 (m, 2H) 6,24 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 7,12 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,51 (t, J = 8,59 Hz, 1H) 7,60-7,68 (m, 2H) 7,77 (d, J = 7,83 Hz, 1H) 7,81 (d, J = 8,08 Hz, 1H) 7,94-7,98 (m, 1H) 8,00 (d, J = 1,77 Hz, 1H)	402	19

(continuación)

Tabla 3

n.º	Estructura	Nombre	Ki (µM) o I (%)	RMN de 1H	MS m/z (M+H)	Procedimiento
I-593		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 1,83 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 3,79-3,80 (m, 3H) 5,91-5,92 (m, 2H) 6,11-6,18 (m, 1H) 6,81-6,84 (m, 1H) 6,86-6,89 (m, 1H) 6,93 (d, J = 1,52 Hz, 1H) 6,97-7,01 (m, 1H) 7,29 (t, J = 8,34, 7,83 Hz, 1H) 7,46 (t, J = 8,84 Hz, 1H) 7,59 (dd, J = 9,09, 5,05 Hz, 1H) 7,85 (d, J = 1,77 Hz, 1H)	407	19
I-594		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(3,5-dicloro-fenil)-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,83 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 8,10-8,12 (m, 2H) 6,16-6,22 (m, 1H) 7,00 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,44-7,49 (m, 4H) 7,58 (dd, J = 9,09, 5,31 Hz, 1H) 7,95 (d, J = 2,02 Hz, 1H)	446	19
I-595		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(2,5-dimetil-fenil)-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,80 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 1,90-1,93 (m, 3H) 2,24-2,27 (m, 3H) 5,81-5,83 (m, 2H) 6,00 (c, J = 6,82, 6,32 Hz, 1H) 6,57 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 6,79-6,82 (m, 1H) 6,98-7,03 (m, 1H) 7,10 (d, J = 7,83 Hz, 1H) 7,45-7,52 (m, 2H) 7,58 (dd, J = 8,84, 5,05 Hz, 1H)	405	19
I-596		5-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,79 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 3,61-3,63 (m, 3H) 5,89-5,91 (m, 2H) 5,97-6,03 (m, 1H) 6,86 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,06 (d, J = 8,84 Hz, 1H) 7,15 (d, J = 2,78 Hz, 1H) 7,29 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1H) 7,49 (t, J = 8,59 Hz, 1H) 7,59 (dd, J = 9,09, 5,31 Hz, 1H) 7,63 (d, J = 1,77 Hz, 1H)	441	19
I-697		5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,83 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 5,98-6,00 (m, 2H) 6,14-8,20 (m, 1H) 6,98 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,42-7,45 (m, 2H) 7,47 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 7,55-7,60 (m, 2H) 7,87 (d, J = 2,02 Hz, 1H)	429	19
I-598		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,79 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 3,59-3,60 (m, 3H) 5,88-5,91 (m, 2H) 6,00 (c, J = 6,82 Hz, 1H) 6,90 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 6,99-7,10 (m, 3H) 7,48 (t, J = 8,84 Hz, 1H) 7,59 (dd, J = 9,09, 5,31 Hz, 1H) 7,84 (d, J = 2,02 Hz, 1H)	425	19

(continuación)

Tabla 3

n.º	Estructura	Nombre	Ki (µM) o I (%)	RMN de 1H	MS m/z (M+H)	Procedimiento
I-599		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxy]-5-(3-isopropil-fenil)-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,20-1,25 (m, 6H) 1,83 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 2,86-2,94 (m, 1H) 5,88-5,91 (m, 2H) 6,13 (c, J = 8,32 Hz, 1H) 6,89 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,11-7,15 (m, 2H) 7,23-7,31 (m, 2H) 7,47 (t, J = 8,59 Hz, 1H) 7,58 (dd, J = 8,84, 4,80 Hz, 1H) 7,83 (d, J = 2,02 Hz, 1H)	419	19
I-600		5-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxy]-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,83 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 6,11-6,13 (m, 2H) 8,17 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 6,99 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,46 (t, J = 8,84 Hz, 1H) 7,56 (dd, J = 9,09, 5,05 Hz, 1H) 7,68 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,72 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 7,80 (dd, J = 8,34, 1,77 Hz, 1H) 7,95 (d, J = 2,02 Hz, 1H)	478,90	19
I-601		4-(6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxy]-piridin-3-il)-benzonitrilo		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,83 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 6,13-6,22 (m, 3H) 7,06 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,45 (t, J = 8,59 Hz, 1H) 7,57 (dd, J = 9,09, 5,05 Hz, 1H) 7,63 (d, J = 8,59 Hz, 2H) 7,84 (d, J = 8,59 Hz, 2H) 7,97 (d, J = 1,77 Hz, 1H)	402	19
I-602		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxy]-5-(3,4-difluoro-fenil)-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,82 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 5,96-6,00 (m, 2H) 6,17 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 6,99 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,22-7,27 (m, 1H) 7,41-7,52 (m, 3H) 7,58 (dd, J = 9,09, 5,05 Hz, 1H) 7,87 (d, J = 2,02 Hz, 1H)	413	19
I-603		(4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxy]-piridin-3-il)-fenil)-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona	0,0095	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,73 (m, 1H) 1,80 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 1,84 (m, 1H) 2,26 (d, J = 21,98 Hz, 2H) 2,53 (m, 2H) 2,63 (m, 2H) 3,40 (m, 2H) 3,60 (m, 2H) 5,95 (s, 2H) 6,14 (d, J = 6,57 Hz, 1H) 6,99 (s, 1H) 7,36 (d, J = 7,58 Hz, 2H) 7,44 (m, 3H) 7,57 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H) 7,88 (d, J = 1,77 Hz, 1H)	517	20
I-604		(4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxy]-piridin-3-il)-fenil)-[1,4]diazepan-1-il-metanona	0,031	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,81 (t, J = 6,19 Hz, 3H) 1,90 (m, 2H) 2,96 (m, 2H) 3,10 (d, J = 36,88 Hz, 2H) 3,45 (m, 2H) 3,7 (m, 2H) 5,96 (s, 2H) 6,14 (c, J = 6,82 Hz, 1H) 6,99 (d, J = 1,52 Hz, 1H) 7,44 (m, 5H) 7,56 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H) 7,87 (d, J = 1,77 Hz, 1H)	603	20/21

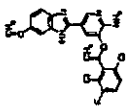
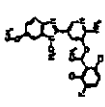
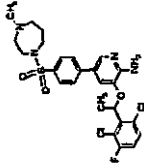
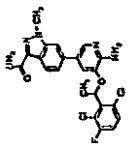
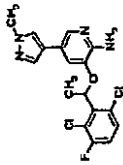
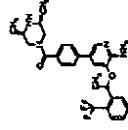
(continuación)

Tabla 3

n.º	Estructura	Nombre	Ki (µM) o I (%)	RMN de 1H	MS m/z (M+H)	Procedimiento
I-605		(4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil)-piperazin-1-il-metanona	0,0475	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,60 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 2,72 (m, 4H) 3,36 (m, 2H) 3,52 (m, 2H) 5,98 (s, 2H) 6,14 (c, J = 6,74 Hz, 1H) 6,99 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,37 (m, 2H) 7,44 (m, 3H) 7,57 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H) 7,87 (d, J = 1,77 Hz, 1H)	489	20/21
I-606		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-vinil-piridin-2-ilamina	0,655	(400 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 1,83 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 4,84 (s, 2H) 5,03 (d, J = 11,12 Hz, 1H) 5,38 (d, J = 17,43 Hz, 1H) 6,06 (c, J = 6,82 Hz, 1H) 6,49 (dd, J = 17,68, 10,86 Hz, 1H) 6,90 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,04 (dd, J = 8,84, 7,83 Hz, 1H) 7,29 (dd, J = 8,84, 4,80 Hz, 1H) 7,55 (d, J = 1,77 Hz, 1H)	327	19
I-607		(4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil)-((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirroliden-1-il)-metanona	0,058	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,81 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 3,28 (m, 2H) 3,54 (m, 2H) 3,97 (d, J = 4,04 Hz, 2H) 4,08 (d, J = 4,29 Hz, 2H) 5,10 (a, 2H) 5,98 (d, 2H) 7,00 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,45 (m, 3H) 7,48 (m, 2H) 7,57 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H) 7,88 (d, J = 1,77 Hz, 1H)	506	20/21
I-608		5-[(1-bencil-pirrolidin-3-ilamino)-metil]-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina	0 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,34 (m, 1H) 1,74 (d, J = 5,94 Hz, 3H) 1,78 (m, 1H) 2,08 (m, 1H) 2,40 (m, 2H) 2,54 (m, 1H) 2,89 (m, 1H) 3,33 (s, 2H) 3,49 (s, 2H) 5,52 (s, 2H) 5,94 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 6,68 (s, 1H) 7,27 (m, 5H) 7,36 (m, 1H) 7,39 (m, 1H) 7,48 (m, 1H)	489	23
I-609		4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-N-azetidín-3-il-benzamida	0,045	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,80 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 2,87 (m, 1H) 3,43 (m, 1H) 3,81 (m, 2H) 4,74 (m, 1H) 6,00 (s, 2H) 8,13 (c, J = 6,48 Hz, 1H) 6,96 (dd, J = 8,57, 1,77 Hz, 1H) 7,45 (m, 3H) 7,54 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H) 7,87 (m, 3H)	475	20/21
I-610		4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida	0,069	(400 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 1,87 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 2,72 (s, 6H) 4,99 (s, 2H) 6,12 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 6,99 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,07 (m, 1H) 7,32 (dd, J = 8,84, 4,80 Hz, 1H) 7,50 (m, 2H) 7,76 (d, J = 8,59 Hz, 2H) 7,91 (d, J = 1,77 Hz, 1H)	484	29

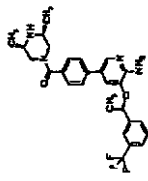
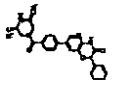
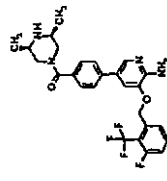
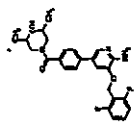
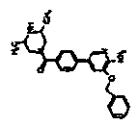
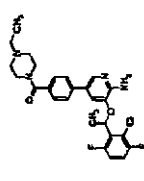
(continuación)

Tabla 3

n.º	Estructura	Nombre	Ki (µM) o I (%)	RMN de 1H	MS m/z (M+H)	Procedimiento
I-611		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxy]-5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-2-ilamina		(400 MHz, MeOD) d ppm 1,72 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 3,69 (s, 3H) 4,78 (s, 2H) 6,13 (q, J = 6,57 Hz, 1H) 6,71 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 1H) 6,88 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 7,04 (m, 1H) 7,26 (m, 2H) 7,40 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 8,03 (d, J = 2,02 Hz, 1H)	447	24
I-612		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxy]-5-(6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-2-ilamina		(400 MHz, MeOD) d ppm 1,78 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 3,51 (s, 3H) 3,75 (s, 3H) 6,10 (c, J = 6,32 Hz, 1H) 6,90 (m, 1H) 6,92 (m, 1H) 7,13 (m, 1H) 7,35 (m, 2H) 7,80 (d, J = 7,33 Hz, 1H)	461	24
I-613		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxy]-5-[4-(4-metil-1,4]diazepano-1-sulfonil)-fenil]-piridin-2-ilamina		(400 MHz, MeOD) d ppm 1,83 (m, 2H) 1,87 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 2,66 (m, 4H) 3,35 (m, 2H) 3,40 (m, 2H) 6,20 (c, J = 6,65 Hz, 1H) 7,02 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,20 (t, J = 6,59 Hz, 1H) 7,43 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H) 7,54 (d, J = 8,34 Hz, 2H) 7,77 (d, J = 8,59 Hz, 2H) 7,81 (d, J = 1,26 Hz, 1H)	553	29
I-614		amida del ácido 6-[(6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxy]-piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 1,82 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 3,92 (s, 3H) 5,96 (s, 2H) 6,17 (c, J = 6,48 Hz, 1H) 7,03 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,35 (dd, J = 8,59, 1,28 Hz, 1H) 7,44 (t, J = 8,72 Hz, 1H) 7,56 (m, 2H) 7,91 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 8,03 (d, J = 8,59 Hz, 1H)	475	26
I-615		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxy]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina		(400 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 1,84 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 3,89 (s, 3H) 4,76 (s, 2H) 6,05 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,03 (m, 1H) 7,28 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H) 7,40 (s, 1H) 7,53 (s, 1H) 7,74 (d, J = 1,77 Hz, 1H)	381	19
I-616		(4-(6-amino-5-[1-(2-trifluorometil-fenil)-etoxy]-piridin-3-il)-fenil)-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona	3 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 9,29 (d, J = 9,60 Hz, 1H) 8,63 (d, J = 10,88 Hz, 1H) 7,84-7,94 (m, 2H) 7,72 (t, J = 7,96 Hz, 3H) 7,47-7,57 (m, 6H) 7,35 (s, 1H) 5,97-6,05 (m, 1H) 3,37 (s, 2H) 1,69 (d, J = 6,06 Hz, 3H) 1,15 (s, 5H) 1,06 (s, 1H)	500	33

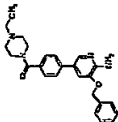
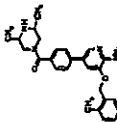
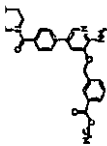
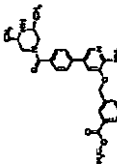
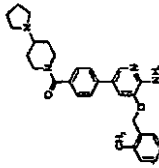
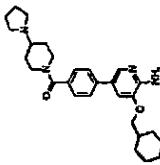
(continuación)

Tabla 3

n.º	Estructura	Nombre	Ki (µM) o I (%)	RMN de 1H	MS m/z (M+H)	Procedimiento
I-617		(4-{6-amino-5-[1-(3-trifluoromethyl-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona	2 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 9,26 (s, 2H) 8,64 (s, 2H) 7,93 (s, 2H) 7,84 (d, J = 1,52 Hz, 2H) 7,81 (d, J = 7,58 Hz, 2H) 7,66 (s, 2H) 7,60 (d, J = 8,34 Hz, 5H) 7,53-7,59 (m, 2H) 7,46 (d, J = 8,34 Hz, 4H) 6,01 (c, J = 6,32 Hz, 2H) 3,32 (s, 4H) 3,03 (s, 1H) 2,75 (s, 1H) 1,61 (d, J = 6,32 Hz, 5H) 1,13 (s, 7H)	500	32
I-618		7-[4-(3,5-dimetil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-2-fenil-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona	0 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 8,53 (s, 2H) 8,33 (d, J = 2,02 Hz, 2H) 7,84 (d, J = 2,02 Hz, 2H) 7,80 (d, J = 8,34 Hz, 5H) 7,36-7,42 (m, 12H) 5,93 (s, 2H) 4,55 (s, 1H) 3,73 (s, 3H) 3,40 (s, 6H) 1,19 (s, 10H)	444	32
I-619		(4-{8-amino-5-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloil)-piridin-3-il}-fenil)-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona	16 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 7,97 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,79 (s, 1H) 7,66-7,74 (m, 3H) 7,48 (d, J = 1,77 Hz, 2H) 7,41 (d, J = 8,34 Hz, 2H) 7,24 (s, 1H) 5,91 (s, 1H) 5,40 (s, 2H) 3,61 (s, 1H) 2,61-2,70 (m, 3H) 2,33 (s, 1H) 2,17 (s, 1H) 1,95-2,06 (m, 1H) 1,47 (s, 1H) 1,23 (s, 7H) 1,00 (s, 3H) 0,80-0,92 (m, 6H)	504	32
I-620		(4-{6-amino-5-(2,6-difluoro-fenil)-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona	5 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 8,02 (s, 1H) 7,96 (s, 1H) 7,85 (d, J = 8,34 Hz, 2H) 7,51-7,62 (m, 3H) 7,23 (t, J = 8,08 Hz, 2H) 5,43 (s, 2H) 4,09 (s, 1H) 3,37 (s, 1H) 1,40 (s, 9H) 1,14 (d, J = 2,27 Hz, 3H) 1,08 (d, J = 16,42 Hz, 3H)	454	34
I-621		[4-(6-amino-5-benciloil-piridin-3-il)-fenil]-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona	6 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 9,35 (s, 1H) 8,70 (s, 1H) 7,96 (s, 2H) 7,78 (d, J = 8,59 Hz, 4H) 7,55 (d, J = 8,08 Hz, 5H) 7,42 (t, J = 7,20 Hz, 2H) 7,35 (t, J = 7,33 Hz, 1H) 5,40 (s, 2H) 3,39 (s, 2H) 3,16 (s, 1H) 1,20 (s, 4H)	418	34
I-622		(4-{6-amino-5-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxil]-piridin-3-il}-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona	0,375	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 7,95 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,57 (d, J = 8,34 Hz, 2H) 7,52 (s, 1H) 7,45 (d, J = 8,08 Hz, 3H) 7,25 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 6,11 (s, 1H) 5,95 (s, 2H) 3,62 (s, 1H) 3,49 (s, 1H) 2,44 (s, 2H) 2,41 (d, J = 7,07 Hz, 4H) 1,85 (d, J = 6,32 Hz, 3H) 1,08 (t, J = 7,20 Hz, 3H)	502	4

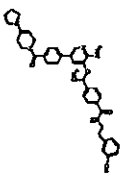
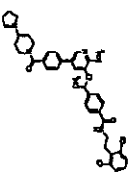
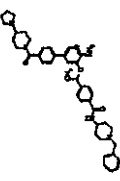
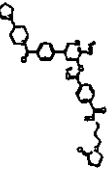
(continuación)

Tabla 3

n.º	Estructura	Nombre	Ki (µM) o I (%)	RMN de 1H	MS m/z (M+H)	Procedimiento
I-623		[4-(6-amino-5-benciloxi-piridin-3-il)-fenil]-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona	7 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 7,91 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 7,65 (d, J = 8,34 Hz, 2H) 7,53 (d, J = 7,33 Hz, 2H) 7,44 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,37-7,42 (m, 3H) 7,32 (t, J = 7,33 Hz, 1H) 5,94 (s, 2H) 5,25 (s, 2H) 3,60 (s, 1H) 3,38 (s, 1H) 2,30-2,41 (m, 5H) 0,99 (t, J = 7,20 Hz, 3H)	418	34
I-624		{4-[6-amino-5-(2-metil-benciloxi)-piridin-3-il]-fenil}-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona	0 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 9,40 (s, 1H) 8,77 (s, 1H) 7,98 (d, J = 1,52 Hz, 1H) 7,77-7,88 (m, 4H) 7,57 (d, J = 8,34 Hz, 2H) 7,53 (d, J = 7,33 Hz, 1H) 7,21-7,31 (m, 3H) 5,37 (s, 2H) 3,39 (s, 2H) 2,37 (s, 3H) 1,20 (s, 4H) (400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 9,78 (s, 1H)	432	34
I-625		3-{2-amino-5-[4-(4-pirrolidin-1-il)-piperidina-1-carbonil]-fenil}-piridin-3-fenil-piridin-3-éster metílico del ácido	6 %	8,12 (s, 1H) 7,92-7,98 (m, 2H) 7,88 (d, J = 7,58 Hz, 1H) 7,74-7,83 (m, 3H) 7,59 (t, J = 7,71 Hz, 2H) 7,48 (d, J = 8,34 Hz, 2H) 5,47 (s, 2H) 3,86 (s, 3H) 3,50 (s, 2H) 3,41 (s, 1H) 3,10 (s, 2H) 2,00 (s, 3H) 1,85 (s, 2H) 1,53 (s, 2H)	516	6
I-626		éster metílico del ácido 3-{2-amino-5-[4-(3,5-dimetil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-piridin-3-iloximetil}-benzoico	0 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 9,31 (s, 2H) 8,67 (s, 2H) 8,12 (s, 2H) 7,92-7,99 (m, 4H) 7,88 (d, J = 7,83 Hz, 2H) 7,75-7,84 (m, 6H) 7,53-7,63 (m, 6H) 5,46 (s, 4H) 3,81-3,91 (m, 6H) 3,39 (s, 4H) 3,13 (s, 1H) 1,20 (s, 7H)	476	34
I-627		{4-[6-amino-5-(2-metil-fenil)-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-il}-metanona	6 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 9,91 (s, 1H) 7,95 (d, J = 1,52 Hz, 1H) 7,85 (s, 1H) 7,80 (d, J = 8,34 Hz, 2H) 7,53 (d, J = 7,07 Hz, 1H) 7,49 (d, J = 8,34 Hz, 2H) 7,21-7,31 (m, 3H) 5,36 (s, 2H) 4,56 (s, 1H) 3,68 (s, 1H) 3,51 (s, 2H) 3,41 (s, 1H) 3,10 (s, 3H) 2,82 (s, 1H) 2,37 (s, 3H) 1,99 (s, 3H) 1,79-1,90 (m, 2H) 1,58 (s, 2H)	472	6
I-628		[4-(6-amino-5-ciclohexilmetoxi-piridin-3-il)-fenil]-(4-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)-metanona	7 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 7,90 (d, J = 1,52 Hz, 1H) 7,79 (d, J = 8,34 Hz, 3H) 7,66 (s, 1H) 7,44-7,55 (m, 2H) 4,03 (d, J = 8,06 Hz, 2H) 3,83 (s, 1H) 3,67 (s, 1H) 3,51 (s, 2H) 3,39 (s, 1H) 3,09 (s, 2H) 2,82 (s, 1H) 2,14 (s, 2H) 1,99 (s, 3H) 1,79-1,91 (m, 5H) 1,64-1,76 (m, 3H) 1,54 (s, 2H) 1,20-1,30 (m, 2H) 1,07 (d, J = 11,62 Hz, 2H)	464	6

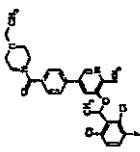
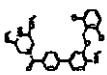
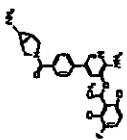
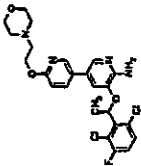
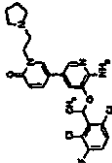
(continuación)

Tabla 3

n.º	Estructura	Nombre	Ki (µM) o I (%)	RMN de 1H	MS m/z (M+H)	Procedimiento
I-628		4-((1-(2-amino-5-[4-(4-pirrolidin-1-yl)-piperidin-1-carbonyl]-fenil)-píridin-3-iloxi)-etil)-[2-(3-hidroxifenil)-etil]-benzamida	7 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 9,76 (s, 1H) 8,51 (t, J = 5,56 Hz, 1H) 7,86 (d, J = 1,52 Hz, 2H) 7,79 (d, J = 8,34 Hz, 2H) 7,63 (dd, J = 14,40, 8,34 Hz, 5H) 7,45 (d, J = 8,34 Hz, 2H) 7,04 (t, J = 7,96 Hz, 1H) 6,55–6,65 (m, 3H) 6,00 (d, J = 6,32 Hz, 1H) 3,49 (s, 2H) 3,34–3,45 (m, 3H) 3,09 (s, 3H) 2,75 (s, 1H) 2,65–2,74 (m, 2H) 2,13 (s, 1H) 1,99 (s, 3H) 1,78–1,89 (m, 2H) 1,65 (d, J = 6,32 Hz, 3H) 1,52 (s, 2H)	635	6
I-630		4-((1-(2-amino-5-[4-(4-pirrolidin-1-yl)-piperidin-1-carbonyl]-fenil)-píridin-3-iloxi)-etil)-[2-(2,6-diclorofenil)-etil]-benzamida	3 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 9,80 (s, 1H) 8,62 (t, J = 5,81 Hz, 1H) 7,85 (d, J = 1,26 Hz, 1H) 7,78 (d, J = 8,34 Hz, 3H) 7,62 (dd, J = 12,63, 8,34 Hz, 5H) 7,39–7,49 (m, 4H) 7,21–7,30 (m, 1H) 5,98 (d, J = 6,32 Hz, 1H) 3,65 (s, 1H) 3,40–3,51 (m, J = 6,63, 6,83, 8,83, 6,63 Hz, 4H) 3,03–3,15 (m, 5H) 2,82 (s, 1H) 2,13 (s, 1H) 1,98 (s, 3H) 1,78–1,89 (m, 2H) 1,65 (d, J = 6,06 Hz, 3H) 1,53 (s, 2H)	688	6
I-631		4-((1-(2-amino-5-[4-(4-pirrolidin-1-yl)-piperidin-1-carbonyl]-fenil)-píridin-3-iloxi)-etil)-(1-bencil-piperidin-4-il)-benzamida	3 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 7,75–7,82 (m, 2H) 7,56–7,67 (m, 4H) 7,39–7,49 (m, 6H) 4,27 (d, J = 4,80 Hz, 2H) 3,92 (s, 1H) 3,49 (s, 2H) 3,37 (s, 2H) 3,07 (s, 3H) 2,12 (s, 1H) 1,92–2,04 (m, 4H) 1,79–1,91 (m, 2H) 1,71 (d, J = 11,87 Hz, 1H) 1,59–1,68 (m, 3H) 1,51 (s, 2H)	688	4
I-632		4-((1-(2-amino-5-[4-(4-pirrolidin-1-yl)-piperidin-1-carbonyl]-fenil)-píridin-3-iloxi)-etil)-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)-propil]-benzamida	0 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 8,39 (s, 1H) 7,77–7,85 (m, 3H) 7,61 (t, J = 8,08 Hz, 6H) 7,43 (d, J = 8,34 Hz, 2H) 5,96 (s, 1H) 3,69 (s, 2H) 3,49 (s, 3H) 3,39 (s, 2H) 3,30 (t, J = 6,95 Hz, 3H) 3,14–3,22 (m, 4H) 3,09 (s, 3H) 2,18 (t, J = 8,08 Hz, 2H) 2,00 (s, 3H) 1,86 (ddd, J = 15,28, 7,58, 7,46 Hz, 4H) 1,65 (t, J = 6,06 Hz, 5H) 1,52 (s, 2H)	640	6

