

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 415 863**

51 Int. Cl.:

C07D 471/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2007 E 07855296 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 2121692**

54 Título: **Heterociclos sustituidos como inhibidores de Janus Quinasas**

30 Prioridad:

22.12.2006 US 876705 P

08.05.2007 US 928205 P

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

29.07.2013

73 Titular/es:

**INCYTE CORPORATION (100.0%)
EXPERIMENTAL STATION ROUTE 141&HENRY
CLAY ROAD BUILDING E336
Wilmington, DE 19880 , US**

72 Inventor/es:

**ARVANITIS, ARGYRIOS G.;
RODGERS, JAMES, D.;
STORACE, LOUIS y
FOLMER, BEVERLY**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 415 863 T3

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

DESCRIPCIÓN

Heterociclos sustituidos como inhibidores de Janus Quinasas.

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos heteroarilo tricíclicos sustituidos, incluidos, por ejemplo, piridino-indoles, pirimidino-indoles y triazino-indoles que modulan la actividad de las quinasas y resultan útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de las quinasas, incluidas, por ejemplo, las enfermedades relacionadas con la inmunidad, los trastornos cutáneos, los trastornos proliferativos mieloides, el cáncer y otras enfermedades.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Las proteínas quinasas (PK) son un grupo de enzimas que regulan diversos procesos biológicos importantes, incluidos el crecimiento, la supervivencia y la diferenciación celular, la formación y la morfogénesis de órganos, la neovascularización, la reparación y regeneración de tejidos, entre otros. Las proteínas quinasas ejercen sus funciones fisiológicas catalizando la fosforilación de proteínas (o sustratos) y modulando de ese modo las actividades celulares de los sustratos en diversos contextos biológicos. Además de las funciones en los tejidos/órganos normales, muchas proteínas quinasas también desempeñan un papel más especializado en una serie de enfermedades humanas, incluido el cáncer. Un subconjunto de las proteínas quinasas (también conocidas como proteínas quinasas oncogénicas), cuando están desreguladas, puede originar la formación y el crecimiento de tumores y contribuir además al mantenimiento y la progresión del tumor (Blume-Jensen P *et al.*, Nature 2001, 411(6835):355-365). Hasta el momento, las proteínas quinasas oncogénicas representan uno de los grupos más grandes y atractivos de proteínas diana para el desarrollo de fármacos y la intervención contra el cáncer.

Los documentos WO2005/037825 y WO2006/116733 describen inhibidores de las proteínas quinasas. Hubschwerlen *et al.* (J. Med. Chem., 35(8), 1992, 1385-1392) describe pirimido[1,6-a]bencimidazoles como inhibidores de la ADN girasa.

Las proteínas quinasas pueden clasificarse como de tipo receptor y de tipo no receptor, y pueden mostrar especificidad para fosforilar ya sea un resto serina/treonina o un resto tirosina. Por lo tanto, una quinasa puede describirse como una serina/treonina quinasa receptora, una serina/treonina quinasa no receptora, una tirosina quinasa receptora o una tirosina quinasa no receptora. Los receptores que se unen a ligandos de la familia TGF- β de factores de crecimiento son serina/treonina quinasas y se denominan TGF β R. Los ejemplos de serina/treonina quinasas no receptoras incluyen PKA, PKG, PKC, CaM-quinasa, fosforilasa quinasa, MAPK (ERK), MEKK, Akt y mTOR.

Las tirosina quinasas receptoras (RTK) tienen una porción extracelular, un dominio transmembrana y una porción intracelular, mientras que las tirosina quinasas no receptoras son totalmente intracelulares. La transducción de señales mediada por RTK se inicia por lo general por la interacción extracelular con un factor de crecimiento específico (ligando), por lo general seguida de la dimerización del receptor, la estimulación de la actividad de la proteína intrínseca tirosina quinasa y la transfosforilación del receptor. Se crean de ese modo sitios de unión para las moléculas de transducción de señales intracelulares y conducen a la formación de complejos con un espectro de moléculas de señalización citoplasmática que facilita la respuesta celular apropiada, tal como la división, la diferenciación, los efectos metabólicos y los cambios en el microambiente extracelular de las células.