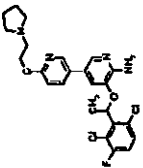
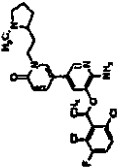
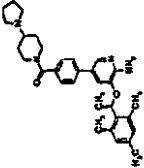
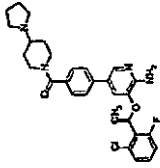
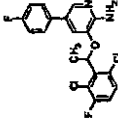
(continuación)

Tabla 3

n.º	Estructura	Nombre	Ki (µM) o I (%)	RMN de 1H	MS m/z (M+H)	Procedimiento
I-633		(4-{6-amino-5-[(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-piridin-3-yl}-fenil)-(4-etil-piperazin-1-yl)-metanona	0,0472	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 9,85 (s, 1H) 7,91 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,58 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H) 7,50–7,55 (m, 4H) 7,44–7,50 (m, 1H) 7,13 (d, J = 1,52 Hz, 1H) 6,27 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 3,48 (s, 2H) 3,15 (c, J = 7,07 Hz, 3H) 3,06 (s, 2H) 1,84 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 1,22 (t, J = 7,33 Hz, 3H)	518	6
I-634		{4-[6-amino-5-(2,6-dicloro-benciloxi)-piridin-3-yl]-fenil}-(3,5-dimetil-piperazin-1-yl)-metanona	10 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 9,29 (s, 2H) 8,66 (s, 2H) 7,91–8,00 (m, 5H) 7,85 (d, J = 6,82 Hz, 5H) 7,54–7,61 (m, 10H) 7,48–7,53 (m, 3H) 5,48 (s, 5H) 4,61 (s, 1H) 1,21 (d, J = 4,55 Hz, 9H) 1,15 (s, 5H)	486	34
I-635		(6-amino-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-piridin-3-yl}-fenil)-metanona	0,0554	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 8,14 (d, J = 3,54 Hz, 3H) 7,87 (s, 1H) 7,58 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H) 7,44–7,53 (m, 5H) 7,12 (s, 1H) 6,25 (s, 1H) 3,95 (d, J = 11,87 Hz, 1H) 3,69 (s, 2H) 1,96 (d, J = 13,39 Hz, 2H) 1,84 (d, J = 6,57 Hz, 3H)	502	35
I-636		5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-6'-(2-morfolin-4-il-etoxi)-[3,3']-bipiridinil-6-ilamina	0,109	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 8,20 (d, J = 2,27 Hz, 1H) 7,83 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,79 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1H) 7,81 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H) 7,49 (t, J = 8,84 Hz, 1H) 6,98 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 6,88 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 6,18 (c, J = 6,82 Hz, 1H) 5,92 (s, 2H) 4,41 (t, J = 5,81 Hz, 2H) 3,61 (m, 4H) 2,72 (t, J = 5,81 Hz, 2H) 2,47–2,52 (m, 4H) 1,85 (d, J = 6,57 Hz, 3H)	507	36
I-637		6'-amino-5'-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-[3,3']bipiridinil-6-ona	0,692	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 7,42–7,52 (m, 2H) 7,25–7,35 (m, 2H) 7,22 (t, J = 8,72 Hz, 1H) 6,64 (d, J = 1,52 Hz, 1H) 6,19 (d, J = 9,35 Hz, 1H) 5,89 (c, J = 6,74 Hz, 1H) 5,58 (s, 2H) 3,72–3,84 (m, 2H) 2,42–2,53 (m, 2H) 1,57 (d, J = 8,57 Hz, 3H) 1,39–1,50 (m, 4H)	491	35

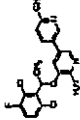
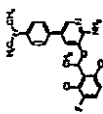
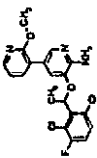
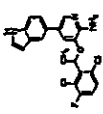
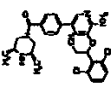
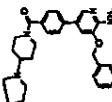
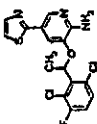
(continuación)

Tabla 3

n.º	Estructura	Nombre	Ki (µM) o I (%)	RMN de 1H	MS m/z (M+H)	Procedimiento
I-638		5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-[3,3]-bipiridinil-6-ilamina	0,094	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 7,98 (d, J = 2,53 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 7,57 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1H) 7,40 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H) 7,27 (t, J = 8,72 Hz, 1H) 6,77 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 6,66 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 5,97 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 5,70 (s, 2H) 4,17 (t, J = 5,81 Hz, 2H) 2,56-2,65 (m, 2H) 1,63 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 1,46-1,54 (m, 4H) 0,97-1,09 (m, 1H)	491	35
I-639		6'-amino-5'-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-1-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-1H-[3,3]bipiridinil-6-ona	0,513	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 7,71 (dd, J = 9,60, 1,77 Hz, 2H) 7,46-7,56 (m, 2H) 7,42 (t, J = 8,72 Hz, 1H) 6,84 (s, 1H) 6,39 (d, J = 9,35 Hz, 1H) 6,10 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 5,79 (s, 2H) 3,98-4,08 (m, 4H) 3,81-3,92 (m, 2H) 2,85-2,92 (m, 2H) 2,14-2,18 (m, 7H) 1,93-2,05 (m, 5H) 1,84-1,89 (m, 2H) 1,76-1,82 (m, 4H) 1,52-1,63 (m, 6H) 1,26-1,38 (m, 2H) 1,08-1,18 (m, 6H)	505	3
I-640		(4-[6-amino-5-[1-(2,4,6-trimetil-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona		(400 MHz, MeOD) d ppm 7,62 (d, J = 1,52 Hz, 1H) 7,25-7,31 (m, 2H) 7,19-7,25 (m, 2H) 6,73 (s, 2H) 6,65 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 5,65 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 4,46-4,57 (m, 1H) 3,61-3,73 (m, 1H) 2,96-3,07 (m, 1H) 2,73-2,84 (m, 1H) 2,50-2,59 (m, 4H) 2,23-2,31 (m, 7H) 2,10 (s, 3H) 1,92-2,04 (m, 1H) 1,77-1,88 (m, 1H) 1,69-1,76 (m, 4H) 1,66 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 1,29-1,40 (m, 2H)	613	6
I-641		(4-[6-amino-5-[1-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona		(400 MHz, MeOD) d ppm 7,66 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 7,28-7,39 (m, 4H) 7,12-7,23 (m, 2H) 7,07 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 6,92-7,02 (m, 1H) 5,97 (c, J = 6,06 Hz, 1H) 4,44-4,56 (m, 1H) 3,62-3,74 (m, 1H) 2,96-3,08 (m, 1H) 2,72-2,84 (m, 1H) 2,48-2,59 (m, 4H) 2,20-2,31 (m, 1H) 1,91-2,02 (m, 1H) 1,78-1,89 (m, 1H) 1,66-1,77 (m, 8H) 1,28-1,40 (m, 2H)	523	6
I-642		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(4-fluorofenil)-piridin-2-ilamina		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 7,61 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,38 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H) 7,20-7,29 (m, 3H) 6,99-7,07 (m, 2H) 6,76 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 5,95 (c, J = 6,65 Hz, 1H) 5,70 (s, 2H) 1,62 (d, J = 6,57 Hz, 3H)	395	1

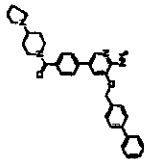
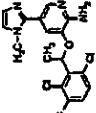
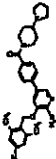
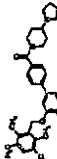
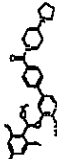
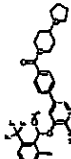
(continuación)

Tabla 3

n.º	Estructura	Nombre	Ki (µM) o I (%)	RMN de 1H	MS m/z (M+H)	Procedimiento
I-643		6'-amino-5'-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-1H-[3,3']bipiridinil-6-ona	0,0432	(500 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 7,73 (s, 1H) 7,73-7,46 (m, 6H) 7,09 (d, J = 1,55 Hz, 1H) 6,42 (d, J = 9,5 Hz, 1H) 6,29 (c, J = 6,65 Hz, 1H) 1,84 (d, J = 6,60 Hz, 3H)	394	3
I-644		5'-bromo-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-[3,3']bipiridinil-6-ilamina	0,1958	(300 MHz, CDCl ₃ -D ₁) d ppm 8,54 (d, 2H) 7,80 (m, 2H) 7,33 (m, 1H) 7,08 (m, 1H) 6,93 (s, 1H) 6,12 (c, J = 6,7 Hz, 1H) 5,041 (s a, 2H) 1,88 (d, J = 6,7 Hz, 3H)	458 [M+2]	3
I-645		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(4-dimetil-amino-fenil)-piridin-2-ilamina	0,1572	(300 MHz, CDCl ₃ -D ₁) d ppm 7,83 (d, J = 1,87 Hz, 1H) 7,28 (m, 4H) 7,04 (m, 1H) 6,98 (d, J = 1,76 Hz, 1H) 6,75 (m, 2H) 6,11 (c, J = 6,7 Hz, 1H) 4,76 (s a, 2H) 2,97 (s, 6H) 1,85 (d, J = 6,7 Hz, 3H)	420	3
I-646		5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-2'-metoxi-[3,3']bipiridinil-6-ilamina	0,099	(300 MHz, CDCl ₃ -D ₁) d ppm 8,10 (s, 1H) 7,77 (s, 1H) 7,50 (m, 1H) 7,30 (m, 1H) 7,09 (m, 2H) 6,92 (m, 1H) 6,06 (d, J = 6,7 Hz, 1H) 4,91 (s a, 2H) 3,87 (s, 3H) 1,83 (d, J = 6,7 Hz, 3H)	MS 408 m/z	3
I-647		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina	0,1664	(300 MHz, CDCl ₃ -D ₁) d ppm 8,21 (s, 1H) 7,93 (m, 1H) 7,64 (m, 1H) 7,43 (m, 1H) 7,32-7,21 (m, 3H) 7,09-7,024 (m, 2H) 6,58 (m, 1H) 6,16 (m, 1H) 4,80 (s, 2H) 3,50 (s, 2H) 1,87 (d, J = 6,69 Hz, 3H)	416	3
I-648		(4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-fenil)-propoxi]-piridin-3-il]-fenil)-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona	0,5533	(300 MHz, CDCl ₃ -D ₁) d ppm 7,87 (s, 1H) 7,42 (m, 4H) 7,30 (m, 3H) 7,16 (m, 1H) 7,05 (s, 1H) 5,92 (m, 1H) 4,97 (s, 2H) 4,61 (s a, 1H) 3,65 (s a, 2H) 2,85 (s a, 3H) 2,49 (s a, 1H) 2,41 (m, 3H) 2,19 (m, 1H) 1,08 (m, 6H)	513	1
I-649		[4-(6-amino-5-benciloxil-piridin-3-il)-fenil]-(4-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)-metanona	29 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 7,92 (d, J = 1,77 Hz, H) 7,68 (d, J = 8,34 Hz, 2H) 7,53 (d, J = 7,07 Hz, H) 7,37-7,46 (m, 5H) 7,33 (m, 1H) 5,96 (s, 2H) 5,25 (s, 2H) 3,49 (s, 2H) 3,09 (s, 2H) 2,00 (s, 2H) 1,84 (s, 2H) 1,56 (s, 1H)	457	1
I-650		3-(2,6-dicloro-3-fluoro-benciloxi)-5-tiazol-2-il-piridin-2-ilamina	0,3627	(300 MHz, CDCl ₃ -D ₁) d ppm 8,25 (d, J = 1,79 Hz, 1H) 7,76 (d, J = 3,30 Hz) 7,36-7,26 (m, 3H) 7,20 (m, 1H) 7,05 (m, 1H) 6,17 (c, J = 6,7 Hz, 1H) 5,09 (s a, 2H) 1,86 (d, J = 6,7 Hz, 3H)	384	37

(continuación)

Tabla 3

n.º	Estructura	Nombre	Ki (µM) o I (%)	RMN de 1H	MS m/z (M+H)	Procedimiento
I-651		(4-[6-amino-5-[1-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-etoxi]-piperidin-3-il)-fenil)-(4-piperidin-1-il)-metanona	1,5258	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 7,93 (d, J = 1,52 Hz, H) 7,74-7,82 (m, 3H) 7,71 m, 3H) 7,62-7,67 (m, 3H) 7,47 (m, 4H) 7,38 (m, 1H) 5,43 (s, 2H) 3,67 (s a, 2H) 3,51 (s a, 3H) 3,40 (s a, 1H) 3,09 (s a, 2H) 2,00 (s a, 3H) 1,83 (s a, 2H) 1,53 (s a, 2H)	533	6
I-652		3-(2,6-dicloro-3-fluoro-benciloxi)-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-2-ilamina	11 %	(300 MHz, CDCl ₃ -D ₁) d ppm 7,90 (d, J = 1,67 Hz, 1H) 7,30 (m, 2H) 7,05 (m, 3H) 6,91 (d, J = 0,98 Hz, 1H) 6,10 (c, J = 6,7 Hz, 1H) 4,99 (s a, H) 3,57 (s, 3H) 1,83 (d, J = 6,7 Hz, 3H)	381	38
I-653		{4-[6-amino-5-(2,4,6-trimetil-benciloxi)-piperidin-3-il]-fenil)-(4-piperidin-1-il)-piperidin-1-il)-metanona	2 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 7,92 (s, 1H) 7,90 (s, 1H) 7,84 (d, J = 8,34 Hz, 2H) 7,50 (d, J = 8,34 Hz, 2H) 6,92 (s, 2H) 5,27 (s, 2H) 3,51 (s a, 8H) 3,09 (s a, 3H) 2,32 (s, 6H) 2,25 (s, 3H) 1,99 (s a, 2H) 1,84 (s a, 2H) 1,55 (s a, 2H)	499	6
I-654		{4-[6-amino-5-(2,3,5,6-tetrametil-benciloxi)-piperidin-3-il]-fenil)-(4-piperidin-1-il)-piperidin-1-il)-metanona	9 %	(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 9,75 (s, 1H) 7,88 (s, 2H) 7,79 (d, J = 8,34 Hz, 2H) 7,45 (d, J = 8,08 Hz, 3H) 6,97 (s, 1H) 5,28 (s, 2H) 3,64 (s, 1H) 3,45 (s, 2H) 3,34 (s, 1H) 3,04 (s, 3H) 2,15 (s, 12H) 1,94 (s, 3H) 1,79 (s, 2H) 1,50 (s, 2H)	513	6
I-655		{4-[6-amino-5-(2,4,6-trifluoro-benciloxi)-piperidin-3-il]-fenil)-(4-piperidin-1-il)-piperidin-1-il)-metanona		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 7,83 (d, J = 2,02 Hz, H) 7,48 (d, J = 8,34 Hz, 3H) 7,33 (d, J = 8,34 Hz, H) 7,24 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,12-7,22 (m, 2H) 5,86 (m, 1H) 5,76 (s, 2H) 4,19 (s a, 1H) 3,55 (s a, 1H) 2,96 (s a, 2H) 2,16 (s a, 1H) 1,83 (br. s. 2H) 1,69 (s a, 5H) 1,60 (d, J = 5,67 Hz, 5H) 1,30 (s a, 2H)	525	6
I-656		(4-[6-amino-5-[1-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-etoxi]-piperidin-3-il]-fenil)-(4-piperidin-1-il)-piperidin-1-il)-metanona		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 7,89 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,57-7,66 (m, 3H) 7,41-7,49 (m, 2H) 7,38 (d, J = 8,08 Hz, 2H) 7,19 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 5,85 (s, 2H) 5,80 (s, 1H) 4,21 (s, 1H) 3,57 (s a, 1H) 3,02 (s, 2H) 2,22 (s, 1H) 1,80 (s a, 2H) 1,78 (d, J = 6,3 Hz, 3H) 1,66 (s, 4H) 1,34 (s, 2H)	557	6

(continuación)

Tabla 3

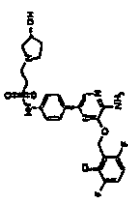
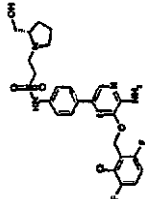
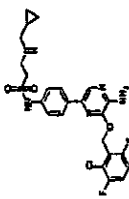
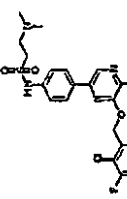
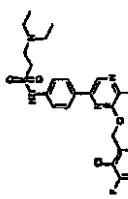
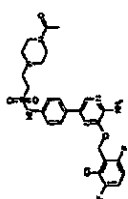
n.º	Estructura	Nombre	Ki (µM) o I (%)	RMN de 1H	MS m/z (M+H)	Procedimiento
I-857		6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-N-metil-nicotinamida		(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 8,82 (s a, 1H) 7,97 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,52-7,57 (m, 1H) 7,48 (t, J = 8,72 Hz, 1H) 7,05 (d, J = 1,26 Hz, 1H) 6,73 (s a, 1H) 6,06 (cuart., J = 6,57 Hz, 1H) 2,91 (s, 3H) 1,78 (d, J = 6,57 Hz, 3H)	357	39
I-658		6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-nicotinamida		(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9,07 (s a, 1H) 7,94 (d, J = 1,52 Hz, 1H) 7,53 (m, 1H) 7,47 (m, 1H) 6,97 (s, 1H) 6,77 (s a, 1H) 6,06 (s, 1H) 3,55 (cuart., J = 4,29 Hz, 2H) 3,54 (m, 2H) 3,47 (m, 2H) 2,54 (t, J = 6,06 Hz, 2H) 2,42 (s, 3H) 1,78 (d, J = 6,82 Hz, 3H)	456	39
I-659		(4-{6-amino-5-[1-(2,4,5-trifluoro-fenil)-propoxi]-piridin-3-il}-fenil)-(4-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)-metanona		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 9,84 (s, 1H) 7,91 (d, J = 1,52 Hz, 1H) 7,78-7,88 (m, 1H) 7,65-7,75 (m, 3H) 7,57 (dd, J = 10,23, 3,66 Hz, 1H) 7,46 (d, J = 8,34 Hz, 2H) 5,91-5,98 (m, 1H) 3,50 (s, 2H) 3,40 (s, 1H) 3,09 (s, 2H) 2,09 (dt, J = 14,08, 6,98 Hz, 2H) 1,99 (s, 2H) 1,92 (dt, J = 13,90, 6,95 Hz, 2H) 1,83 (s, 2H) 1,55 (s, 2H) 0,92 (t, J = 7,33 Hz, 3H)	540	6
I-660		(4-{6-amino-5-[1-(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-(4-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)-metanona		RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 9,84 (s, 1H) 7,95 (s, 2H) 7,65 (d, J = 8,34 Hz, 2H) 7,53-7,60 (m, 2H) 7,48 (s, 1H) 7,32-7,42 (m, 2H) 6,25 (c, J = 8,48 Hz, 1H) 3,58 (s, 2H) 3,49 (s, 1H) 3,18 (d, J = 5,05 Hz, 3H) 2,27 (d, J = 1,52 Hz, 5H) 2,01-2,13 (m, 4H) 1,89 (d, J = 6,57 Hz, 5H) 1,64 (s, 2H)	539	6
I-661		ácido 3-(1-[2-amino-5-[4-(4-pirrolidin-1-il)-piperidina-1-carbonil]-fenil]-piridin-3-iloxi)-etil)-benzoico		(400 MHz, DMSO-D ₆) d ppm 10,14 (s, 1H) 8,12 (s, 1H) 7,93 (s, 1H) 7,76-7,87 (m, 4H) 7,72 (s, 1H) 7,65 (d, J = 8,34 Hz, 2H) 7,53 (ddd, J = 15,92, 7,83, 7,58 Hz, 2H) 7,40-7,47 (m, 3H) 6,03-6,10 (m, 1H) 4,55 (s, 1H) 3,64 (s, 1H) 3,47 (s, 2H) 3,38 (s, 1H) 3,07 (s, 3H) 2,13 (s, 1H) 1,98 (s, 3H) 1,78-1,89 (m, 3H) 1,65 (t, J = 5,68 Hz, 3H) 1,56 (s, 2H) 1,31 (d, J = 6,57 Hz, 2H)	516 6	

Tabla 4							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)	
II-1		4-[5-amino-6-(2,6-dicloro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenol	1,35	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 5,61 (s, 2H), 6,09 (s, 2H), 6,79 (d, 2H), 7,45 (t, 1H), 2,56 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,99 (s, 1H), 9,46 (s, 1H)	362	
II-2		3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-[4-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -sotiazolidin-2-il)-fenil]-pirazin-2-ilamina	0,825	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,41 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 5,62 (s, 2H), 6,28 (s, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,94 (m, 2H), 8,14 (s, 1H)	465	
II-3		3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-pirazin-2-ilamina	0,74	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,45 (m, 4H), 2,71 (t, 2H), 3,56 (t, 4H), 4,15 (t, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,32 (s, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 8,16 (s, 1H)	475	
II-4		3-(2,6-dicloro-benciloxi)-5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-pirazin-2-ilamina	1,25	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,45 (m, 4H), 2,71 (m, 2H), 3,59 (t, 4H), 4,11 (t, 2H), 5,64 (s, 2H), 6,18 (s, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,46 (t, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 8,06 (s, 1H)	475	
II-5		5-(4-amino-fenil)-3-(2,6-dicloro-benciloxi)-pirazin-2-ilamina	0,94	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 5,19 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,60 (d, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,91 (s, 1H)	361	
II-6		ácido 4-[5-amino-6-(2,6-dicloro-benciloxi)-pirazin-2-il]-benzoico	1,75	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 5,64 (s, 2H), 6,52 (s, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,07 (d, 2H), 8,27 (s, 1H)	390	

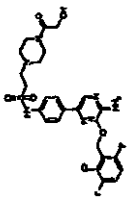
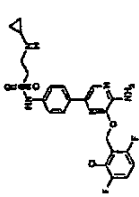
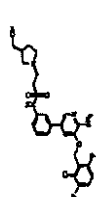
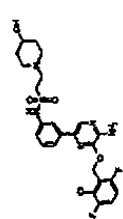
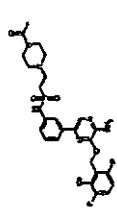
(continuación)

Tabla 4							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)	
II-7		{4-[5-amino-6-(2,6-dicloro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona	0,24	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,79 (m, 10H), 2,64 (m, 4H), 3,45 (m, 3H), 5,64 (s, 2H), 6,42 (s, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,58 (m, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,00 (s, 1H)	526	
II-8		{4-[5-amino-6-(2,6-dicloro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-[4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il]-metanona	0,56	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,37 (m, 2H), 1,66 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 3,04 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 6,42 (s, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,46 (t, 1H), 7,58 (m, 2H), 8,00 (d, 2H), 8,21 (s, 1H)	526	
II-9		{4-[5-amino-6-(2-cloro-3,8-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 2-morfolin-4-il-etanosulfónico	1,26	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 2,50 (t, 4H), 2,82 (t, 2H), 3,29 (t, 2H), 3,72 (t, 2H), 4,81 (s, 2H), 5,67 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,04 (s, 1H)	540	
II-10		{4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 2-piperidin-1-il-etanosulfónico	1,2	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,60 (m, 2H), 1,63 (m, 4H), 2,49 (m, 4H), 2,90 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 4,85 (s, 5,87 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,04 (s, 1H)	538	
II-11		{4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-etanosulfónico	0,65	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,63 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,92 (t, 2H), 4,88 (s, 2H), 5,67 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,04 (s, 1H)	554	
II-12		{4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 2-pirrolidin-1-il-etanosulfónico	0,58	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,83 (m, 4H), 2,56 (m, 4H), 3,04 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 4,91 (s, 2H), 5,67 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,03 (s, 1H)	524	

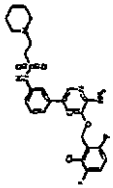
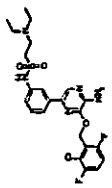
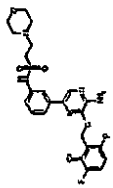
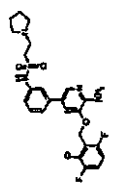
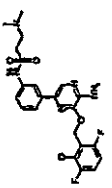
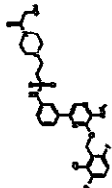
(continuación)

Tabla 4							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)	
II-13		(4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico	1,59	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,85 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,84 (d, 1H), 3,02 (m, 3H), 3,26 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 5,67 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,04 (s, 1H)	540	
II-14		{4-[5-amino-8-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 2-[(2S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico	1,78	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,85 (m, 4H), 2,20 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,30-3,70 (m, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 5,67 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,05 (s, 1H)	554	
II-16		{4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-etanosulfónico	1,28	véanse los ejemplos	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 0,14 (m, 2H), 0,52 (m, 2H), 0,95 (m, 1H), 2,50 (d, 2H), 3,21 (m, 4H), 4,86 (s, 2H), 5,67 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,04 (s, 1H)	524	
II-16		{4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 2-dimetil-amino-etanosulfónico	0,91	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 2,30 (s, 6H), 2,86 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 4,83 (s, 2H), 5,67 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,05 (s, 1H)	498	
II-17		{4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 2-dietil-amino-etanosulfónico	0,46	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,08 (t, 6H), 2,61 (c, 4H), 3,03 (t, 2H), 3,23 (t, 2H), 4,80 (s, 2H), 5,67 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,04 (s, 1H)	526	
II-18		{4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etanosulfónico	1,5	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) 82,08 (s, 3H), 2,48 (m, 4H), 2,93 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 4,82 (s, 2H), 5,67 (s, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,05 (s, 1H)	581	

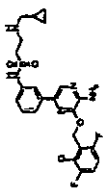
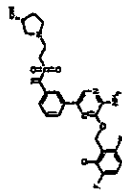
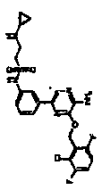
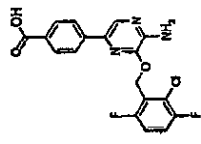
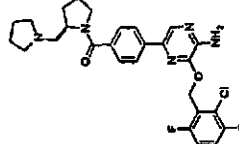
(continuación)

Tabla 4							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)	
II-19		{4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 2-[4-(2-hidroxi-acetil)-piperazin-1-il]-etanosulfónico	0,45	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 2,48 (t, 4H), 2,93 (t, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,55 (s, 1H), 3,67 (t, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 5,67 (s, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,05 (s, 1H)	597	
II-20		{4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 2-ciclopropil-amino-etanosulfónico	1,29	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) 80,37 (m, 2H), 0,49 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 3,24 (m, 4H), 4,93 (s, 2H), 5,67 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,03 (s, 1H)	510	
II-21		{3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 2-[(3R)-3-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico	1,38	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,60-2,0 (m, 5H), 2,15 (m, 1H), 2,56-2,70 (m, 2H), 2,90-3,15 (m, 2H), 3,3-3,62 (m, 2H), 3,89 (dd, J = 3,0, 11,3 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,66 (s, 2H), 8,95-7,60 (m, 5H), 7,55-7,70 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 8,10 (s, 1H)	554	
II-22		{3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-etanosulfónico	0,7	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,40-1,60 (m, 2H), 1,75-1,88 (m, 2H), 2,21 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 2H), 3,20-3,35 (m, 2H), 3,69 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 6,92-7,02 (m, 1H), 7,08-7,20 (m, 1H), 7,30-7,45 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H)	555	
II-23		{3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-etanosulfónico	279	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 2,03 (s, 3H), 2,30-2,40 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 2H), 3,20-3,40 (m, 4H), 3,45-3,55 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 6,95-7,02 (m, 1H), 7,05-7,20 (m, 1H), 7,30-7,45 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,52 (s, 1H)	582	

(continuación)

Tabla 4		Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
n.º	Estructura					
II-24		{3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-bencilo)-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 2-piperidin-1-il-etanosulfónico	3,5	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,30–1,60 (m, 6H), 2,30–2,45 (m, 4H), 2,75–2,90 (m, 2H), 3,15–3,30 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 5,66 (s, 2H), 6,95–7,05 (m, 1H), 7,10 7,20 (m, 1H), 7,25–7,40 (m, 2H), 7,60–7,75 (m, 2H), 8,10 (s, 1H)	539
II-25		(3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-bencilo)-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 2-diethyl-amino-etanosulfónico	3,7	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 0,95–1,05 (m, 6H), 2,45–2,55 (m, 4H), 2,95–3,10 (m, 2H), 3,15–3,25 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,67 (s, 2H), 6,90–7,15 (m, 2H), 7,20 7,40 (m, 2H), 7,55–7,70 (m, 2H), 8,10 (s, 1H)	527
II-26		{3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-bencilo)-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 2-morfolin-4-il-etanosulfónico	3,3	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 2,30–2,50 (m, 2H), 2,80–3,00 (m, 2H), 3,20–3,40 (m, 2H), 3,50–3,75 (m, 4H), 5,21 (s, 2H), 5,67 (s, 2H), 8,95–7,08 (m, 1H), 7,10 7,20 (m, 1H), 7,30–7,50 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H)	541
II-27		{3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-bencilo)-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 2-pirrolidin-1-il-etanosulfónico	1,8	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,62–1,82 (m, 4H), 2,40–2,55 (m, 4H), 2,92–3,00 (m, 2H), 3,25–3,35 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 5,67 (s, 2H), 6,95–7,08 (m, 1H), 7,10 7,20 (m, 1H), 7,25–7,40 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H)	525
II-28		{3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-bencilo)-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 2-dimetil-amino-etanosulfónico	2,28	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 2,27 (s, 6H), 2,86 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 5,67 (s, 2H), 7,00–7,45 (m, 4H), 7,65–7,75 (m, 2H), 8,11 (s, 1H) 499	
II-29		(3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-bencilo)-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 2-[4-(2-hidroxi-acetil)-piperazin-1-il]-etanosulfónico	1,82	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 2,43 (t, 4H), 2,92 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,33 (t, 2H), 3,54 (s a, 1H), 3,61 (t, 2H), 4,06 (s, 2H), 5,18 (s a, 2H), 5,67 (s, 2H), 7,00–7,45 (m, 4H), 7,65–7,75 (m, 2H), 6,11 (s, 1H)	597

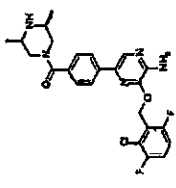
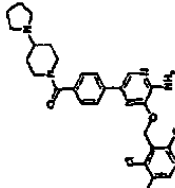
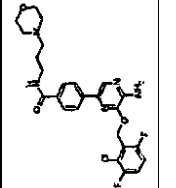
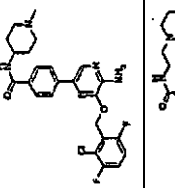
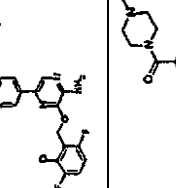
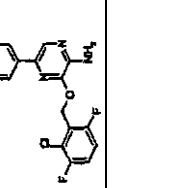
(continuación)

Tabla 4							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)	
II-30		(3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-etanosulfónico	1,84	véanse los ejemplos 7,20	(300 MHz, CDCl ₃) δ 0,07 (m, 2H), 0,44 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 2,45 (d, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,29 (t, 2H), 5,27 (s a, 2H), 5,67 (s, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,12 (s, 1H)	524	
II-31		{3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico	2,16	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,80 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,70-3,20 (m, 5H), 3,32 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 8,15 (s, 1H)	540	
II-32		{3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 2-ciclopropil-amino-etanosulfónico	2,13	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 0,25-0,50 (m, 4H), 2,09 (m, 1H), 3,15-3,40 (m, 4H), 5,37 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,13 (s, 1H)	510	
II-33		ácido 4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-benzoico		véanse los ejemplos		392	
II-34		{4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-[(2R)-2-pirrolidin-1-il]metil-pirrolidin-1-il)-metanona	0,15	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,5-2,2 (m, 10H), 2,65 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,88 (s a, 2H), 5,68 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,12 (s, 1H)	528	

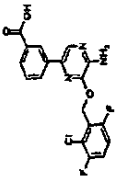
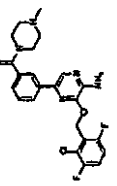
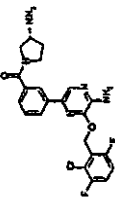
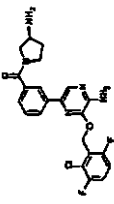
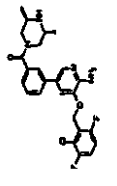
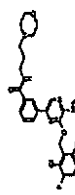
(continuación)

Tabla 4	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
n.º						
II-35		4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxy)-pirazin-2-il]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida	0,13	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,87 (m, 4H), 2,73 (m, 4H), 2,65 (t, 2H), 3,64 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 5,68 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 8,13 (s, 1H)	489
II-36		(4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxy)-pirazin-2-il]-fenil)-[(3S)-3-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	0,37	véanse los ejemplos	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 1,80-2,40 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 3,30-3,90 (m, 5H), 5,71 (s, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 8,03 (d, 2H), 8,10 (s, 1H)	461
II-37		N-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxy)-pirazin-2-il]-benzamida	1,35 1 36	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 2,10 (s, 3H), 2,52 (m, 4H), 2,66 (t, 2H), 3,40-3,80 (m, 6H), 4,94 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 6,75 (s a, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,84 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 8,14 (s, 1H)	545
II-38		4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxy)-pirazin-2-il]-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	0,58	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) 81,91 (m, 6H), 2,72 (m, 4H), 2,82 (t, 2H), 3,61 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,69 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,73 (s, 1H)	503
II-39		{4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxy)-pirazin-2-il]-fenil}-[(3S)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	0,67	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,70-2,10 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,60-2,90 (m, 1H), 3,30-4,00 4,90 (s, 2H), 5,68 (d, 2H), 7,10 (m, 1H), (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,13 (s, 1H)	489
II-40		{4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxy)-pirazin-2-il]-fenil}-[(3R)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	0,46	véanse los ejemplos	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 1,80-2,40 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 3,30-3,90 (m, 5H), 5,71 (s, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 8,03 (d, 2H), 8,10 (s, 1H)	461

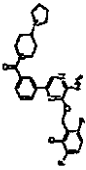
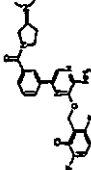
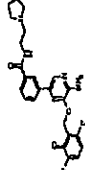
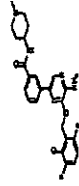
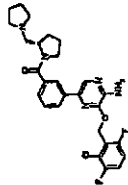
(continuación)

Tabla 4		Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
n.º	Estructura					
II-41		{4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona	0,48	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 0,9-1,2 (m, 8H), 2,2-3,2 (m, 6H), 4,91 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,12 (s, 1H)	489
II-42		{4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-(4-pirolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona	0,33	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,60-3,40 (m, 17H), 4,89 (s, 2H), 5,68 (d, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,11 (s, 1H)	528
II-43		4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida	0,59	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,83 (m, 2H), 2,60 (m, 6H), 3,61 (m, 2H), 3,76 (m, 4H), 4,93 (s, 2H), 5,70 (d, 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 8,14 (s, 1H)	518
II-44		4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	0,5	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,60 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 5,69 (d, 2H), 6,03 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,13 (s, 1H)	489
II-45		4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida	1,11	véanse los ejemplos	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 2,68 (m, 6H), 3,60 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 5,72 (s, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 8,12 (s, 1H)	504
II-46		{4-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,68	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 2,39 (s, 3H), 2,48 (m, 4H), 3,69 (m, 4H), 4,89 (s, 2H), 5,69 (s, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,08 (s, 1H)	474

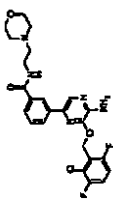
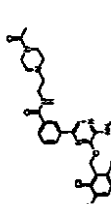
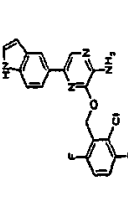
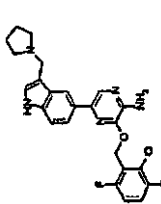
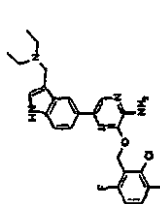
(continuación)

Tabla 4							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)	
II-47		ácido 3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-benzoico		véanse los ejemplos		392	
II-48		{3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-[4-metil-piperazin-1-il]-metanona	2,85	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 2,33 (s, 3H), 2,46 (m, 4H), 3,68 (m, 4H), 4,86 (s a, 2H), 5,67 (s, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,95 (m, 2H), 8,10 (s, 1H)	474	
II-49		{3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-[(3R)-3-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	1,02	véanse los ejemplos	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 2,12 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 3,52-4,05 (m, 5H), 5,77 (s, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,12 (m, 2H)	460	
II-50		{3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-[(3S)-3-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	0,91	véanse los ejemplos	(300 MHz, CD ₂ OD) δ 2,12 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 3,52-4,05 (m, 5H), 5,77 (s, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,12 (m, 2H)	460	
II-51		{3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil]-[3,5-dimetil-piperazin-1-il]-metanona	2,56	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) 80,99 (d a, 3H), 1,15 (d a, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,92 (s a, 2H), 5,66 (s, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,97 (m, 2H), 8,10 (s, 1H)	488	
II-52		3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida	4,2	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,82 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,56 (m, 2H), 3,67 (m, 6H), 4,88 (s a, 2H), 5,68 (s, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,38 (t, J = 1,6 Hz, 1H)	519	

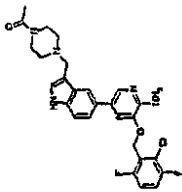
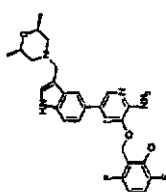
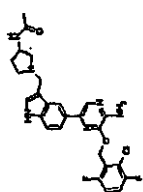
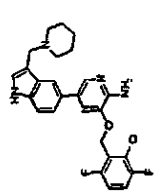
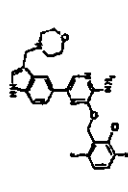
(continuación)

Tabla 4		Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
n.º	Estructura					
II-53		{3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxy)-pirazin-2-il]-fenil}-[(4-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-metanona	0,83	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,86 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,61 (m, 4H), 2,56 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 5,66 (s, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,32 (dt, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,97 (m, 2H), 8,09 (d, J = 3,6 Hz, 1H)	528
II-54		{3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxy)-pirazin-2-il]-fenil}-[(3S)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	1,45	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,85 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 5,67 (s, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,97 (m, 1H), 8,09 (m, 2H)	488
II-55		3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxy)-pirazin-2-il]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida	1,6	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,82 (m, 4H), 2,69 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,04 (dt, J = 7,9 Hz, 1,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,38 (t, J = 1,5 Hz, 1H)	488
II-56		3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxy)-pirazin-2-il]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	0,9	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,71 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,95 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 5,69 (s, 2H), 6,28 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,35 (s, 1H)	488
II-57		(3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxy)-pirazin-2-il]-fenil)-[(2S)-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-1-il]-metanona	0,63	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 2,02 (m, 10H), 2,75 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 5,69 (s, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,98 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,11 (s, 1H)	528

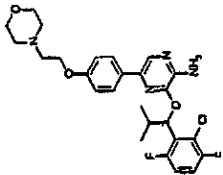
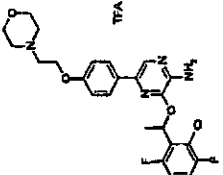
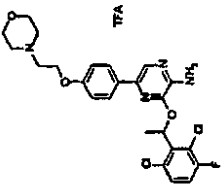
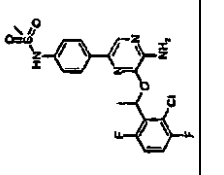
(continuación)

Tabla 4							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)	
II-68		3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida	2,5	véanse los ejemplos	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 2,51 (m, 4H), 2,65 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,69 (m, 4H), 5,72 (s, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,12 (m, 2H), 8,41 (s, 1H)	504	
II-59		N-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-benzamida	2,77	véanse los ejemplos	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 2,08 (s, 3H), 2,59 (m, 6H), 3,57 (m, 6H), 5,71 (s, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,08 (m, 2H), 8,39 (s, 1H)	545	
II-60		3-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	1,48	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,79 (m, 4H), 1,88 (t, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,78 (t, 2H), 3,65 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 5,69 (s, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,69 (m, 1H)	502	
II-61		3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-(1H-indol-5-il)-pirazin-2-ilamina		véanse los ejemplos		387	
II-62		3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-(3-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-5-il)-pirazin-2-ilamina	0,35	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,78 (m, 4H), 2,66 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 5,69 (s, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,79 (s, 1H)	470	
II-63		3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-5-(3-dietil-aminometil-1H-indol-5-il)-pirazin-2-ilamina	0,73	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,11 (m, 6H), 2,69 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 5,77 (s, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,22 (m, 3H)	472	

(continuación)

Tabla 4			Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
n.º	Estructura						
II-64			1-(4-{5-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxy)-pirazin-2-il]-1H-indol-3-ilmetil]-piperazin-1-il)-etanona	1,5	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 2,08 (s, 3H), 2,55 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 5,71 (s, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,49 (s, 1H)	527
II-65			3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxy)-5-[3-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-pirazin-2-ilamina	2,4	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,11 (d, 6H), 1,98 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,87 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,28 (s, 2H)	514
II-66			N-(1-{5-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxy)-pirazin-2-il]-1H-indol-3-ilmetil-(3S)-pirrolidin-3-il)-acetamida	0,55	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,69 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 6,01 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,28 (s, 1H)	527
II-67			3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxy)-5-(3-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-5-il)-pirazin-2-ilamina	0,51	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,49 (m, 2H), 1,71 (m, 4H), 2,66 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 5,69 (s, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,69 (s a, 1H)	484
II-68			3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxy)-5-(3-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-pirazin-2-ilamina	1,15	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 2,72 (m, 4H), 3,80 (m, 6H), 4,73 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,25 (s, 1H)	486

(continuación)

Tabla 4	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
n.º						
II-69		3-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-2-metil-propoxi]-5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-pirazin-2-ilamina	10,58	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,89 (d, 3H), 1,19 (d, 3H), 2,47 (m, 4H), 2,56 (m, 1H), 2,68 (t, 2H), 3,56 (t, 4H), 4,07 (t, 2H), 5,86 (d, 1H), 6,28 (s, 2H), 6,89 (d, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,95 (s, 1H)	519
II-70		3-[1-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-etoxi]-5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-pirazin-2-ilamina; compuesto con ácido trifluoroacético	0,51	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,78 (d, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,38 (t, 2H), 6,34 (s a, 2H), 6,42 (m, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,86 (s, 1H)	491
II-71		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-pirazin-2-ilamina; compuesto con ácido trifluoroacético	0,3	véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,79 (d, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 4,36 (t, 2H), 6,34 (s a, 2H), 6,49 (m, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,98 (s, 1H)	491
II-72		N-(4-(5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil)-metanosulfonamida		véanse los ejemplos	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,78 (d, 3H), 2,96 (s, 3H), 6,41 (m, 3H), 7,15 (d, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,64 (d, 2H), 8,00 (s, 1H), 9,72 (s, 1H)	455

(continuación)

Tabla 4	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
n.º						
II-73		(4-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil)-amida del ácido 2-pirrolidin-1-il-etanosulfónico		véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,84 (m, 7H), 2,56 (m, 4H), 3,04 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 4,94 (s a, 2H), 6,71 (c, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,96 (s, 1H)	538
II-74		(4-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil)-amida del ácido 2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanosulfónico		véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,60 (m, 2H), 1,82 (m, 5H), 2,23 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,89 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,74 (m, 1H), 5,07 (s a, 2H), 6,70 (c, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,94 (s, 1H)	568
II-75		(4-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil)-amida del ácido 2-piperidin-1-il-etanosulfónico		véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,49 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,83 (d, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 4,95 (s a, 2H), 6,70 (c, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,96 (s, 1H)	552
II-76		(4-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil)-amida del ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-etanosulfónico		véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) 80,14 (m, 2H), 0,50 (m, 2H), 0,95 (m, 1H), 1,82 (d, 3H), 2,49 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 4,73 (s a, 1H), 5,02 (s a, 2H), 6,71 (c, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,96 (s, 1H)	538
II-77		(4-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil)-amida del ácido 2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico		véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,79 (m, 1H), 1,82 (d, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,94 (s a, 1H), 6,70 (c, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,96 (s, 1H)	554
II-78		(4-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil)-amida del ácido 2-[(2S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-etanosulfónico		véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,79 (m, 4H), 1,82 (d, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,97 (s a, 1H), 6,70 (c, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,95 (s, 1H)	568

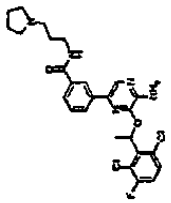
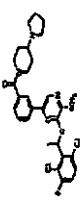
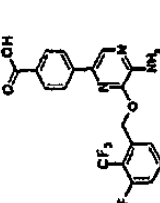
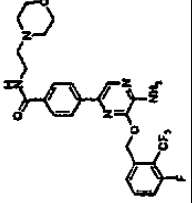
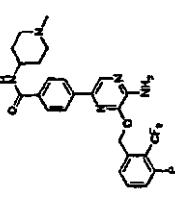
(continuación)

Tabla 4	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
n.º						
II-79		(4-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 2-dimetil-amino-etanosulfónico		véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,82 (d, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,85 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 5,00 (s a, 2H), 6,71 (c, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,96 (s, 1H)	512
II-80		(4-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 2-morfolin-4-il-etanosulfónico		véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,82 (d, 3H), 2,48 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,71 (m, 4H), 4,92 (s a, 2H), 6,71 (c, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,97 (s, 1H)	554
II-81		(4-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 2-dietil-amino-etanosulfónico		véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,07 (t, 6H), 1,82 (d, 3H), 2,60 (c, 4H), 3,02 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 4,95 (s a, 2H), 6,71 (c, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,96 (s, 1H)	540
II-82		(4-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 2-ciclopropil-amino-etanosulfónico		véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 0,38 (m, 2H), 0,50 (m, 2H), 1,82 (d, 3H), 2,15 (m, 1H), 3,24 (m, 4H), 4,93 (s a, 2H), 6,71 (c, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,97 (s, 1H)	540
II-83		ácido 3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-etoxi]-pirazin-2-il}-benzoico	1,36	véanse los ejemplos		423
II-84		(3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-[(3S)-3-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	0,069	véanse los ejemplos	(300 MHz, MeOD) δ 7,84 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,45-3,89 (m, 4H), 1,82 (d, 3H), 1,34 (m, 1H), 0,89 (m, 1H)	492

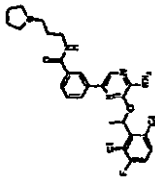
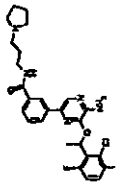
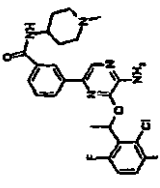
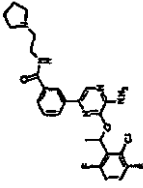
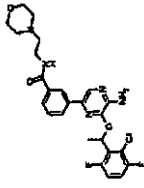
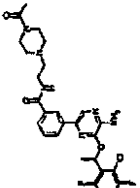
(continuación)

Tabla 4			Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
n.º	Estructura						
II-85			(3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil})-[(3R)-3-amino-pirrolidin-1-il]-metanona	0,11	véanse los ejemplos	(300 MHz, MeOD) δ 7,84 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,20 (t, 1H), 3,45-3,89 (m, 4H), 1,82 (d, 3H), 1,34 (m, 1H), 0,89 (m, 1H)	492
II-86			(3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil})-[(2R)-2-pirrolidin-1-ilmetil]-pirrolidin-1-il)-metanona	0,15	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,04 (d, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,15 (terc, 1H), 6,99 (t, 1H), 5,89 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,44 (s, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,85 (m, 3H), 1,82 (d, 3H), 0,89-2,20 (m, 9H)	558
II-87			N-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-benzamida	0,186	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,04 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,15 (t, 1H), 6,72 (terc, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,56 (m, 6H), 3,21 (d, 3H), 2,60 (t, 1H), 2,55 (dd, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,80 (d, 4H)	575
II-88			(3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]pirazin-2-il)-fenil})-[(2S)-2-pirrolidin-1-ilmetil]-pirrolidin-1-il)-metanona	0,17	véanse los ejemplos	(300 MHz, MeOD) δ 8,04 (d, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,44 (s, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,25 (s, 2H), 3,16 (m, 3H), 1,82 (d, 3H), 0,89-2,32 (m, 9H)	559
II-89			ácido 3-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-benzoico		véanse los ejemplos		406
II-90			3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	0,21	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,20 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,09 2,97 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,29 (t, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,90 (d, 3H), 1,79 (m, 2H)	502

(continuación)

Tabla 4	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
n.º						
II-91		3-[5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il]-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	0,15	véanse los ejemplos	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,15 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,09 (t, 1H), 6,69 (m, 1H), 3,44 (t, 2H), 2,55 (m, 6H), 1,88 (d, 3H), 1,80 (m, 6H)	532
II-92		(3-{-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il}-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona	0,15	véanse los ejemplos	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,96 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,68 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,69 (m, 6H), 2,45 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,86 (d, 3H), 1,48 (m, 2H)	558
II-93		ácido 4-[5-amino-6-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloil)-pirazin-2-il]-benzoico		véanse los ejemplos		408
II-94		4-[5-amino-6-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloil)-pirazin-2-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida	0,22	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,14 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,52 (s, 4H)	520
II-95		4-(5-amino-6-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloil)-pirazin-2-il)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	0,081	véanse los ejemplos	(300 MHz, CDCl ₃) 88,14 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,0 (m, 1H), 2,85 (d, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,20 (t, 2H), 2,12 (d, 2H), 1,59 (m, 2H)	504