En la actualidad, se han identificado al menos diecinueve (19) subfamilias de RTK distintas. Una subfamilia de RTK, denominada subfamilia HER, incluye EGFR, HER2, HER3 y HER4. Una segunda familia de RTK, denominada subfamilia de la insulina, incluye la INS-R, la IGF-1R y la IR-R. Una tercera familia, la subfamilia "PDGF", incluye los receptores alfa y beta PDGF, CSFIR, c-kit y FLK-II. Otra subfamilia de RTK, denominada subfamilia FLK, abarca el receptor con dominio inserto-quinasa/quinasa de hígado fetal 1 (KDR/FLK-1), la quinasa de hígado fetal 4 (FLK-4) y la tirosina quinasa 1 similar a fms (flt-1). Otras dos subfamilias de RTK se han denominado familia de receptores de FGF (FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4) y la subfamilia Met (c-Met, Ron y Sea). Son RTK adicionales VEGFR/Flt2, FLT4, familia Eph de RTK (A1, A2, A3, B2, B4) y Tie2. Para un análisis detallado de las proteínas quinasas, véase, por ejemplo, Blume-Jensen, P. *et al.*, Nature. 2001, 411(6835):355-365 y Manning, G. *et al.*, Science. 2002, 298(5600):1912-1934. Puede encontrarse una revisión de las quinasas de la familia TRK en Cancer Letter 169 (2001) 107-114, que se incorpora en el presente documento por referencia. Puede encontrarse una revisión de las quinasas de la familia Eph en Genes & Development, 17:1429-1450 y se incorpora en el presente documento por referencia. Puede encontrarse información sobre la quinasa Tie2 en K.G. Peters *et al.* "Functional Significance of Tie2 Signaling in the Adult Vasculature", 2004, © The Endocrine Society.

Las tirosina quinasas no receptoras se pueden dividir en numerosas subfamilias, incluidas Src, Btk, ABL, Fak y JAK. Cada una de estas subfamilias puede subdividirse además en múltiples miembros que han sido relacionados frecuentemente con la oncogénesis. La familia ABL incluye ABL1 y ARG (ABL2). La familia JAK incluye JAK1, JAK2,

JAK3 y TYK2. La familia Src es la más grande e incluye Src, Fyn, Lck y Fgr, entre otras. Para un análisis detallado de estas quinasas, véase Bolen JB. Nonreceptor tyrosine protein kinases. *Oncogene*. 1993, 8(8):2025-31.

5 La regulación inadecuada de la actividad quinasa puede contribuir a patologías. Se sabe que la actividad quinasa desregulada se da a través de mutaciones (es decir, fusiones de genes resultantes de translocaciones cromosómicas, mutaciones puntuales que influyen en la actividad quinasa) o cambios en la expresión del gen de la quinasa (es decir, incremento de la expresión a través de la amplificación de genes). Más de 40 translocaciones cromosómicas, que conducen a la fusión de genes y a la desregulación de 12 tirosina quinasas diferentes, están asociadas con diversas neoplasias hematológicas. Las proteínas tirosina quinasa implicadas en las neoplasias hematológicas incluyen, ABL (ABL1), ARG (ABL2), PDGFβR, PDGFαR, JAK2, SYK, TRKC, FGFR1, FGFR3, FLT3 y FRK. La variedad de enfermedades asociadas con mutaciones en estas quinasas incluyen el trastorno mieloproliferativo, TMP; la leucemia mieloide crónica, LMC; la leucemia mieloide aguda, LMA; la leucemia linfoblástica aguda, LLA; la leucemia mielomonocítica crónica, LMMC; el síndrome mieloproliferativo 8p13, SMP; el linfoma anaplásico de células grandes, LACG; el tumor miofibroblástico inflamatorio, TMI; el linfoma T periférico, LTP; la policitemia vera, PV; y la trombocitemia esencial, TE (Y. Chalandon y J. Schwaller, *Haematologica*, 2005; 90(7):949-968). Se han empleado con éxito inhibidores de molécula pequeña de diversas quinasas para tratar patologías. Se utilizan inhibidores de molécula pequeña para las proteínas tirosina quinasa, ABL ALK, PDGFαR, PDGFβR, KIT, FLT3, FGFR1 y FGFR3 para tratar neoplasias hematológicas (Y. Chalandon y J. Schwaller, *Haematologica*, 2005, 90(7): 949-968).