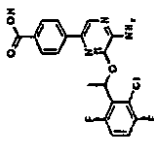
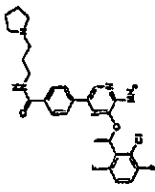
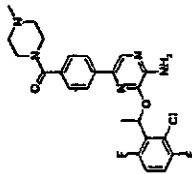
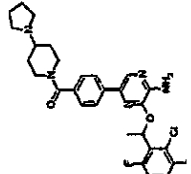
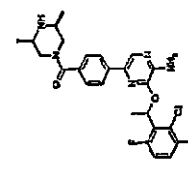
(continuación)

Tabla 4		Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
n.º	Estructura					
II-96		3-({5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	0,15	4 como en el ejemplo II-84	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,75 (c, 1H), 3,44 (t, 2H), 2,55 (m, 6H), 1,88 (d, 3H), 1,80 (m, 6H).	532
II-97		3-({5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	0,35	4 como en el ejemplo II-90	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,92 (m, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,78 (c, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,08 (m, 4H), 1,83 (d, 3H), 1,70 (m, 2H).	516
II-98		3-({5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	0,21	4 como en el ejemplo II-90	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,20 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,78 (c, 1H), 6,20 (d a, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,09 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,90 (d, 3H), 1,79 (m, 2H).	502
II-99		3-({5-amino-6-[2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida	0,18	4 como en el ejemplo II-90	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,19 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,06 (m a, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,75 (c, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,68 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,86 (m, 7H).	502
II-100		3-({5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida	0,31	4 como en el ejemplo II-90	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,17 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 6,98 (m, 2H), 8,80 (t a, 1H), 8,74 (c, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,76 (m, 4H), 3,68 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,58 (m, 4H), 1,85 (d, 3H).	518
II-101		N-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-3-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-benzamida	0,64	4 como en el ejemplo II-90	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,16 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 6,98 (m, 3H), 6,71 (c, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,51 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,66 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,83 (d, 3H).	559

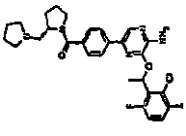
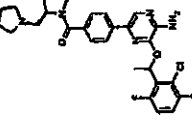
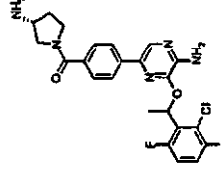
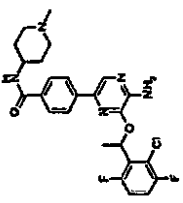
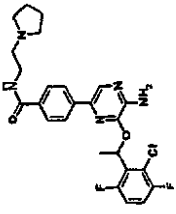
(continuación)

Tabla 4							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)	
II-102		(3-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il}-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona		4 como en el ejemplo II-90	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,71 (c, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,36 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,83 (d, 3H).	488	
II-103		(3-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il}-fenil)-(4-pirrolidin-1-il)-metanona	4 como en	4 como en el ejemplo II-90	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,69 (c, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,72 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 2,81 (m, 7H), 1,83 (d, 3H), 2,10-1,70 (m, 8H).	542	
II-104		(3-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il}-fenil)-(3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona		4 como en el ejemplo II-90	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,70 (c, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,68 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 2,42 (m, 1H), 1,83 (d, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,15 (m, 3H), 0,96 (m, 3H).	502	
II-105		(3-{6-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il}-fenil)-(S)-2-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-1-il)-metanona		4 como en el ejemplo II-90	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,04 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,70 (c, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,00 (m, 5H), 2,30 (m, 3H), 2,00 (m, 5H), 1,63 (d, 3H), 1,53 (m, 1H).	542	
II-106		(3-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il}-fenil)-(R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona		4 como en el ejemplo II-90	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,70 (c, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,61-3,15 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,85 (d, 3H), 1,95-1,75 (m, 3H).	300	
II-107		(3-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il}-fenil)-(S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona		4 como en el ejemplo II-90	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,70 (c, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,61-3,15 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,85 (d, 3H), 1,95-1,75 (m, 3H).	300	

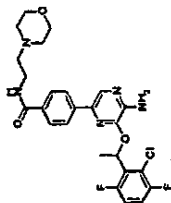
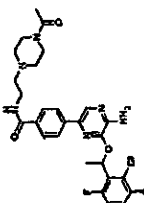
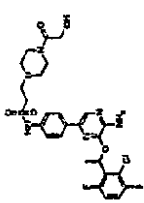
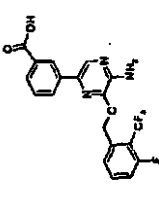
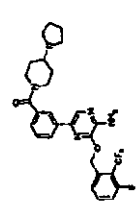
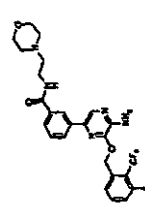
(continuación)

Tabla 4							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)	
II-108		ácido 4-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-benzoico		3 como en el ejemplo I-211		406	
II-109		4-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	0,1	4 como en el ejemplo II-109	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,28 (m a, 1H), 8,04 (m, 3H), 7,84 (d, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,71 (c, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,25 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 1,87 (d, 3H).	516	
II-110		(4-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,16	4 como en el ejemplo II-109	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,29 (m, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,94 (c, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,43 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,84 (d, 3H).	488	
II-111		(4-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona	0,17	4 como en el ejemplo II-109	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 6,99 (m, 2H), 6,71 (c, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,64 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,67 (m, 4H), 2,38 (m, 1H), 1,90 (m, 9H), 1,62 (m, 2H).	542	
II-112		4-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona	0,19	4 como en el ejemplo II-109	(300 MHz, CDCl ₃) δ 6,02 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 6,99 (m, 2H), 6,71 (c, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,84 (d, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,06 (s, 3H).	502	

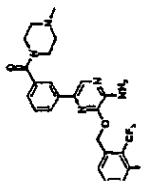
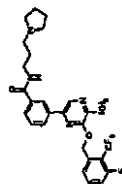
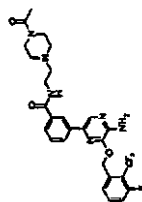
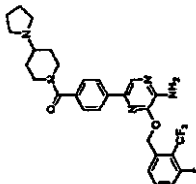
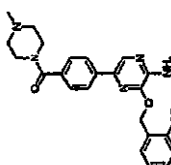
(continuación)

Tabla 4	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
n.º						
II-113		4-(5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil)-(S)-2-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-1-il)-metanona	0,18	4 como en el ejemplo II-109	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,69 (c, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 1,90-2,3 (m, 9H), 1,82 (d, 3H), 1,65 (m, 1H).	542
II-114		4-(5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil)-(R)-2-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-1-il)-metanona	0,13	4 como en el ejemplo II-109	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,69 (c, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,21 (m, 3H), 1,92 (m, 6H), 1,82 (d, 3H), 1,59 (m, 1H).	542
II-115		4-(5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-fenil)-(R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona	0,078	4 como en el ejemplo II-109	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,01 (m, 2H), 8,69 (c, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,85 (d, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,42 (m, 3H).	574
II-116		4-(5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	0,19	4 como en el ejemplo II-109	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,82 (m, 4H), 7,00 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,09 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,80 (d, 3H), 1,79 (m, 2H).	502
II-117		4-(5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida	0,11	4 como en el ejemplo II-109	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,82 (m, 4H), 7,00 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,68 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,86 (m, 7H).	502

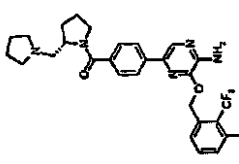
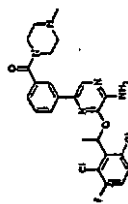
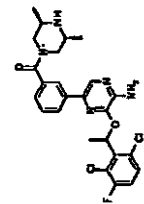
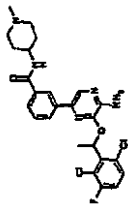
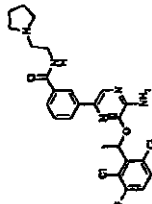
(continuación)

Tabla 4	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
n.º						
II-118		4-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida	0,26-	4 como en el ejemplo II-109	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,82 (m, 4H), 7,00 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,56 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,62 (m, 4H), 1,83 (d, 3H).	518
II-119		N-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-4-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-benzamida	0,48	4 como en el ejemplo II-109	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,82 (m, 4H), 7,00 (m, 2H), 6,70 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,52 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,83 (d, 3H).	559
II-120		(4-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 2-[4-(2-hidroxi-acetil)-piperazin-1-il]-etanosulfónico	0,19	3 como en el ejemplo I-243	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,70 (c, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,64 (m, 3H), 3,25 (m, 4H), 2,91 (m, 2H), 2,44 (m, 4H), 1,83 (d, 3H).	611
II-121		ácido 3-[5-amino-6-(3-fluoro-2-trifluorometil-bencilo)-pirazin-2-il]-benzoico		3 como en el ejemplo I-211		408
II-122		{3-[5-amino-6-(3-fluoro-2-trifluorometil-bencilo)-pirazin-2-il]-fenil}-[4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il]-metanona	0,19	4 como en el ejemplo II-122	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,65 (m, 4H), 2,28 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 1,81 (m, 5H), 1,55 (m, 2H).	544
II-123		3-[5-amino-6-(3-fluoro-2-trifluorometil-bencilo)-pirazin-2-il]-N-[2-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-etil]-benzamida	0,45	4 como en el ejemplo II-122	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,34 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 6,79 (m a, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,61 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,55 (m, 4H).	520

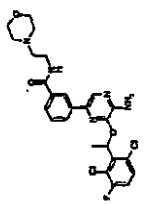
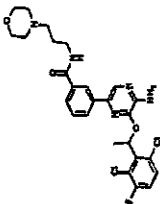
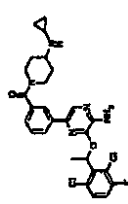
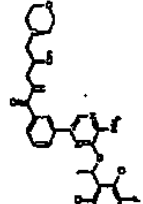
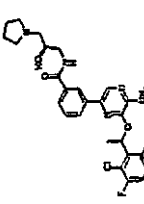
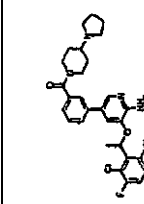
(continuación)

Tabla 4	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
II-124		3-[5-amino-6-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,23	4 como en el ejemplo II-122	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,10 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,60-7,20 (m, 5H), 5,70 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).	490	
II-125		3-[5-amino-6-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-pirazin-2-il]-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	0,22	4 como en el ejemplo II-122	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,85 (m a, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,57 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,76 (m, 4H).	518	
II-126		N-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-3-[5-amino-6-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-pirazin-2-il]-benzamida	0,65	4 como en el ejemplo II-122	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,28 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,22 (t, 1h), 6,75 (m a, 1H); 5,72 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 2,08 (s, 3H).	561	
II-127		(4-[5-amino-6-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil)-(4-pirrolidin-1-il)-metanona	0,047	4 como en el ejemplo II-94	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,10 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 5,71 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,65 (m, 4H), 2,28 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 1,81 (m, 5H), 1,55 (m, 2H).	544	
II-128		{4-[5-amino-6-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,15	4 como en el ejemplo II-94	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,55-7,40 (m, 4H), 7,21 (t, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).	490	

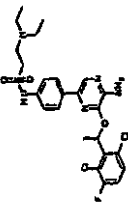
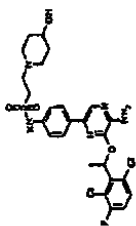
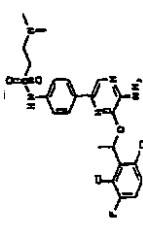
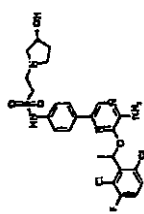
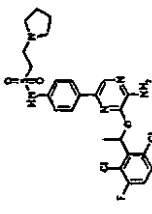
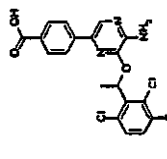
(continuación)

Tabla 4							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)	
II-129		{4-[5-amino-6-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxy)-pirazin-2-il]-fenil}-(S)-2-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-1-il)-metanona	0,052	4 como en el ejemplo II-94	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,11 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,68 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,74 (m, 4H), 1,84 (d, 3H), 1,57–2,18 (m, 11H).	544	
II-130		(3-[5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il)-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,17	4 como en el ejemplo II-84	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,81 (c, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,84 (d, 3H).	506	
II-131		(3-[5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il)-fenil)-(3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona	0,12	4 como en el ejemplo II-84	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,81 (c, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,71 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,84 (d, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,22 (d, 3H), 1,00 (d, 3H).	518	
II-132		3-[5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	0,13	4 como en el ejemplo II-84	[300 MHz, CD ₃ OD] δ 8,16 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,15 (t, 1H), 8,74 (c, 1H), 3,95 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,84 (d, 3H), 1,73 (m, 2H).	520	
II-133		3-[5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida	017	4 como en el ejemplo II-84	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,17 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,72 (c, 1H), 3,64 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,75 (m, 4H), 2,25 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,84 (m, 7H).	520	

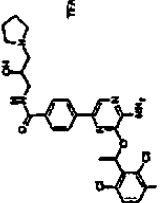
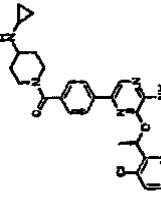
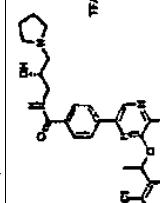
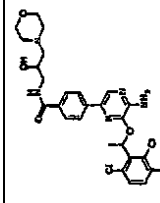
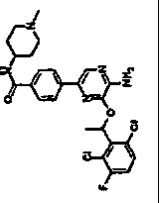
(continuación)

Tabla 4							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)	
II-134		3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida	0,21	4 como en el ejemplo II-84	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,13 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,28 (dd; 1H), 7,00 (t, 1H), 6,66 (c, 1H), 6,84 (m a, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,61 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,53 (m, 4H), 1,84 (d, 3H).	534	
II-135		3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida	0,26	4 como en el ejemplo II-84	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,19 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (m a., 1H), 7,67 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,86 (c, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,64 (m, 6H), 2,54 (m, 2H), 2,48 (m, 4H), 1,84 (m, 5H).	548	
II-136		3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-(4-ciclopropil-amino-piperidin-1-il)-metanona	0,15	4 como en el ejemplo II-84		544	
II-137		3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-N-((S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propil)-benzamida	0,3	4 como en el ejemplo II-84		564	
II-138		3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-N-((R)-2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-Propil)-benzamida	0,13	4 como en el ejemplo II-84		548	
II-139		3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona	0,071	4 como en el ejemplo II-84	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,86 (6, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,30 (m, 3H), 7,07 (t, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,12 (c, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,65 (m, 4H), 2,28 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 1,81 (m, 5H), 1,55 (m, 2H).	559	

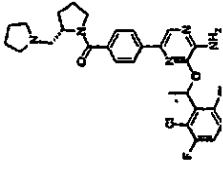
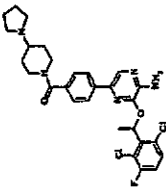
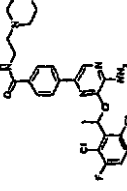
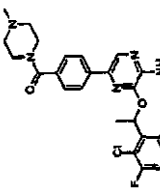
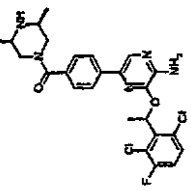
(continuación)

Tabla 4	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
n.º						
II-140		(4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 2-diethyl-amino-etanosulfónico	0,35	3 como en el ejemplo I-243	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,01 (t, 1H), 6,82 (c, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,55 (m, 4H), 1,83 (d, 3H), 1,60 (d, 6H).	556
II-141		(4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanosulfónico	0,21	3 como en el ejemplo I-243	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,01 (t, 1H), 6,82 (c, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,25 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,84 (d, 3H), 1,60 (m, 2H).	584
II-142		(4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 2-dimethyl-amino-etanosulfónico	0,22	3 como en el ejemplo I-243	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,01 (t, 1H), 6,82 (c, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,83 (d, 3H).	528
II-143		(4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 2-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etanosulfónico	0,19	3 como en el ejemplo I-243	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,93 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,27 (m, 4H), 7,00 (t, 1H), 6,84 (c, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,43 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,02 (m, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,84 (d, 3H), 1,81 (m, 1H).	570
II-144		(4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 2-pirrolidin-1-il-etanosulfónico	0,36	3 como en el ejemplo I-243	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,94 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,04 (t, 1H), 6,82 (c, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,60 (m, 4H), 1,88 (m, 7H).	554
II-145		ácido 4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-benzoico	1,56	3 como en el ejemplo I-211		422

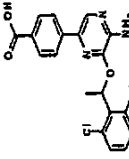
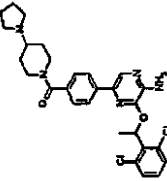
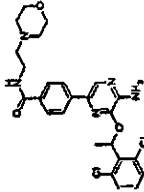
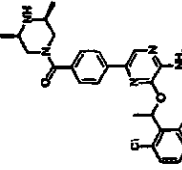
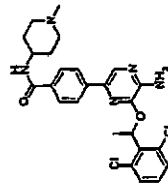
(continuación)

Tabla 4	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
n.º						
II-146		4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il}-N-(R)-2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propil}-benzamida	0,15	4 como en el ejemplo II-146		548
II-147		(4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il}-fenil)-(4-ciclopropil-amino-piperidin-1-il)-metanona	0,13	4 como en el ejemplo II-146		544
II-148		4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il}-N-(S)-2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propil}-benzamida	0,12	4 como en el ejemplo II-146		546
II-149		4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il}-N-(R)-2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propil}-benzamida	0,13	4 como en el ejemplo II-146		564
II-150		4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il}-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	0,068	4 como en el ejemplo II-146	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,78 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,80 (c, 1H), 5,95 (d a, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,85 (d, 3H), 1,68 (m, 2H).	518

(continuación)

Tabla 4	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
	II-151		(4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-((S)-2-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-1-il)-metanona	0,18	4 como en el ejemplo II-146	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,00 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,90 (c, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 1,84 (d, 3H), 1,70-2,0 (m, 10H)	558
	II-152		(4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona	0,11	4 como en el ejemplo II-146	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,00 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,76 (c, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,64 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,60 (m, 4H), 2,30 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,81 (m, 6H), 1,69 (m, 2H), 1,62 (m, 2H)	558
	II-153		4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida	0,102	4 como en el ejemplo II-146	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,79 (m, 5H), 7,25 (m, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,83 (c, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,85 (d, 3H)	536
	II-154		(4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,16	4 como en el ejemplo II-146	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,29 (m, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,94 (c, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,43 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,84 (d, 3H)	506
	II-155		(4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona	0,095	4 como en el ejemplo II-146	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,84 (c, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,84 (d, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,13 (m, 3H), 1,00 (m, 3H)	518

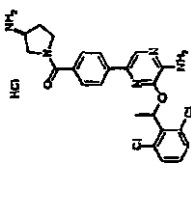
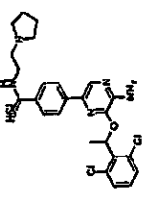
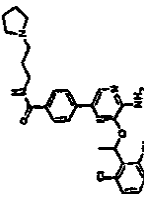
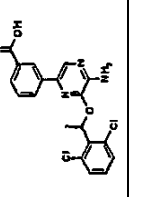
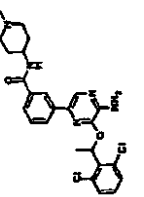
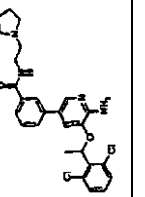
(continuación)

Tabla 4							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)	
II-156		ácido 4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il}-benzoico		3 como en el ejemplo s 1-211		404	
II-157		(4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il)-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona	0,16	4 como en el ejemplo II-157	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 6,90 (c, 1H), 5,05 (s, 2H), 2,98 (a, 2H), 2,60 (s, 4H), 2,25 (a, 2H), 1,69 (d, 3H), 1,2-1,98 (a, 8H).	540	
II-158		4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida	0,32	4 como en el ejemplo II-157	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,16 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,15 (t, 1H), 6,91 (c, 1H), 6,78 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,63 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,54 (m, 4H), 1,85 (d, 3H).	516	
II-159		(4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il)-fenil)-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona	0,14	4 como en el ejemplo II-157	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 6,90 (c, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,30 (t, 1H), 3,60 (s, 1H), 2,70 (m, 4H), 1,89 (d, 3H), 0,8-1,2 (a, 6H).	500	
II-160		4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	0,12	4 como en el ejemplo II-157	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,16 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,32 (t, 2H), 7,16 (t, 1H), 6,84 (c, 1H), 6,00 (d, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,84 (d, 3H), 1,60 (m, 2H).	500	

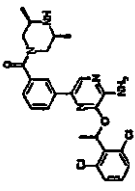
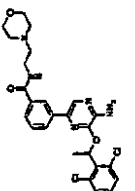
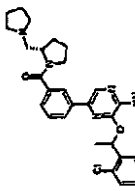
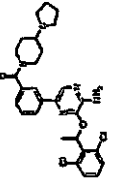
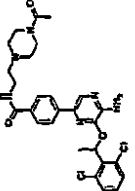
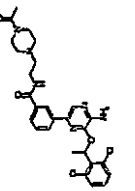
(continuación)

Tabla 4	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
	II-161		(4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-(R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona	0,16	4 como en el ejemplo II-157	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 6,90 (c, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,30 (t, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 1,86 (d, 3H), 1,70-2,0 (m, 10H)	542
	II-162		(4-{6-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-(S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona	0,14	4 como en el ejemplo II-157	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 6,90 (c, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 1,86 (d, 3H), 1,70-2,0 (m, 10H)	542
	II-163		(4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,15	4 como en el ejemplo II-157	(300 MHz, CDCl ₃) es 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 6,90 (c, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,60 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,89 (d, 3H)	486
	II-164		(4-{6-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-(R)-3-aminopirrolidin-1-il)-metanona	0,15	4 como en el ejemplo II-157	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,89 (m, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,05-3,60 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,90 (d, 3H).	472

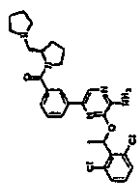
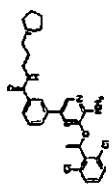
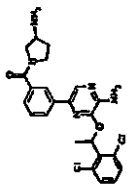
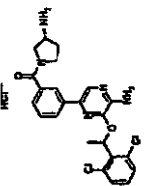
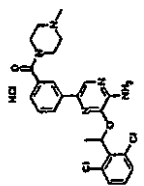
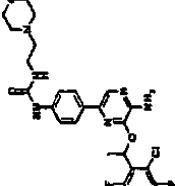
(continuación)

Tabla 4	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
n.º						
II-165		aminopirrolidin-1-il)-(4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-(S)-3-aminopirrolidin-1-il)-metanona hidrógeno cloruro	0,1	4 como en el ejemplo II-157	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,89 (m, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,05-3,60 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,90 (d, 3H).	472
II-166		4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida	0,11	4 como en el ejemplo s 11-157	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,31 (dt, 2H), 7,16 (t, 1H), 6,84 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,57 (m, 4H), 1,64 (d, 3H), 1,83 (m, 4H).	502
II-167		4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	0,22	4 como en el ejemplo II-157	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,80 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,21 (d, 2H), 7,16 (t, 1H), 6,84 (c, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,57 (m, 4H), 1,84 (m, 4H), 1,83 (d, 3H), 1,81, (m, 2H).	514
II-168		ácido 3-(5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-benzoico		3 como en el ejemplo s 1-211		404
II-169		3-(5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	0,18	4 como en el ejemplo II-169	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,16 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,10 (t, 1H), 6,94 (c, 1H), 6,15 (d a, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,84 (d, 3H), 1,68 (m, 2H).	502
II-170		3-(5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida	0,33	4 como en el ejemplo II-169	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,15 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,90 (c, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,64 (m, 4H), 1,85 (m, 7H).	500

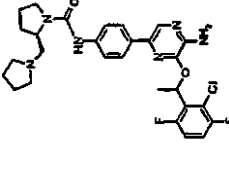
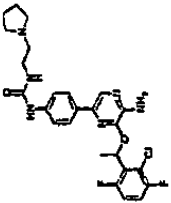
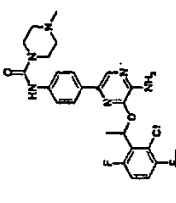
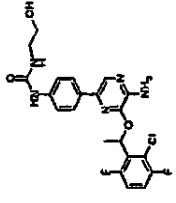
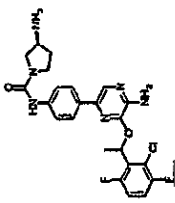
(continuación)

Tabla 4		Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
n.º	Estructura					
II-171		(3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-(3R,5S)-3,5-dimetil-pirazin-1-il)-metanona	0,36	4 como en el ejemplo II-169	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,04 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,11 (t, 1H), 6,86 (c, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,69 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,84 (d, 3H), 1,25 (d, 3H), 1,17 (d, 3H).	500
II-172		3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida	0,48	4 como en el ejemplo II-169	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,16 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,10 (t, 1H), 6,91 (c, 1H), 6,88 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,63 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,54 (m, 4H), 1,85 (d, 3H).	516
II-173		(3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-(S)-2-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-1-il)-metanona	0,18	4 como en el ejemplo II-169	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,01 (d, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,11 (t, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 1,84 (d, 3H), 1,70-2,0 (m, 10H)	540
II-174		(3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona	0,17	4 como en el ejemplo II-169	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,08 (t, 1H), 6,87 (c, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,64 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,60 (m, 4H), 2,30 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,81 (m, 6H), 1,69 (m, 2H), 1,62 (m, 2H).	540
II-175		N-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-benzamida	0,28	4 como en el ejemplo II-169	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,31 (dt, 2H), 7,11 (t, 1H), 6,91 (c, 1H), 6,78 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,25 (t, 1H), 3,60 (m, 3H), 3,45 (m, 1H), 2,65 (t, 2H), 2,50 (m, 3H), 2,05 (s, 2H), 1,85 (d, 3H).	559
II-176		N-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-benzamida	0,35	4 como en el ejemplo II-169	(300 MHz, CDCl ₃) es 8,16 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,11 (t, 1H), 6,91 (c, 1H), 6,78 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,54 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,85 (d, 3H).	559

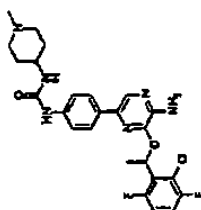
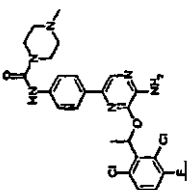
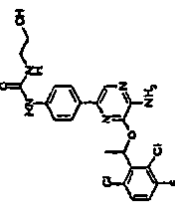
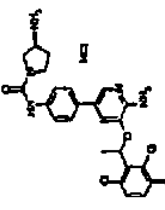
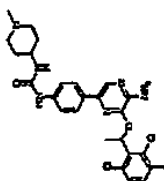
(continuación)

Tabla 4	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
	II-177		(3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il}-fenil)-(R)-2-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-1-il)-metanona	0,33	4 como en el ejemplo II-169	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,01 (d, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,11 (t, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 1,84 (d, 3H), 1,70-2,0 (m, 10H)	540
	II-178		3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il}-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida	0,34	4 como en el ejemplo II-169	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,48 (m, 1H), 8,22 (t, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (dt, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,10 (t, 1H), 6,94 (c, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,57 (m, 4H), 1,84 (d, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,81 (m, 4H)	514
	II-179		(3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il}-fenil)-(S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona	0,11	4 como en el ejemplo II-169	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,83 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,05-3,60 (m, 4H), 3,50 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,90 (d, 3H)	472
	II-180		sal de clorhidrato de (3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il}-fenil)-(R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona	0,18	4 como en el ejemplo II-169	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,83 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,05-3,60 (m, 4H), 3,50 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,90 (d, 3H)	472
	II-181		(3-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il}-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,25	4 como en el ejemplo II-169	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,11 (t, 1H), 6,87 (c, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,64 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,84 (d, 3H)	486
	II-182		1-(4-{5-amino-6-[1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il}-fenil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-urea	0,18	10 como en el ejemplo I-371	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,93 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,38 (s, 2H), 6,95 (m, 4H), 6,70 (c, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,46 (m, 2H), 2,69 (m, 4H), 2,25 (m, 2H), 1,85 (d, 3H)	534

(continuación)

Tabla 4	Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
n.º	Estructura				
II-183		0,21	10 como en el ejemplo I-371	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,83 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 6,95 (m, 3H), 5,95 (c, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,90 (m, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,10 (m, 3H), 1,85 (d, 3H), 1,9-1,7 (m, 3H).	557
II-184		0,18	10 como en el ejemplo I-371	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,35 (m a, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,72 (c, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 4H), 3,12 (m, 2H), 2,16 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 1,81 (d, 3H).	517
II-185		0,1	10 como en el ejemplo I-371	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,01-6,91 (m, 2H), 6,70 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,61 (m, 4H), 2,58 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,81 (d, 3H).	503
II-186		0,21	10 como en el ejemplo I-371	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,78 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,15 (m, 4H), 6,55 (c, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,31 (t, 3H), 1,82 (d, 3H).	464
II-187		0,082	10 como en el ejemplo I-371	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,71 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,15 (m, 3H), 6,77 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,95 (d, 3H).	489

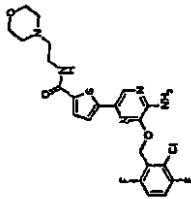
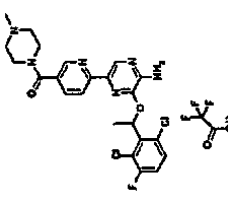
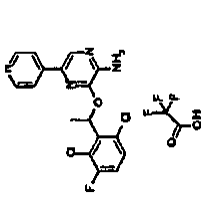
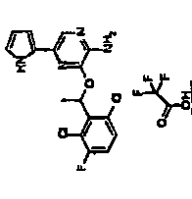
(continuación)

Tabla 4	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
II-188		1-(4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-3-(1-metil-piperidin-4-il)-urea	0,054	10 como en el ejemplo I-371			517
II-189		(4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico	0,074	10 como en el ejemplo I-371	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,94 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,81 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,68 (m, 4H), 2,73 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 1,83 (d, 3H).		519
II-190		1-(4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-3-(2-hidroxi-etil)-urea	0,28	10 como en el ejemplo I-371	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,84 (s, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,33 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 6,70 (c, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,31 (m, 3H), 1,82 (d, 3H).		480
II-191		(4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido (S)-3-amino-pirrolidina-1-carboxílico	3	10 como en el ejemplo I-371			502
II-192		1-(4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-3-(1-metil-piperidin-4-il)-urea	0,052	10 como en el ejemplo I-371			535

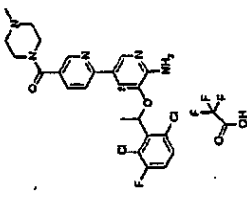
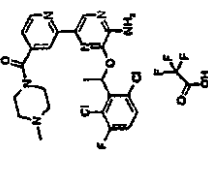
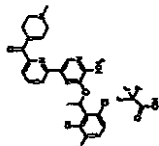
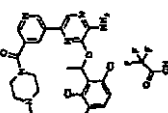
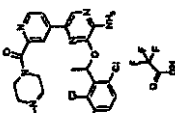
(continuación)

Tabla 4							
n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)	
II-193		ácido 5-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico		3 como en el ejemplo I-270		398	
II-194		{5-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-tiofen-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,62	4 como en el ejemplo II-194	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 3,80 (m, 4H), 2,48 (m, 4H), 2,34 (s, 3H).	480	
II-195		{5-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-tiofen-2-il}-(4-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)-metanona	0,51	4 como en el ejemplo II-194	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,88 (m, 2H), 4,42 (m, 4H), 3,05 (t, 4H), 2,63 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).	534	
II-196		{5-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-tiofen-2-il}-(3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona	0,55	4 como en el ejemplo II-194	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,88 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,10 (d, 6H).	494	
II-197		{5-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-tiofen-2-il}-(R)-2-pirrolidin-1-il-imetil-pirrolidin-1-il)-metanona	0,8	4 como en el ejemplo II-194	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,88 (m, 2H), 4,5-0,80 (m, 17H).	534	

(continuación)

Tabla 4	n.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
	II-198		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-[5-amino-6-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-pirazin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico	0,7	4 como en el ejemplo II-194	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,89 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,50 (m, 4H)	510
	II-199		trifluoroacetato de 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-piridin-2-il]pirazin-2-amina	0,15	4 como en el ejemplo II-194	(DMSO-d ₆ +TFA/300 MHz) 88,64 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,63 (c, 1H), 4,69-4,25 (m, 1H), 4,08-3,69 (m, 1H), 3,58-3,01 (m, 6H), 2,82 (s, 3H), 1,84 (d, 3H).	505
	II-200		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-piridin-4-il-pirazin-2-ilamina	0,045	3		379
	II-201		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-5-(1H-pirrol-2-il)-pirazin-2-ilamina	0,22	3		367

(continuación)

Tabla 4		Estructura	Nombre	Cl ₅₀ de Met (µM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
n.º							
II-202		(6-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,15	16 como en el ejemplo I-488			505
II-203		(2-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il}-piridin-4-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,18	16 como en el ejemplo I-488	(DMSO-d ₆ + TFA /300 MHz) 88,68 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52-7,27 (m, 3H), 6,57 (c, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,70-2,91 (m, 7H), 2,86 (s, 3H), 1,82 (d, 3H).		505
II-204		(6-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il}-piridin-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,22	16 como en el ejemplo I-488	(DMSO-d ₆ + TFA /300 MHz) 88,24 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,35 (dd, 1H), 6,61 (c, 1H), 4,60 (a, 1H), 4,12 (a, 1H), 3,61-3,30 (m, 3H), 3,24-3,04 (m, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,84 (d, 3H).		505
II-205		(5-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,1	16 como en el ejemplo I-488	(DMSO-d ₆ + TFA /300 MHz) 89,07 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,53 (a, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,58 (c, 1H), 4,63 (a, 1H), 3,74 (a, 1H), 3,61-3,15 (m, 4H), 3,06 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,81 (d, 3H).		505
II-206		(4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-pirazin-2-il}-piridin-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	0,1	16 como en el ejemplo I-488	(DMSO-d ₆ + TFA /300 MHz) 88,63 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,58 (c, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,64-3,13 (m, 4H), 3,11-2,96 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,81 (d, 3H).		505

(continuación)

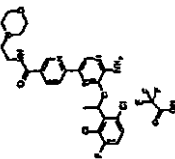
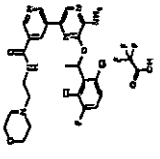
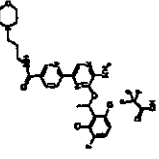
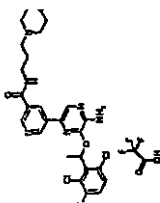
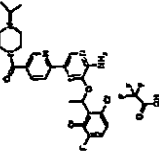
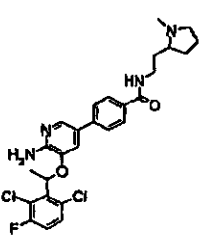
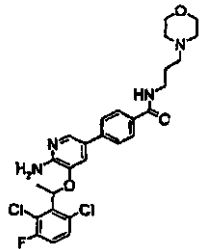
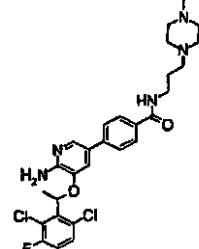
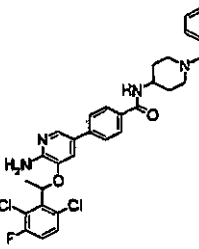
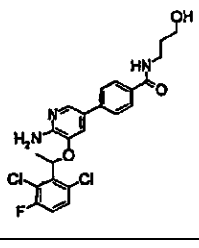
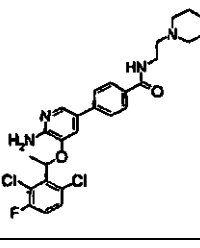
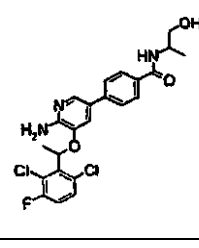
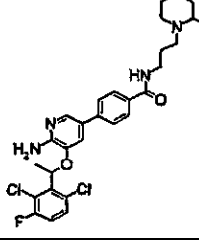
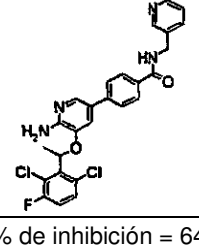
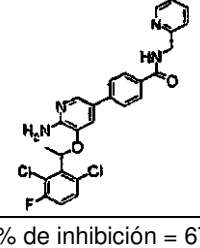
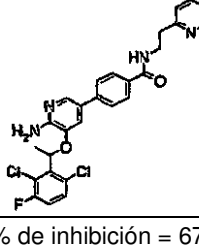
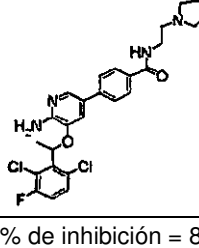
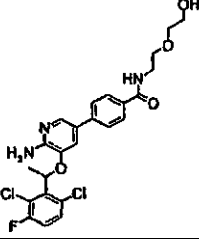
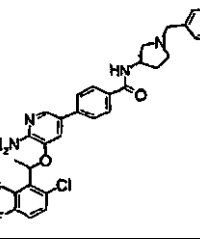
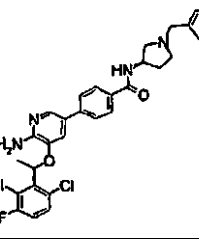
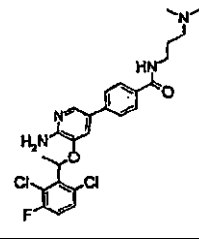
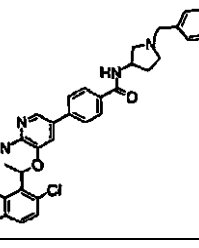
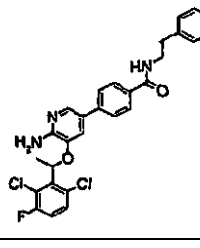
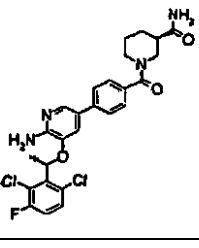
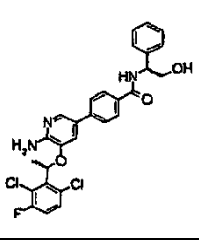
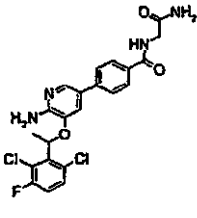
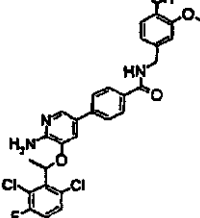
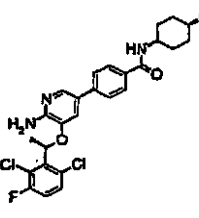
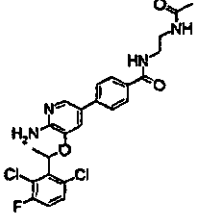
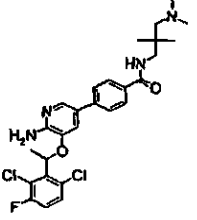
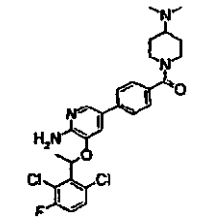
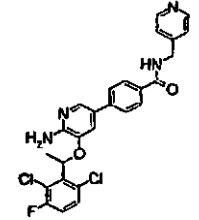
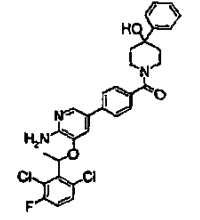
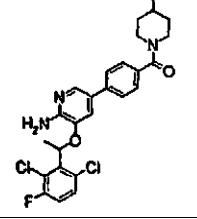
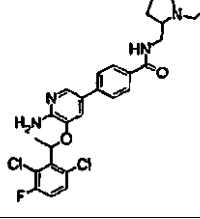
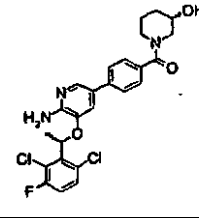
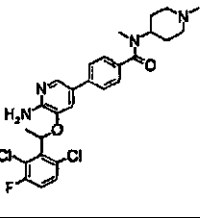
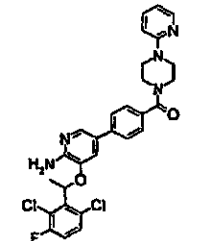
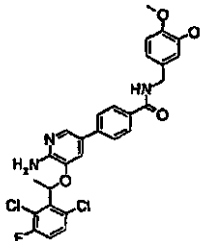
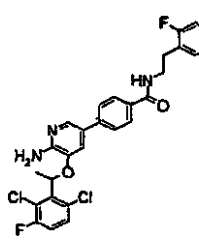
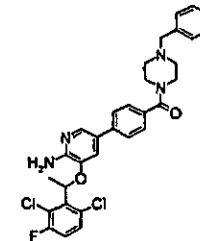
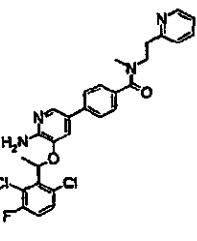
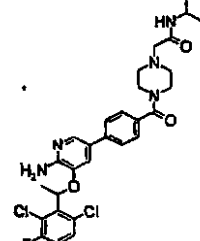
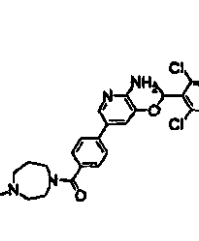
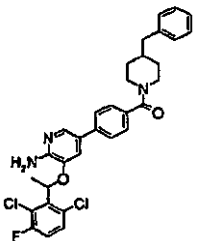
Tabla 4		Nombre	Cl ₅₀ de Met (μM)	Procedimiento	RMN de ¹ H	MS m/z (M+1)
n.º	Estructura					
IL-207		6-({5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-N-(2-morfolin-4-il-etil)-nicotinamida		16 como en el ejemplo I-488	(DMSO-d ₆ +TFA /300 MHz) δ 9,76 (a, 1H), 8,96 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H), 6,61 (c, 1H), 4,00 (d, 2H), 3,74-3,50 (m, 6H), 3,34 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 1,83 (d, 3H).	535
IL-208		5-({5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-N-(2-morfolin-4-il-etil)-nicotinamida	0,038	16 como en el ejemplo 488	(DMSO-d ₆ +TFA /300 MHz) δ 9,16 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,66 (c, 1H), 4,00 (d, 2H), 3,77-3,50 (m, 6H), 3,35 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 1,83 (d, 3H).	535
IL-209		6-({5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-N-(3-morfolin-4-il-propil)-nicotinamida		16 como en el ejemplo I-488	(DMSO-d ₆ +TFA /300 MHz) δ 9,74 (a, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H), 6,61 (c, 1H), 3,97 (d, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,50-3,30 (m, 4H), 3,23-2,98 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,83 (d, 3H).	549
IL-210		5-({5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-N-(3-morfolin-4-il-propil)-nicotinamida	0,022	16 como en el ejemplo I-488	(DMSO-d ₆ +TFA /300 MHz) δ 9,88 (a, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,68-7,40 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,67 (c, 1H), 3,97 (d, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,43 (m, 4H), 3,25-2,97 (m, 4H), 1,96 (a, 2H), 1,83 (d, 3H).	549
IL-211		(6-({5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-piridin-3-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona		16 como en el ejemplo I-488	(DMSO-d ₆ +TFA /300 MHz) δ 9,70 (a, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,62 (c, 1H), 4,57 (a, 1H), 3,85 (a, 1H), 3,60-3,05 (m, 7H), 1,83 (d, 3H), 1,26 (d, 6H).	533

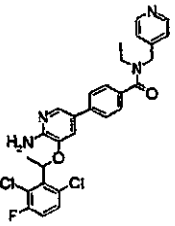
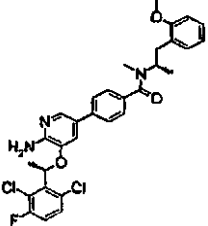
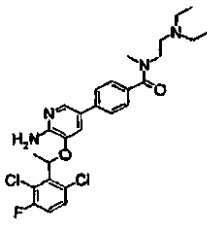
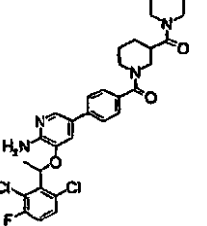
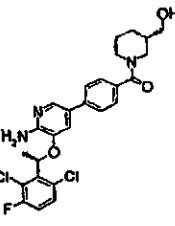
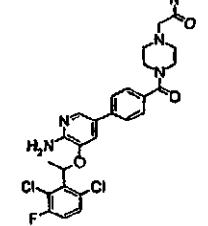
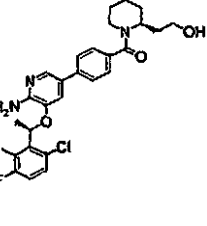
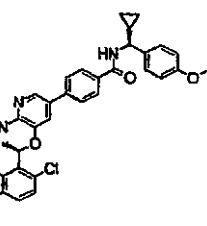
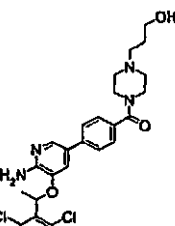
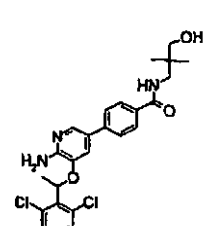
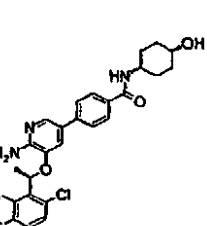
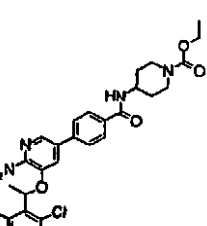
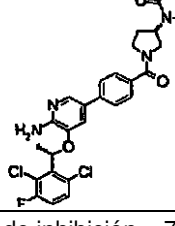
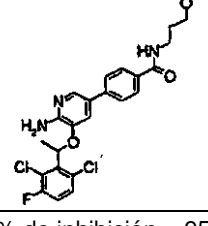
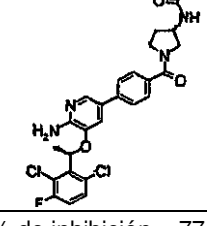
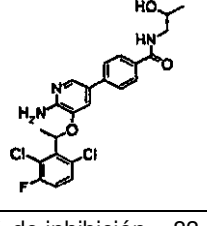
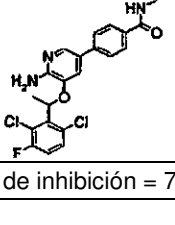
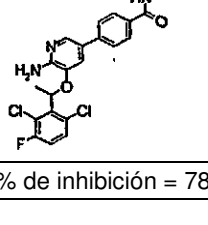
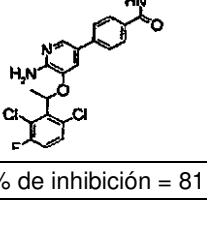
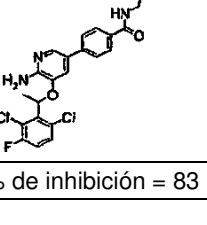
Tabla 5

Sección A: Ejemplos L-1 a L-16			
			
% de inhibición = 58	% de inhibición = 59	% de inhibición = 63	% de inhibición = 47
			
% de inhibición = 68	% de inhibición = 69	% de inhibición = 66	% de inhibición = 72
			
% de inhibición = 64	% de inhibición = 67	% de inhibición = 67	% de inhibición = 82
			
% de inhibición = 76	% de inhibición = 72	% de inhibición = 67	% de inhibición = 83
Sección B: Ejemplos L-17 a L-32			
			
% de inhibición = 76	% de inhibición = 66	% de inhibición = 84	% de inhibición = 69

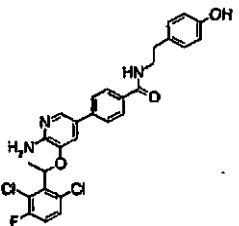
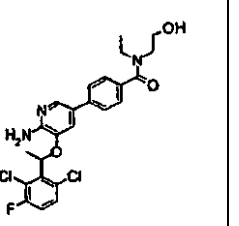
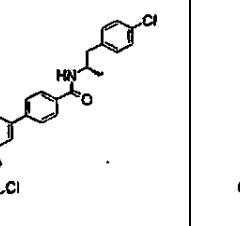
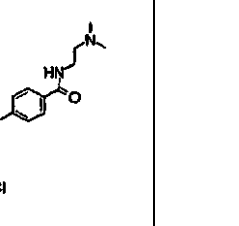
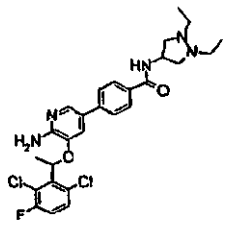
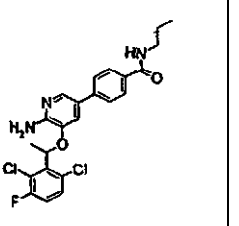
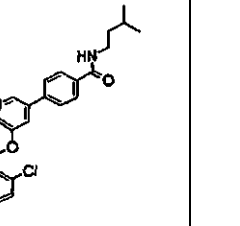
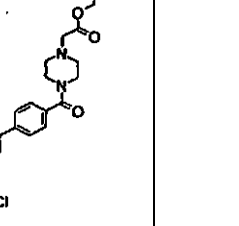
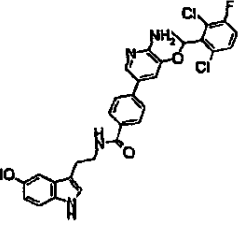
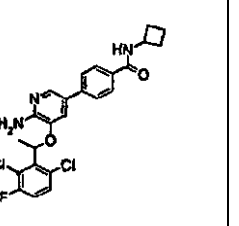
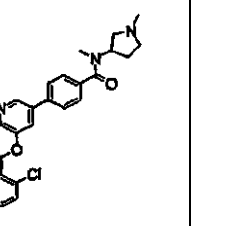
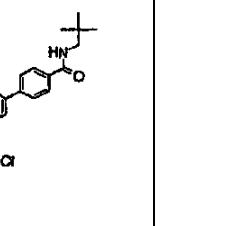
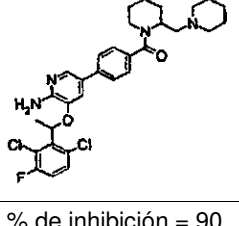
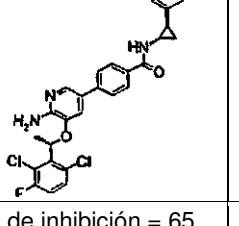
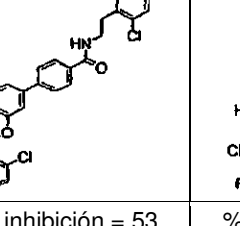
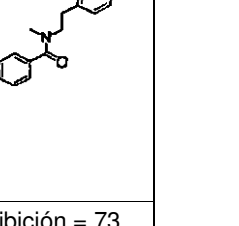
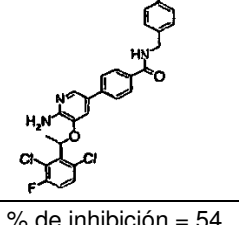
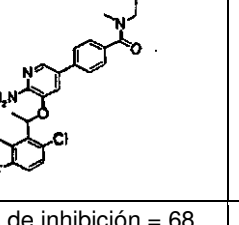
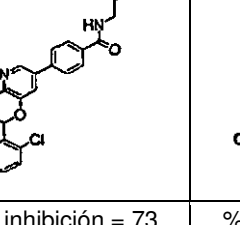
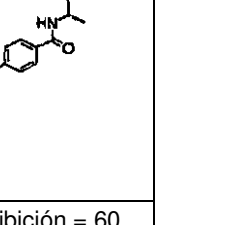
(continuación)

Sección B: Ejemplos L-17 a L-32			
			
% de inhibición = 86	% de inhibición = 64	% de inhibición = 72	% de inhibición = 71
			
% de inhibición = 77	% de inhibición = 92	% de inhibición = 74	% de inhibición = 64
			
% de inhibición = 86	% de inhibición = 80	% de inhibición = 85	% de inhibición = 92
Sección C: Ejemplos L-33 a L-48			
			
% de inhibición = 63	% de inhibición = 62	% de inhibición = 55	% de inhibición = 62
			
% de inhibición = 75	% de inhibición = 86	% de inhibición = 77	% de inhibición = 55

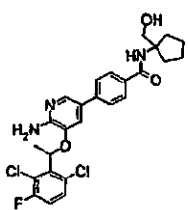
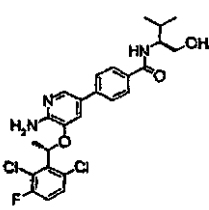
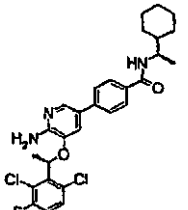
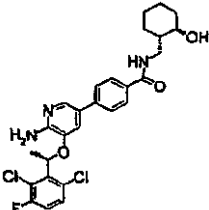
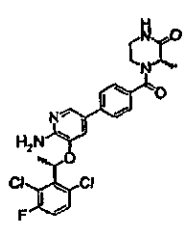
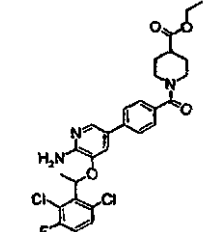
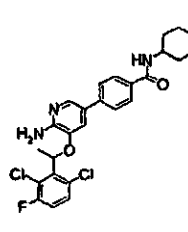
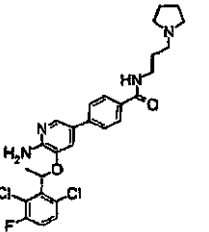
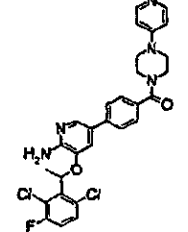
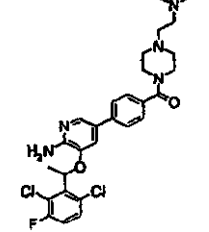
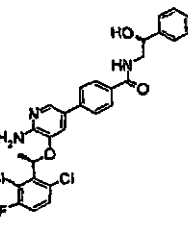
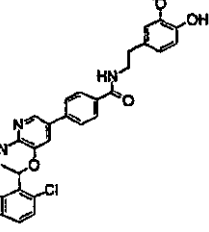
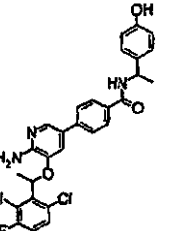
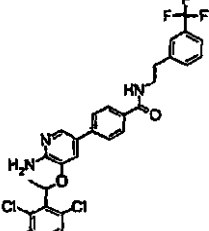
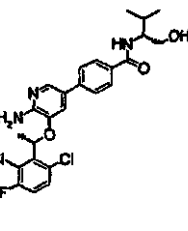
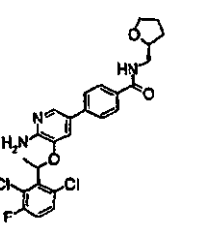
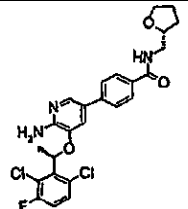
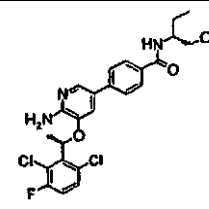
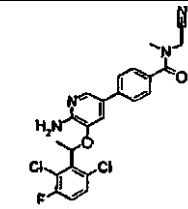
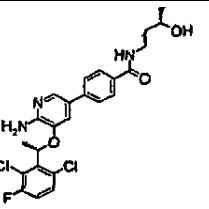
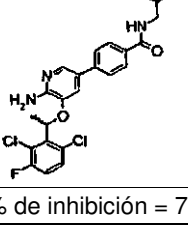
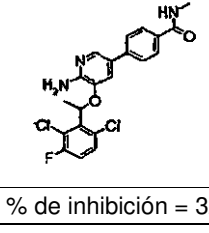
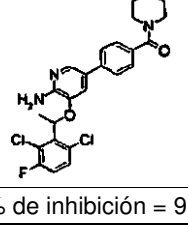
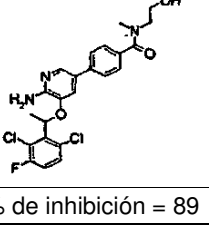
(continuación)

Sección C: Ejemplos L-33 a L-48			
			
% de inhibición = 84	% de inhibición = 55	% de inhibición = 85	% de inhibición = 55
			
% de inhibición = 84	% de inhibición = 78	% de inhibición = 83	% de inhibición = 67
Sección D: Ejemplos L-49 a L-64			
			
% de inhibición = 74	% de inhibición = 73	% de inhibición = 73	% de inhibición = 66
			
% de inhibición = 70	% de inhibición = 95	% de inhibición = 77	% de inhibición = 83
			
% de inhibición = 76	% de inhibición = 78	% de inhibición = 81	% de inhibición = 83

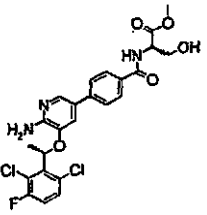
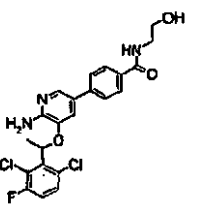
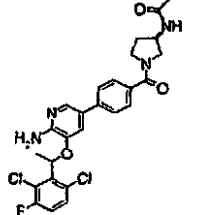
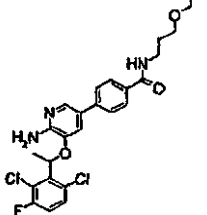
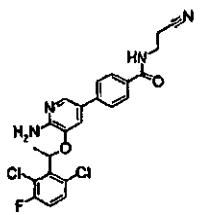
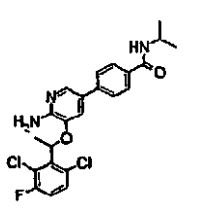
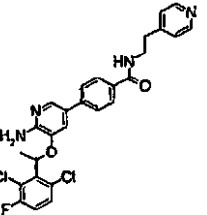
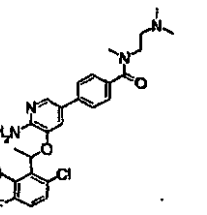
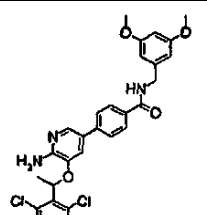
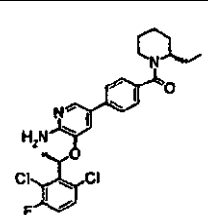
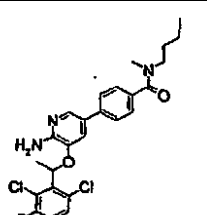
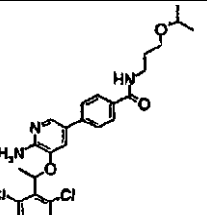
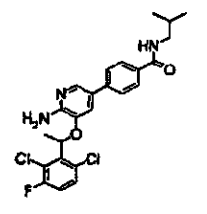
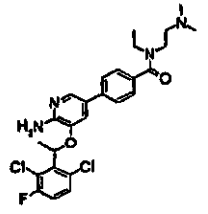
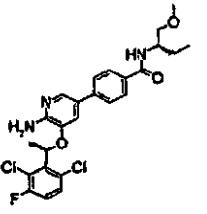
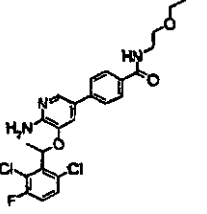
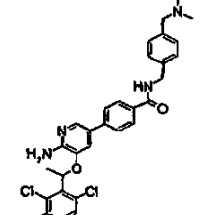
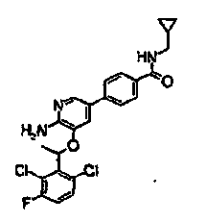
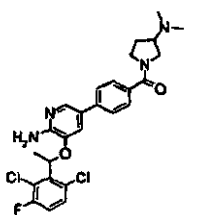
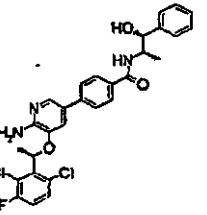
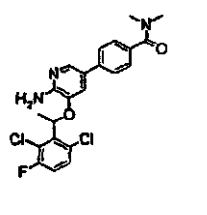
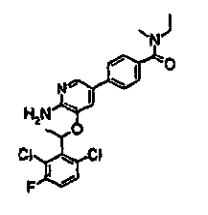
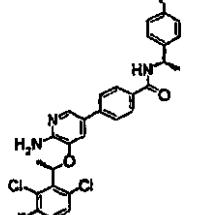
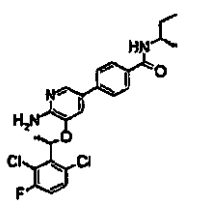
(continuación)

Sección D: Ejemplos L-49 a L-64			
			
% de inhibición = 71	% de inhibición = 94	% de inhibición = 58	% de inhibición = 85
Sección E: Ejemplos L-65 a L-80			
			
% de inhibición = 79	% de inhibición = 73	% de inhibición = 53	% de inhibición = 70
			
% de inhibición = 66	% de inhibición = 71	% de inhibición = 92	% de inhibición = 62
			
% de inhibición = 90	% de inhibición = 65	% de inhibición = 53	% de inhibición = 73
			
% de inhibición = 54	% de inhibición = 68	% de inhibición = 73	% de inhibición = 60

(continuación)

Sección F: Ejemplos L-81 a L-96			
			
% de inhibición = 67	% de inhibición = 74	% de inhibición = 54	% de inhibición = 67
			
% de inhibición = 86	% de inhibición = 57	% de inhibición = 56	% de inhibición = 90
			
% de inhibición = 96	% de inhibición = 95	% de inhibición = 69	% de inhibición = 64
			
% de inhibición = 62	% de inhibición = 51	% de inhibición = 65	% de inhibición = 61
Sección G: Ejemplos L-97 a L-112			
			
% de inhibición = 60	% de inhibición = 73	% de inhibición = 83	% de inhibición = 77
			
% de inhibición = 79	% de inhibición = 32	% de inhibición = 91	% de inhibición = 89

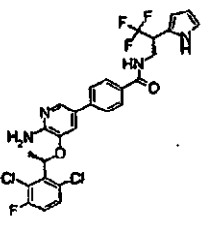
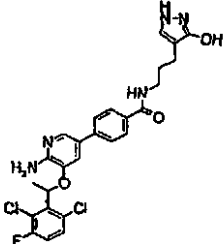
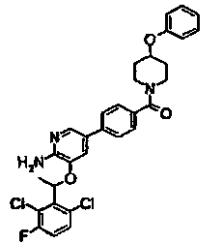
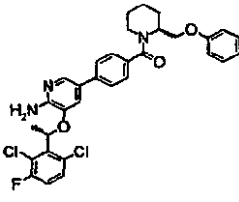
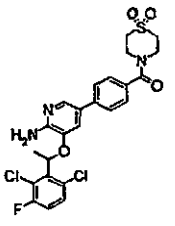
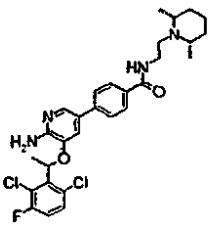
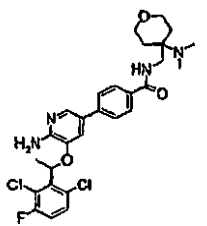
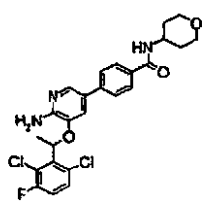
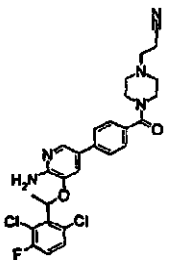
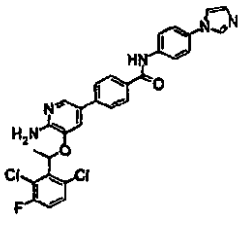
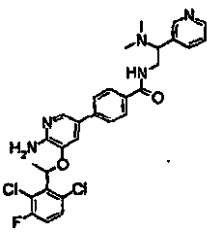
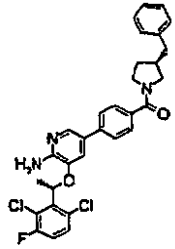
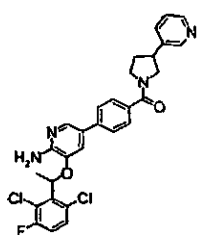
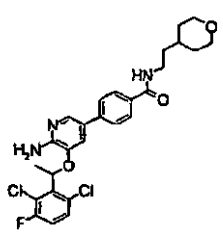
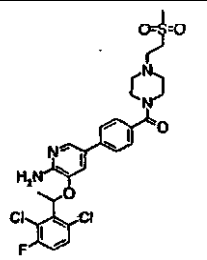
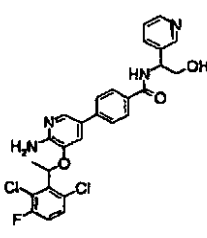
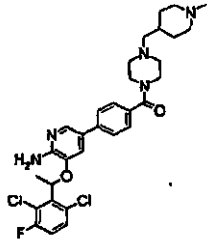
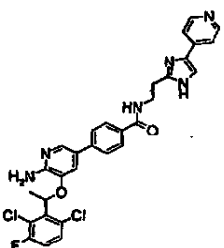
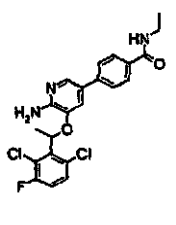
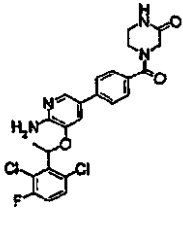
(continuación)

Sección G: Ejemplos L-97 a L-112			
			
% de inhibición = 81	% de inhibición = 89	% de inhibición = 87	% de inhibición = 70
			
% de inhibición = 76	% de inhibición = 71	% de inhibición = 71	% de inhibición = 85
Sección H: Ejemplos L-113 a L-128			
			
% de inhibición = 57	% de inhibición = 56	% de inhibición = 63	% de inhibición = 62
			
% de inhibición = 60	% de inhibición = 86	% de inhibición = 59	% de inhibición = 63
			
% de inhibición = 75	% de inhibición = 61	% de inhibición = 80	% de inhibición = 69
			
% de inhibición = 77	% de inhibición = 52	% de inhibición = 56	% de inhibición = 64

(continuación)

Sección I: Ejemplos L-129 a L-144			
% de inhibición = 82	% de inhibición = 60	% de inhibición = 61	% de inhibición = 65
% de inhibición = 68	% de inhibición = 76	% de inhibición = 76	% de inhibición = 61
% de inhibición = 78	% de inhibición = 83	% de inhibición = 60	% de inhibición = 64
% de inhibición = 79	% de inhibición = 72	% de inhibición = 59	% de inhibición = 71
Sección J: Ejemplos L-145 a L-160			
% de inhibición = 77	% de inhibición = 89	% de inhibición = 96	% de inhibición = 62

(continuación)

Sección J: Ejemplos L-145 a L-160			
			
% de inhibición = 70	% de inhibición = 81	% de inhibición = 58	% de inhibición = 53
			
% de inhibición = 95	% de inhibición = 77	% de inhibición = 66	% de inhibición = 73
			
% de inhibición = 77	% de inhibición = 63	% de inhibición = 78	% de inhibición = 59
Sección K: Ejemplos L-161 a L-176			
			
% de inhibición = 79	% de inhibición = 66	% de inhibición = 83	% de inhibición = 61
			
% de inhibición = 88	% de inhibición = 67	% de inhibición = 66	% de inhibición = 90

(continuación)

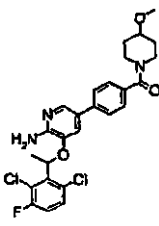
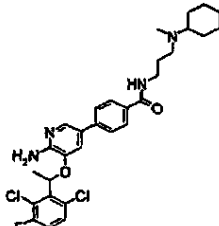
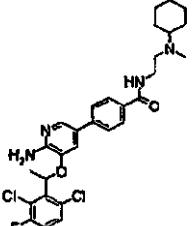
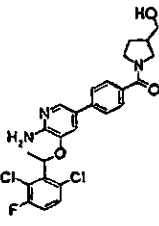
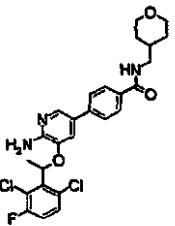
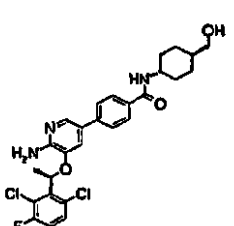
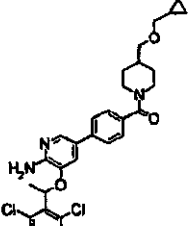
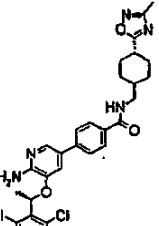
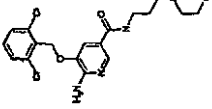
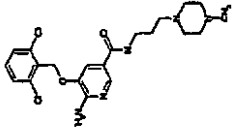
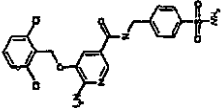
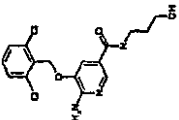
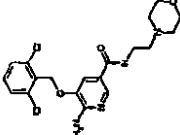
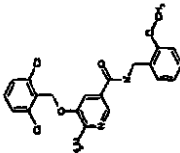
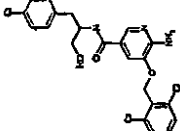
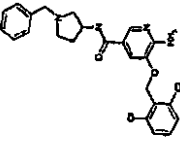
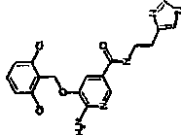
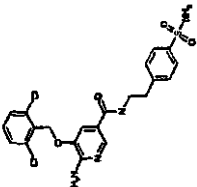
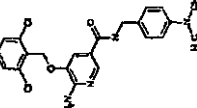
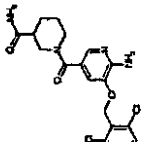
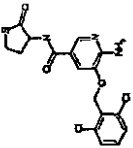
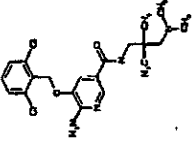
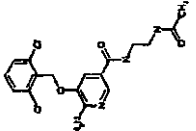
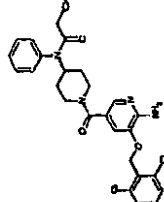
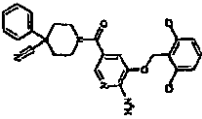
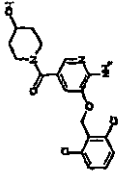
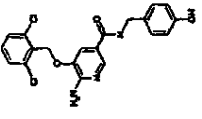
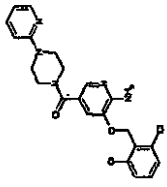
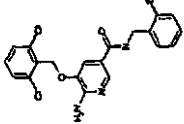
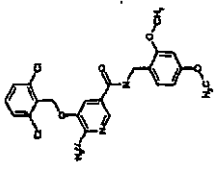
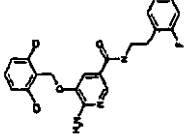
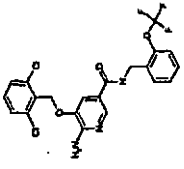
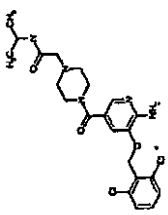
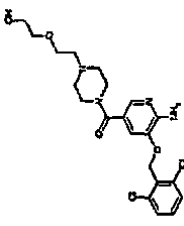
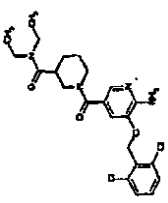
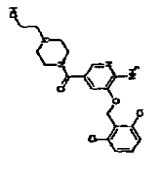
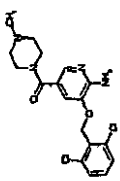
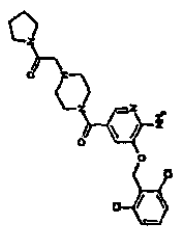
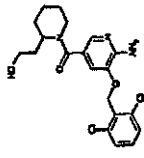
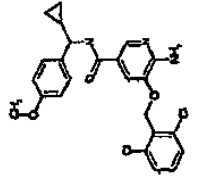
Sección K: Ejemplos L-161 a L-176			
			
% de inhibición = 79	% de inhibición = 77	% de inhibición = 69	% de inhibición = 79
			
% de inhibición = 63	% de inhibición = 68	% de inhibición = 60	% de inhibición = 51

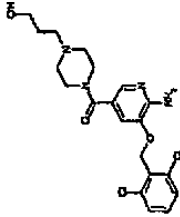
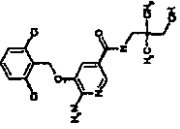
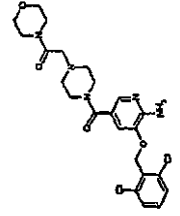
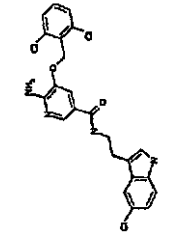
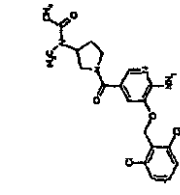
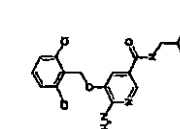
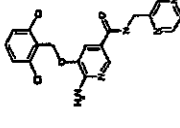
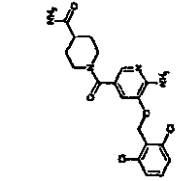
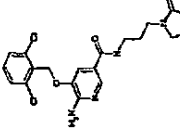
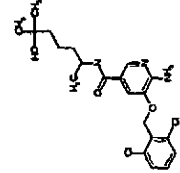
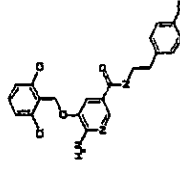
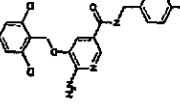
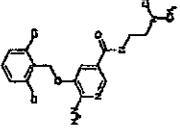
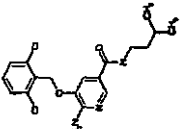
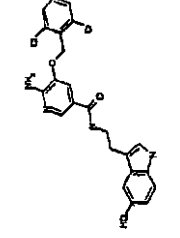
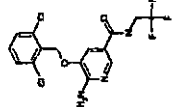
Tabla 6

Sección A: Ejemplos L-177 a L-192			
			
% de inhibición = 26	% de inhibición = 24	% de inhibición = 30	% de inhibición = 26
			
% de inhibición = 31	% de inhibición = 32	% de inhibición = 27	% de inhibición = 27
			
% de inhibición = 29	% de inhibición = 30	% de inhibición = 30	% de inhibición = 39
			
% de inhibición = 35	% de inhibición = 38	% de inhibición = 35	% de inhibición = 44

(continuación)

Sección B: Ejemplos L-193 a L-208			
			
% de inhibición = 37	% de inhibición = 35	% de inhibición = 37	% de inhibición = 34
			
% de inhibición = 36	% de inhibición = 59	% de inhibición = 33	% de inhibición = 31
			
% de inhibición = 30	% de inhibición = 33	% de inhibición = 33	% de inhibición = 51
			
% de inhibición = 32	% de inhibición = 32	% de inhibición = 33	% de inhibición = 27

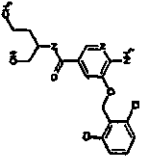
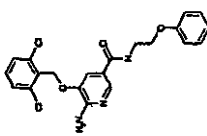
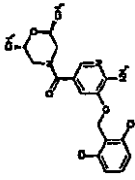
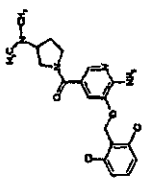
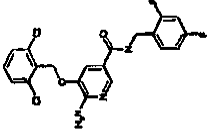
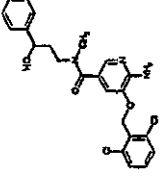
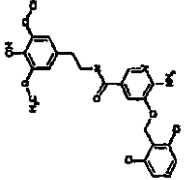
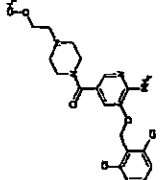
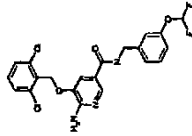
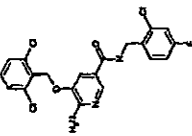
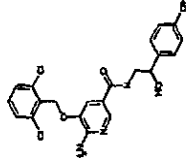
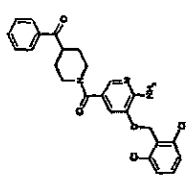
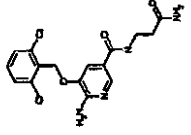
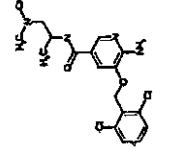
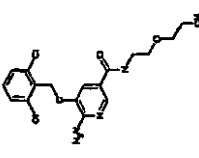
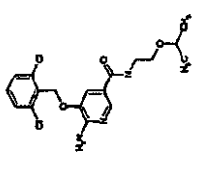
(continuación)

Sección C: Ejemplos L-209 a L-224			
			
% de inhibición = 31	% de inhibición = 39	% de inhibición = 31	% de inhibición = 36
			
% de inhibición = 31	% de inhibición = 49	% de inhibición = 33	% de inhibición = 29
			
% de inhibición = 34	% de inhibición = 35	% de inhibición = 34	% de inhibición = 32
			
% de inhibición = 29	% de inhibición = 26	% de inhibición = 29	% de inhibición = 30

(continuación)

Sección D: Ejemplos L-225 a L-240			
% de inhibición = 33	% de inhibición = 24	% de inhibición = 83	% de inhibición = 24
% de inhibición = 24	% de inhibición = 23	% de inhibición = 62	% de inhibición = 44
% de inhibición = 32	% de inhibición = 34	% de inhibición = 36	% de inhibición = 33
% de inhibición = 30	% de inhibición = 35	% de inhibición = 34	% de inhibición = 30

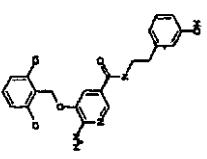
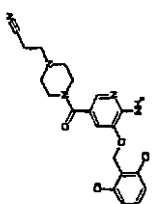
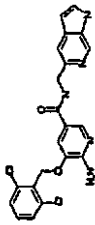
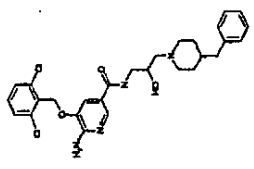
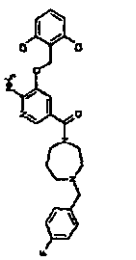
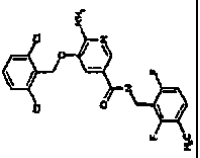
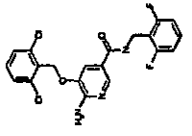
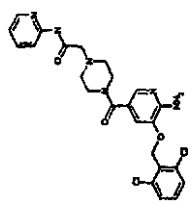
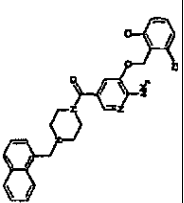
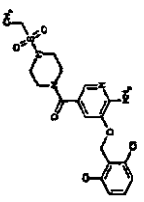
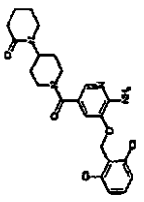
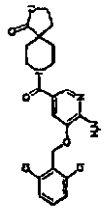
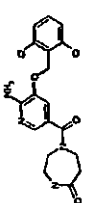
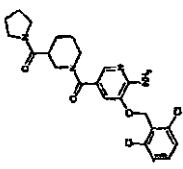
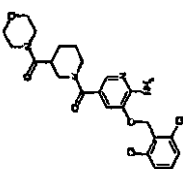
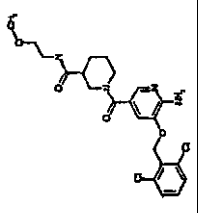
(continuación)

Sección E: Ejemplos L-241 a L-256			
			
% de inhibición = 30	% de inhibición = 66	% de inhibición = 32	% de inhibición = 33
			
% de inhibición = 33	% de inhibición = 28	% de inhibición = 25	% de inhibición = 27
			
% de inhibición = 32	% de inhibición = 37	% de inhibición = 29	% de inhibición = 32
			
% de inhibición = 28	% de inhibición = 45	% de inhibición = 45	% de inhibición = 46

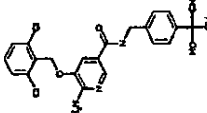
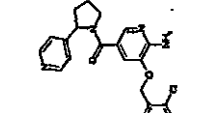
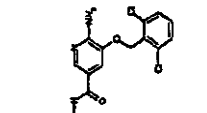
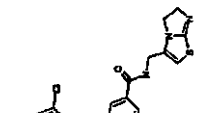
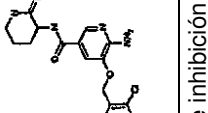
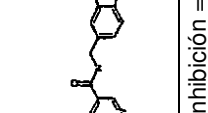
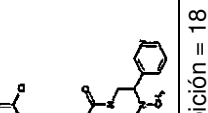
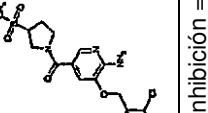
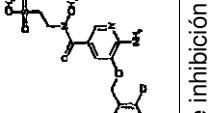
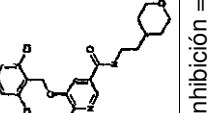
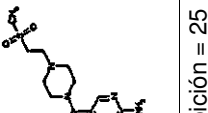
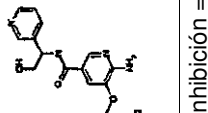
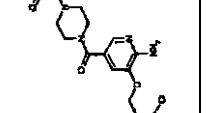
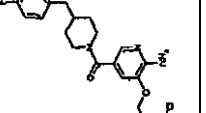
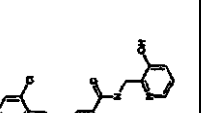
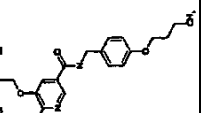
(continuación)

Sección F: Ejemplos L-257 a L-272			
% de inhibición = 43	% de inhibición = 45	% de inhibición = 39	% de inhibición = 40
% de inhibición = 40	% de inhibición = 42	% de inhibición = 36	% de inhibición = 38
% de inhibición = 17	% de inhibición = 10	% de inhibición = -5	% de inhibición = 15
% de inhibición = 10	% de inhibición = -2	% de inhibición = 16	% de inhibición = 15

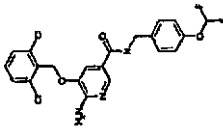
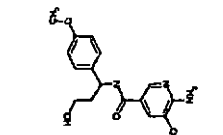
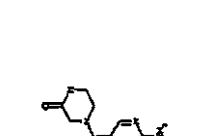
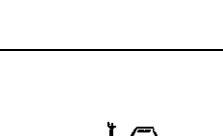
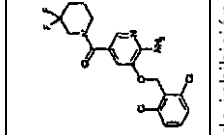
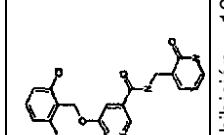
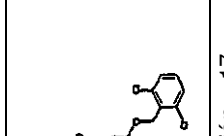
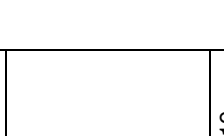
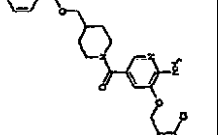
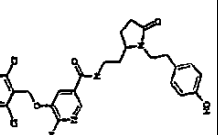
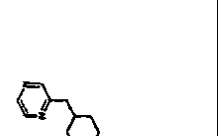
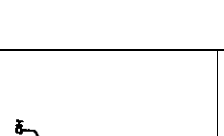
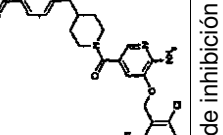
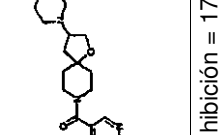
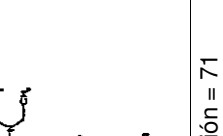
(continuación)

Sección G: Ejemplos L-273 a L-288			
			
% de inhibición = 17	% de inhibición = 19	% de inhibición = 28	% de inhibición = 32
			
% de inhibición = 26	% de inhibición = 31	% de inhibición = 32	% de inhibición = 56
			
% de inhibición = 26	% de inhibición = 22	% de inhibición = 26	% de inhibición = 27
			
% de inhibición = 31	% de inhibición = 47	% de inhibición = 21	% de inhibición = 20

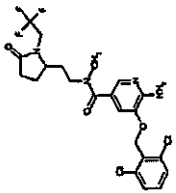
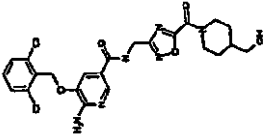
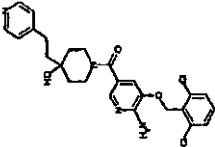
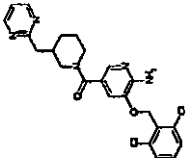
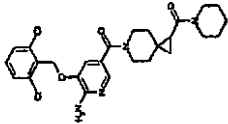
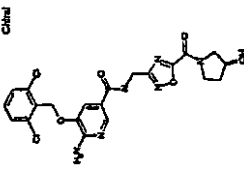
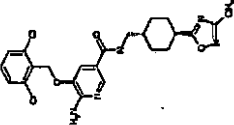
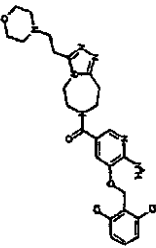
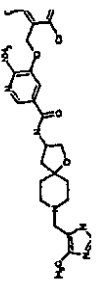
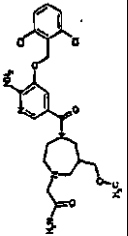
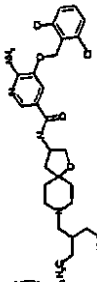
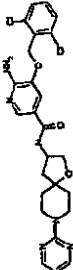
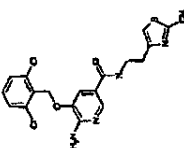
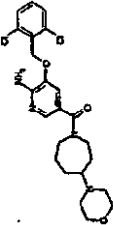
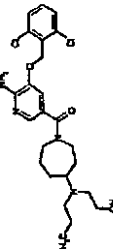
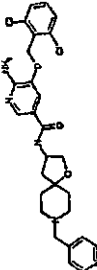
(continuación)

Sección G: Ejemplos L-289 a L-304			
			
% de inhibición = 24	% de inhibición = 19	% de inhibición = 26	% de inhibición = 99
			
% de inhibición = 16	% de inhibición = 20	% de inhibición = 18	% de inhibición = 23
			
% de inhibición = 26	% de inhibición = 31	% de inhibición = 25	% de inhibición = 22
			
% de inhibición = 24	% de inhibición = 41	% de inhibición = 24	% de inhibición = 18

(continuación)

Sección I: Ejemplos L-305 a L-320			
			
% de inhibición = 26	% de inhibición = 22	% de inhibición = 22	% de inhibición = 33
			
% de inhibición = 16	% de inhibición = 16	% de inhibición = 17	% de inhibición = 19
			
% de inhibición = 10	% de inhibición = 16	% de inhibición = 72	% de inhibición = 11
			
% de inhibición = 12	% de inhibición = 17	% de inhibición = 71	% de inhibición = 28

(continuación)

Sección J: Ejemplos L-321 a L-336			
			
% de inhibición = 25	% de inhibición = 26	% de inhibición = 25	% de inhibición = 25
			
% de inhibición = 26	% de inhibición = 26	% de inhibición = 3	% de inhibición = 27
			
% de inhibición = 30	% de inhibición = 23	% de inhibición = 74	% de inhibición = 21
			
% de inhibición = 23	% de inhibición = 18	% de inhibición = 17	% de inhibición = 20

(continuación)

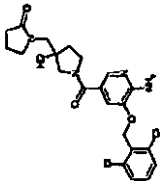
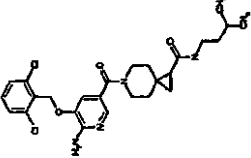
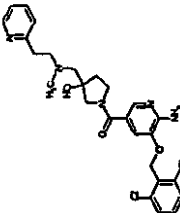
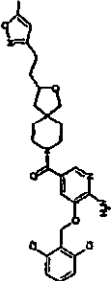
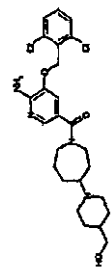
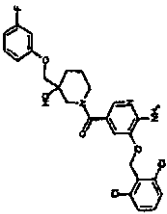
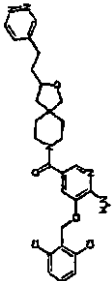
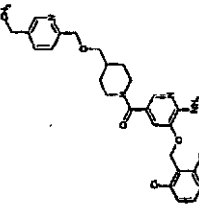
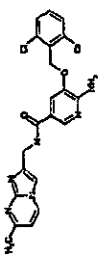
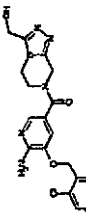
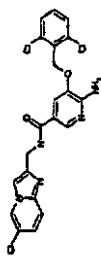
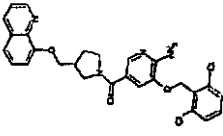
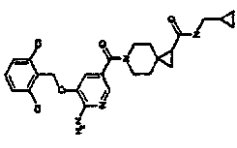
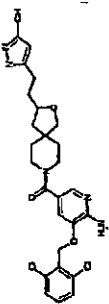
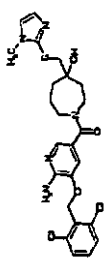
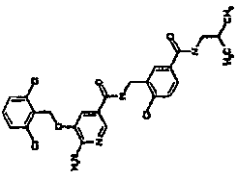
Sección K: Ejemplos L-337 a L-352			
			
% de inhibición = 20	% de inhibición = 21	% de inhibición = 18	% de inhibición = 19
			
% de inhibición = 20	% de inhibición = 36	% de inhibición = 37	% de inhibición = 41
			
% de inhibición = 45	% de inhibición = 31	% de inhibición = 38	% de inhibición = 35
			
% de inhibición = 32	% de inhibición = 34	% de inhibición = 35	% de inhibición = 47

Tabla 7

Sección A: Ejemplos L-353 a L-368			
% de inhibición = 24	% de inhibición = 19	% de inhibición = 32	% de inhibición = 22
% de inhibición = 20	% de inhibición = 14	% de inhibición = 24	% de inhibición = 10
% de inhibición = 8	% de inhibición = 37	% de inhibición = 36	% de inhibición = 6
% de inhibición = 8	% de inhibición = 9	% de inhibición = 6	% de inhibición = 27
Sección B: Ejemplos L-369 a L-384			
% de inhibición = 10	% de inhibición = 19	% de inhibición = 10	% de inhibición = 49
% de inhibición = 19	% de inhibición = 5	% de inhibición = 10	% de inhibición = 10

(continuación)

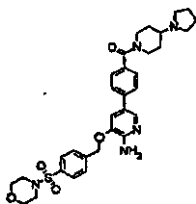
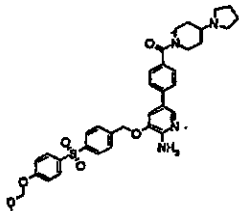
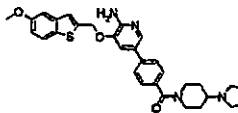
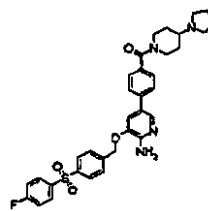
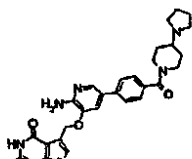
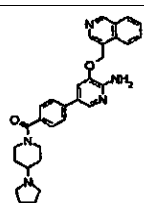
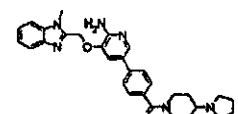
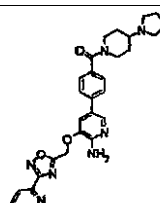
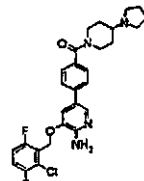
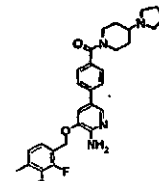
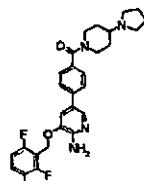
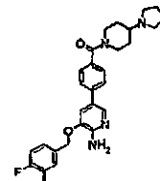
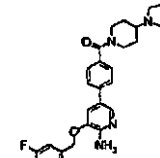
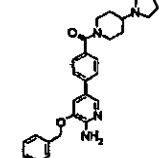
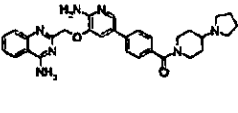
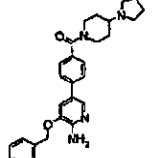
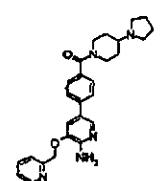
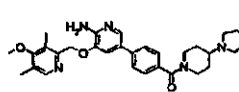
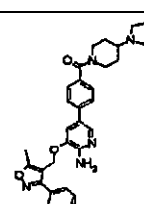
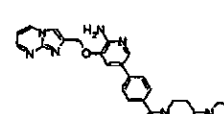
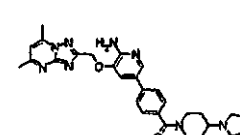
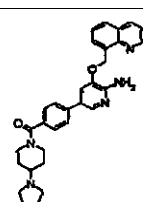
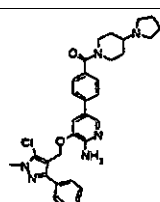
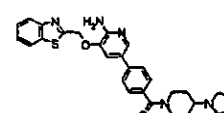
Sección B: Ejemplos L-369 a L-384			
% de inhibición = 19	% de inhibición = 34	% de inhibición = 40	% de inhibición = 26
% de inhibición = 26	% de inhibición = 9	% de inhibición = 14	% de inhibición = 9
Sección C: Ejemplos L-385 a L-400			
% de inhibición = 10	% de inhibición = 13	% de inhibición = 8	% de inhibición = 24
% de inhibición = 14	% de inhibición = 15	% de inhibición = 15	% de inhibición = 28
% de inhibición = 26	% de inhibición = 12	% de inhibición = 19	% de inhibición = 12
% de inhibición = 30	% de inhibición = 10	% de inhibición = 28	% de inhibición = 21

274

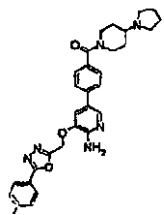
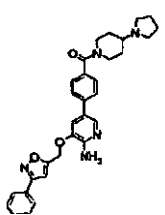
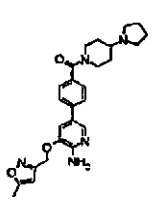
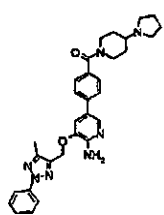
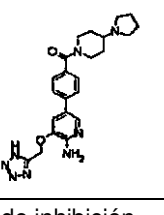
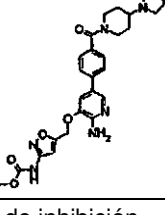
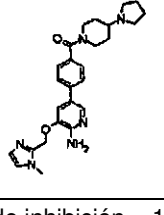
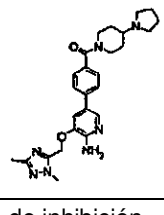
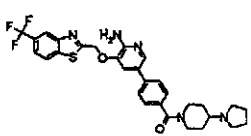
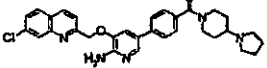
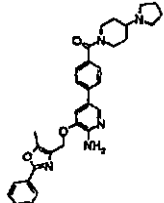
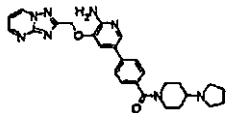
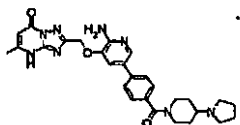
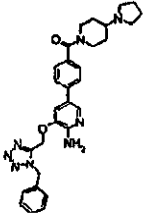
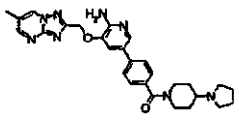
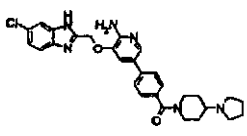
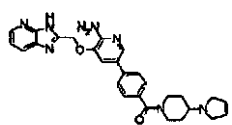
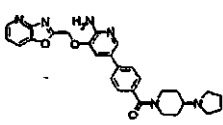
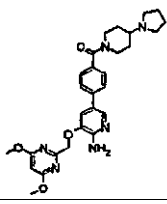
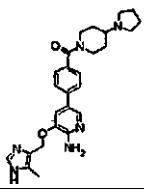
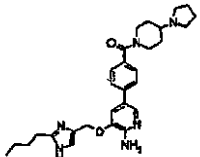
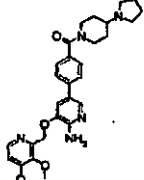
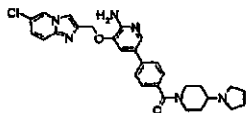
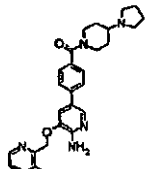
275

276

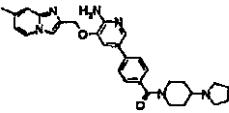
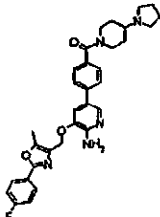
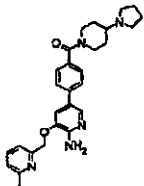
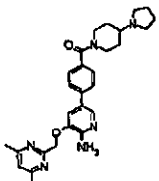
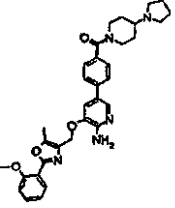
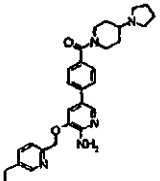
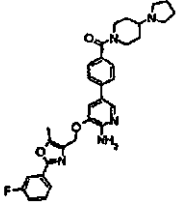
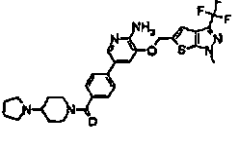
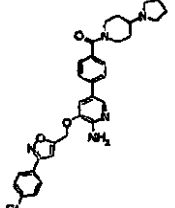
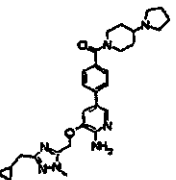
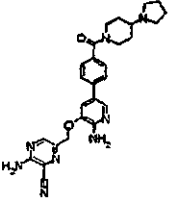
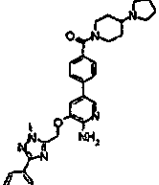
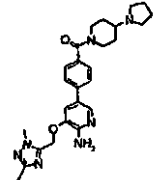
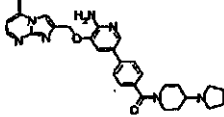
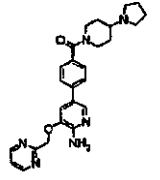
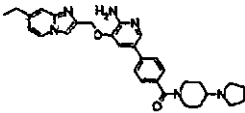
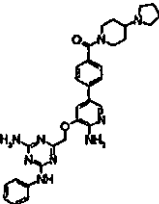
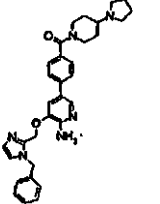
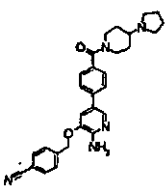
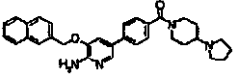
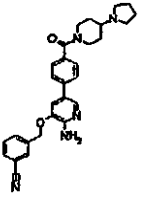
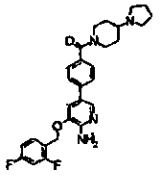
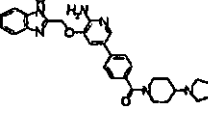
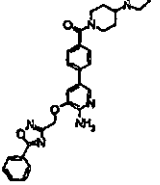
(continuación)

Sección H: Ejemplos L-465 a L-480			
			
% de inhibición = 14	% de inhibición = 18	% de inhibición = 13	% de inhibición = 13
			
% de inhibición = 10	% de inhibición = 9	% de inhibición = 10	% de inhibición = 9
			
% de inhibición = 50	% de inhibición = 39	% de inhibición = 51	% de inhibición = 27
			
% de inhibición = 29	% de inhibición = 24	% de inhibición = 15	% de inhibición = 17
Sección I: Ejemplos L-481 a L-496			
			
% de inhibición = 16	% de inhibición = 20	% de inhibición = 19	% de inhibición = 16
			
% de inhibición = 18	% de inhibición = 22	% de inhibición = 63	% de inhibición = 17

(continuación)

Sección I: Ejemplos L-481 a L-496			
			
% de inhibición = 18	% de inhibición = 23	% de inhibición = 16	% de inhibición = 22
			
% de inhibición = 14	% de inhibición = 16	% de inhibición = 14	% de inhibición = 14
Sección J: Ejemplos L-497 a L-512			
			
% de inhibición = 34	% de inhibición = 24	% de inhibición = 19	% de inhibición = 19
			
% de inhibición = 18	% de inhibición = 19	% de inhibición = 17	% de inhibición = 16
			
% de inhibición = 17	% de inhibición = 17	% de inhibición = 20	% de inhibición = 12
			
% de inhibición = 16	% de inhibición = 23	% de inhibición = 16	% de inhibición = 16

(continuación)

Sección J: Ejemplos L-497 a L-512			
			
% de inhibición = 16	% de inhibición = 17	% de inhibición = 17	% de inhibición = 16
Sección K: Ejemplos L-513 a L-528			
			
% de inhibición = 19	% de inhibición = 15	% de inhibición = 8	% de inhibición = 14
			
% de inhibición = 23	% de inhibición = 7	% de inhibición = 9	% de inhibición = 5
			
% de inhibición = 5	% de inhibición = 10	% de inhibición = 9	% de inhibición = 9
Sección L: Ejemplos L-529 a L-548			
			
% de inhibición = 9	% de inhibición = 8	% de inhibición = 8	% de inhibición = 27
			
% de inhibición = 12	% de inhibición = 18	% de inhibición = 4	% de inhibición = 16

(continuación)

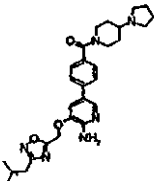
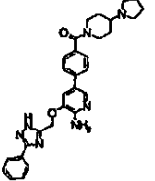
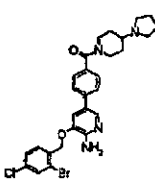
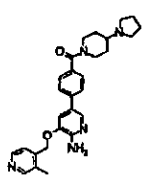
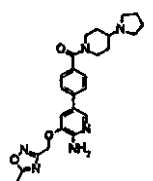
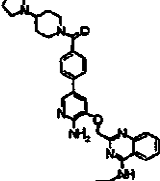
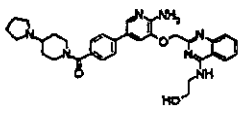
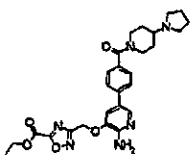
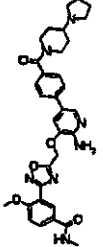
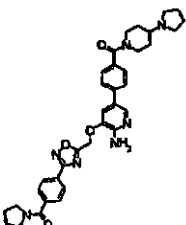
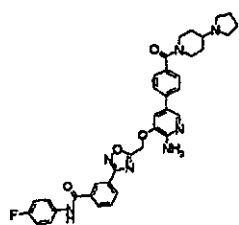
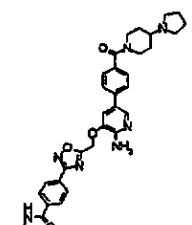
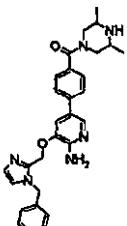
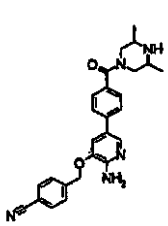
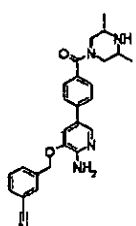
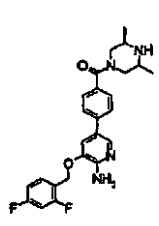
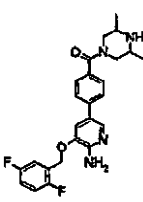
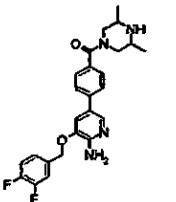
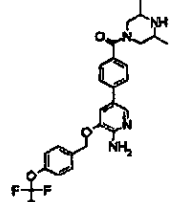
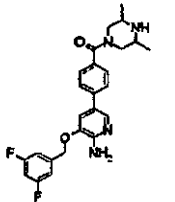
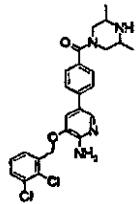
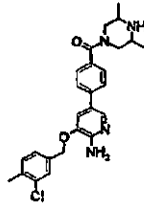
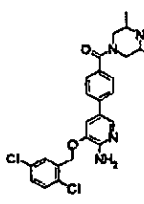
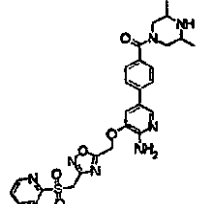
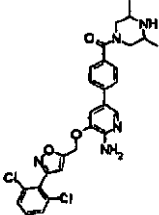
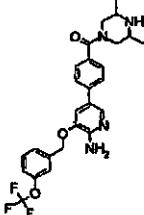
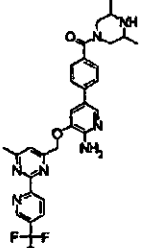
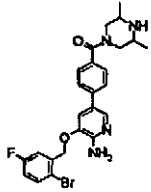
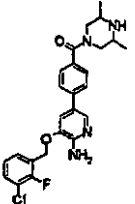
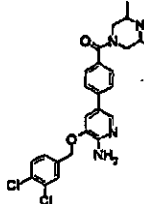
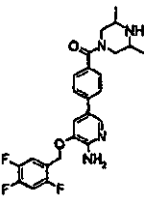
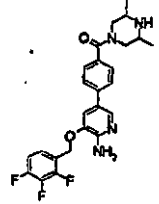
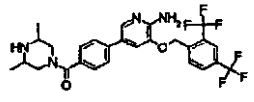
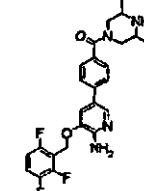
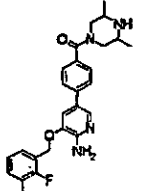
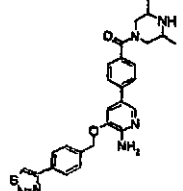
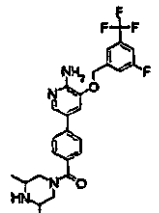
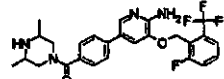
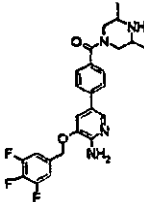
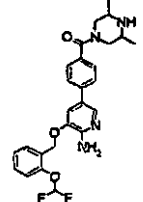
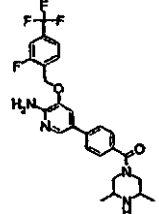
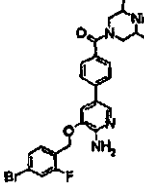
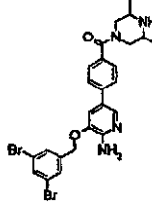
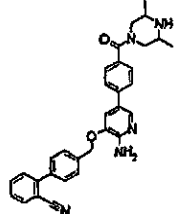
Sección L: Ejemplos L-529 a L-548			
			
% de inhibición = 12	% de inhibición = -2	% de inhibición = 28	% de inhibición = 11
			
% de inhibición = 5	% de inhibición = 6	% de inhibición = 7	% de inhibición = 8
			
% de inhibición = 11	% de inhibición = 11	% de inhibición = 64	% de inhibición = 18

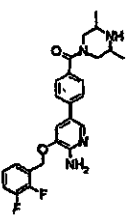
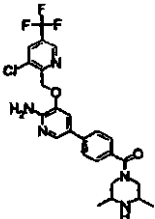
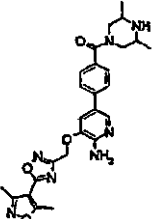
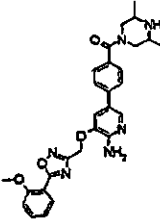
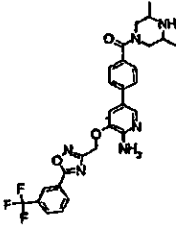
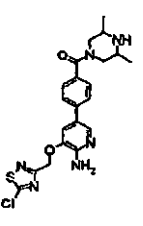
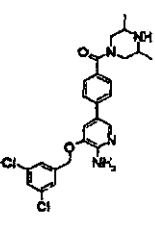
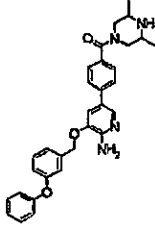
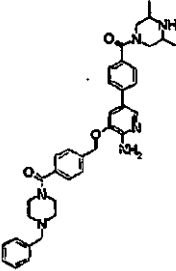
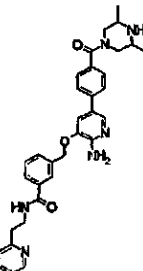
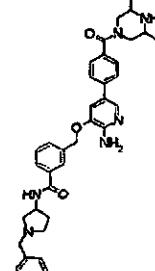
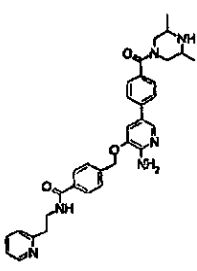
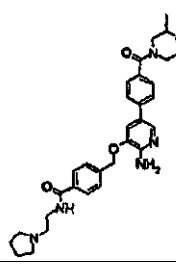
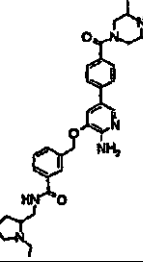
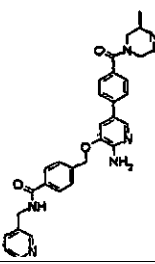
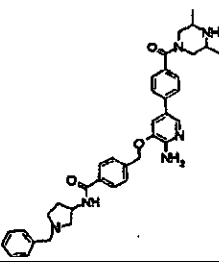
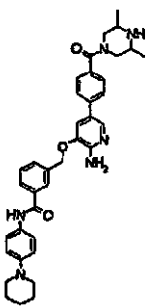
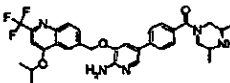
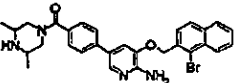
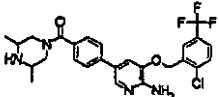
Tabla 8

Sección A: Ejemplos L-549 a L-561			
			
% de inhibición = 11	% de inhibición = 13	% de inhibición = 11	% de inhibición = 20
			
% de inhibición = 25	% de inhibición = 14	% de inhibición = 21	% de inhibición = 12

(continuación)

Sección A: Ejemplos L-549 a L-561			
			
% de inhibición = 40	% de inhibición = 27	% de inhibición = 32	% de inhibición = 16
			
% de inhibición = 16	% de inhibición = 17	% de inhibición = 7	% de inhibición = 21
Sección B: Ejemplos L-565 a L-580			
			
% de inhibición = 28	% de inhibición = 29	% de inhibición = 20	% de inhibición = 25
			
% de inhibición = 22	% de inhibición = 41	% de inhibición = 28	% de inhibición = 17
			
% de inhibición = 19	% de inhibición = 33	% de inhibición = 11	% de inhibición = 24
			
% de inhibición = 24	% de inhibición = 29	% de inhibición = 42	% de inhibición = 73

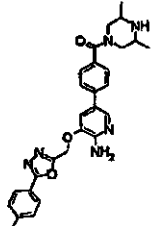
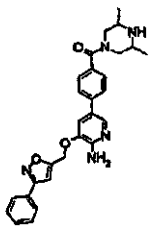
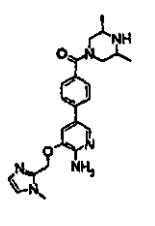
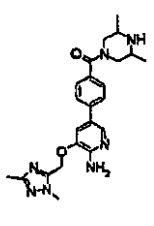
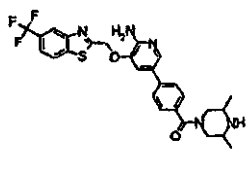
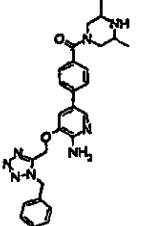
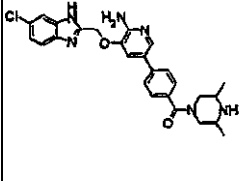
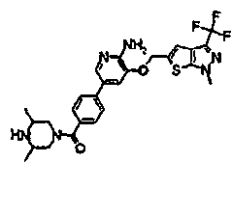
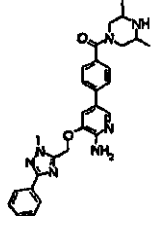
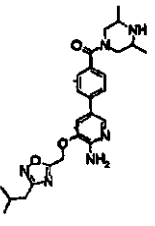
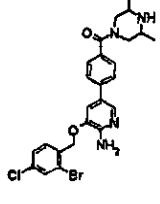
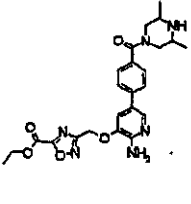
(continuación)

Sección C: Ejemplos L-581 a L-596			
			
% de inhibición = 19	% de inhibición = 17	% de inhibición = 14	% de inhibición = 9
			
% de inhibición = 30	% de inhibición = 6	% de inhibición = 26	% de inhibición = 32
			
% de inhibición = 15	% de inhibición = 18	% de inhibición = 18	% de inhibición = 19
			
% de inhibición = 12	% de inhibición = 10	% de inhibición = 8	% de inhibición = 19
Sección D: Ejemplos L-597 a L-612			
			
% de inhibición = 28	% de inhibición = 17	% de inhibición = 58	% de inhibición = 25

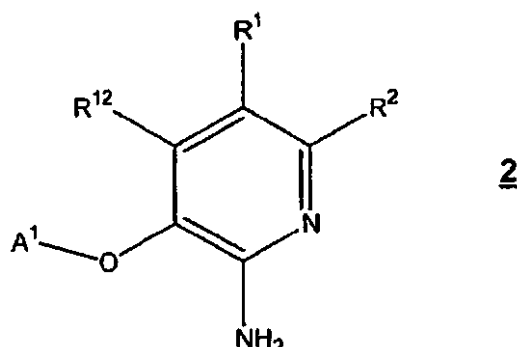
(continuación)

Sección D: Ejemplos L-597 a L-612			
% de inhibición = 17	% de inhibición = 17	% de inhibición = 20	% de inhibición = 12
% de inhibición = 14	% de inhibición = 14	% de inhibición = 17	% de inhibición = 19
% de inhibición = 16	% de inhibición = 35	% de inhibición = 25	% de inhibición = 13
Sección E: Ejemplos L-613 a L-628			
% de inhibición = 13	% de inhibición = 16	% de inhibición = 15	% de inhibición = 51
% de inhibición = 37	% de inhibición = 35	% de inhibición = 16	% de inhibición = 28
% de inhibición = 21	% de inhibición = 16	% de inhibición = 17	% de inhibición = 18

(continuación)

Sección E: Ejemplos L-613 a L-628			
			
% de inhibición = 14	% de inhibición = 16	% de inhibición = 12	% de inhibición = 13
Sección F: Ejemplos L-629 a L-636			
			
% de inhibición = 27	% de inhibición = 15	% de inhibición = 10	% de inhibición = 13
			
% de inhibición = 13	% de inhibición = 14	% de inhibición = 29	% de inhibición = 13

REIVINDICACIONES

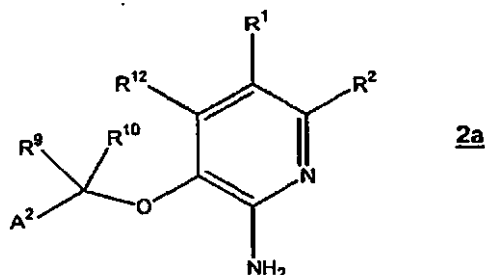
1. Un compuesto de fórmula 2

en la que:

- 5 R^1 está seleccionado entre arilo C_{6-12} , heteroarilo de 5-12 miembros, cicloalquilo C_{3-12} o heteroalíclico de 3-12 miembros; y cada hidrógeno en R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 ;
- R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-12} o arilo C_{6-12} ;
- 10 R^3 es halógeno, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heteroalíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ o $-C(O)NR^4R^5$, cada hidrógeno en R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^8 , y los grupos R^3 en átomos adyacentes pueden combinarse para formar un grupo arilo C_{6-12} , heteroarilo de 5-12 miembros, cicloalquilo C_{3-12} o heteroalíclico de 3-12 miembros;
- 15 cada R^4 , R^5 , R^6 y R^7 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heteroalíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, o cualesquiera dos de R^4 , R^5 , R^6 y R^7 unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden, junto con el nitrógeno al que están unidos, combinarse para formar un heteroalíclico de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S; o cualesquiera dos de R^4 , R^5 , R^6 y R^7 unidos al mismo átomo de carbono pueden combinarse para formar un grupo cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heteroalíclico de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros; y cada hidrógeno en R^4 , R^5 , R^6 y R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^8 ;
- 20 cada R^8 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heteroalíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, $-CN$, alquilo $-O-C_{1-12}$, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ cicloalquilo, arilo $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$, $-O-(CH_2)_n$ (heteroalíclico de 3-12 miembros) o $-O-(CH_2)_n$ (heteroarilo de 5-12 miembros); y cada hidrógeno en R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11} ;
- 25 A^1 es $-(CR^9R^{10})_n-A^2$;
- cada R^9 y R^{10} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heteroalíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ o $-C(O)NR^4R^5$;
- 30 R^9 y R^{10} pueden combinarse para formar un anillo cicloalquilo C_{3-12} , heteroalíclico de 3-12 miembros, arilo C_{6-12} o heteroarilo de 5-12 miembros; y cada hidrógeno en R^9 y R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 ;
- 35 A^2 es arilo C_{6-12} , heteroarilo de 5-12 miembros, cicloalquilo C_{3-12} o heteroalíclico de 3-12 miembros y A^2 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 ;
- cada R^{11} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-12} , alcoxilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heteroalíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, alquilo $-O-C_{1-12}$, cicloalquilo $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$, arilo $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$, $-O-(CH_2)_n$ (heteroalíclico de 3-12 miembros), $-O-(CH_2)_n$ (heteroarilo de 5-12 miembros) o $-CN$, y cada hidrógeno en R^{11} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, $-OH$, $-CN$, alquilo $-C_{1-12}$ que puede estar parcial o completamente halogenado, alquilo $-O-C_{1-12}$ que puede estar parcial o completamente halogenado, $-CO$, $-SO$ y $-SO_2$;
- 40 R^{12} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-12} o arilo C_{6-12} ;
- 45 m es 0, 1 o 2;
- n es 0, 1, 2, 3 o 4; y
- p es 1 o 2;

o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula 2a



en la que A² es arilo C₆₋₁₂ o heteroarilo de 5-12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R¹ está seleccionado entre arilo C₆₋₁₂ y heteroarilo de 5-12 miembros, y cada hidrógeno en R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R¹ está seleccionado entre cicloalquilo C₃₋₁₂, o heterocíclico de 3-12 miembros; y cada hidrógeno en R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³.

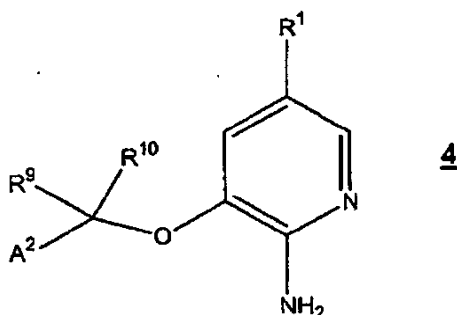
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que A² está sustituido con por lo menos un átomo de halógeno.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R² es hidrógeno, R⁹ y R¹⁰ son independientemente alquilo C₁₋₄ y A² es fenilo sustituido con por lo menos un átomo de halógeno.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo furano, tiofeno, pirrol, pirrolina, pirrolidina, dioxolano, oxazol, tiazol, imidazol, imidazolina, imidazolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, isoxazol, isotiazol, oxadiazol, triazol, tiadiazol, pirano, piridina, piperidina, dioxano, morfolina, ditiano, tiomorfolina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, triazina, tritiano o fenilo, y cada hidrógeno en R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo heteroarilo de anillos condensados, y cada hidrógeno en R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula 4



en la que:

R¹ está seleccionado entre arilo C₆₋₁₂, heteroarilo de 5-12 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₂ o heterocíclico de 3-12 miembros; y cada hidrógeno en R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R³;

R³ es halógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, heterocíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁸R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁶R⁵, -NR⁴S(O)_pR⁵ o -C(O)NR⁴R⁵, cada hidrógeno en R³ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁸, y los grupos R³ en átomos adyacentes pueden combinarse para formar un grupo arilo C₆₋₁₂, heteroarilo de 5-12 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₂ o heterocíclico de 3-12 miembros; cada R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, heterocíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros; o cualesquiera dos de R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden, junto con el nitrógeno al que están unidos, combinarse para formar un heterocíclico de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S; o cualesquiera dos de R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ unidos al mismo átomo de carbono pueden combinarse para formar un

- grupo cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heteroalíclico de 3–12 miembros o heteroarilo de 5–12 miembros; y cada hidrógeno en R^4 , R^5 , R^6 y R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^8 ; cada R^8 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-12} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heteroalíclico de 3–12 miembros, heteroarilo de 5–12 miembros, $-CN$, alquilo $-O-C_{1-12}$, cicloalquilo $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$, arilo $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$, $-O-(CH_2)_n$ (heteroalíclico de 3–12 miembros) o $-O-(CH_2)_n$ (heteroarilo de 5–12 miembros); y cada hidrógeno en R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11} ;
- 5 cada R^9 y R^{10} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heteroalíclico de 3–12 miembros, heteroarilo de 5–12 miembros, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 N R^4 R^5$, $-S(O)_2 O R^4$, $-NO_2$, $-N R^4 R^5$, $-(C R^6 R^7)_n O R^4$, $-CN$, $-C(O) R^4$, $-O C(O) R^4$, $-N R^4 C(O) R^5$, $-(C R^6 R^7)_n C(O) O R^4$, $-N R^4 C(O) N R^5 R^6$, $-N R^4 S(O)_p R^5$ o $-C(O) N R^4 R^5$;
- 10 R^9 y R^{10} pueden combinarse para formar un anillo cicloalquilo C_{3-12} , heteroalíclico de 3–12 miembros, arilo C_{6-12} o heteroarilo de 5–12 miembros; y cada hidrógeno en R^9 y R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 ;
- 15 A^2 es arilo C_{6-12} , heteroarilo de 5–12 miembros, cicloalquilo C_{3-12} o heteroalíclico de 3–12 miembros y A^2 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 ;
- 20 cada R^{11} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-12} , alcoxilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} , heteroalíclico de 3–12 miembros, heteroarilo de 5–12 miembros, alquilo $-O-C_{1-12}$, cicloalquilo $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$, arilo $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$, $-O-(CH_2)_n$ (heteroalíclico de 3–12 miembros), $-O-(CH_2)_n$ (heteroarilo de 5–12 miembros) o $-CN$, y cada hidrógeno en R^{11} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, $-OH$, $-CN$, alquilo $-C_{1-12}$ que puede estar parcial o completamente halogenado, alquilo $-O-C_{1-12}$ que puede estar parcial o completamente halogenado, $-CO$, $-SO$ y $-SO_2$;
- m es 0, 1 o 2;
n es 0, 1, 2; 3 o 4; y
p es 1 o 2;
- 25 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que A^2 es arilo C_{6-12} o heteroarilo de 5–12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 .
11. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo, como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1–10, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero.
- 30 12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el crecimiento celular anormal es cáncer.
- 35 13. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el cáncer está seleccionado de cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cérvix, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia aguda o crónica, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma celular renal, carcinoma de pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores de la médula espinal, glioma de células madre cerebrales, adenoma pituitario, y combinaciones de los mismos.
- 40 14. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el cáncer está seleccionado de tumores estromales gastrointestinales, carcinomas celulares renales, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer pulmonar de células no pequeñas, tumores neuroendocrinos, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón de células pequeñas, mastocitosis, glioma, sarcoma, leucemia mieloide aguda, cáncer de próstata, linfoma, y combinaciones de los mismos.
- 45 15. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el compuesto se co-administra con un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, anti-hormonas, anti-andrógenos y mezclas de los mismos.
- 50 16. Una composición farmacéutica de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo, como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1–10.
- 55 17. Uso de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o hidrato del mismo, como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1–10, para la fabricación de un medicamento para tratar el crecimiento celular anormal en un mamífero.