20 En concreto, en las enfermedades humanas está implicada la actividad inadecuada de las tirosina quinasas no receptoras ABL y JAK. La actividad inadecuada de la quinasa ABL es una característica del cáncer y puede contribuir a la aparición de trastornos mieloproliferativos y estados fibróticos tales como la fibrosis pulmonar (Daniels CE *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 2004 noviembre;114(9):1308-16). La actividad inadecuada de la quinasa JAK contribuye a la aparición de cáncer, trastornos proliferativos mieloides y trastornos del sistema inmunitario.

30 La familia ABL de tirosina quinasas no receptoras incluye ABL1 y ARG (ABL2) (Kruh GD *et al.*, *PNAS*, agosto de 1990, 87(15):5802-6). En adelante, la familia ABL se denominará simplemente ABL. Los estudios sobre la ABL1 han demostrado su implicación en múltiples vías de señalización, incluidas las dependientes de Ras, dependientes de Rac, dependientes de JNK, dependientes de PI3K, dependientes de PKC, mTOR y JAK/STAT. Estas vías de señalización regulan los procesos que incluyen la progresión del ciclo celular, la detención del ciclo celular, el crecimiento celular, la diferenciación celular y la apoptosis (MG Kharas y DA Fruman *Cancer Research*, 65:2047-2053; X. Zou y K. Calame, *JBC*, 274(26):18141-18144).

35 La desregulación de la actividad de la quinasa ABL está relacionada con la enfermedad y puede ocurrir a través de mutaciones y amplificación de genes. Por ejemplo, las fusiones de genes de quinasas ABL están relacionadas con neoplasias hematológicas. Las fusiones de ABL1 con TEL, NUP214, EMS y SFQ se han correlacionado con la LMC y la LLA, y las fusiones de ARG (ABL2) con BCR y TEL se han correlacionado con la LMC (Y. Chalandon y J. Schwaller, *Haematologica*, 2005; 90(7):949-968). Existe la creencia generalizada de que el gen de fusión BCR/ABL1, que es el resultado de una translocación cromosómica que genera el cromosoma Filadelfia (Ph), es un factor causal en la leucemia: el cromosoma Filadelfia está asociado con un 95% de los casos de LMC y un 10% de los casos de LLA (X. Zou y K. Calame, *JBC*, 274(26):18141-18144).

45 Se ha utilizado ampliamente el inhibidor de molécula pequeña mesilato de Imatinib (Gleevec™), un inhibidor de molécula pequeña de la actividad de la quinasa ABL1, para el tratamiento de la LMC. Sin embargo, la resistencia clínica al Imatinib resulta cada vez más problemática. La resistencia se produce más comúnmente a través de la expansión clonal de los mutantes en el dominio quinasa de BCR/ABL1 (Gorre ME *et al.*, *Science*, 293(5531):876-80). Se han mapeado numerosas mutaciones a partir de aislados clínicos, incluidas T315D, F359D, D276G, E255K, M351T, G250E, H396R, Q252H, Y253H, E355G, F317L, G250E, Y253F, F359V, Q252R, L387M, M244V, M343T/F382L y V379I (Shah NP *et al.*, *Cancer Cell*, 2:117-25). Por lo tanto, se necesitan inhibidores de molécula pequeña alternativos que se dirijan a los mutantes de ABL1 resistentes a Imatinib. Además, se espera que la terapia de combinación con múltiples inhibidores de molécula pequeña dirigidos a ABL1 reduzca la probabilidad de aparición de resistencia en una sola célula, a través de la mutación de ABL1 y la posterior expansión clonal.

55 La vía que implica a la familia de proteínas tirosina quinasas Janus quinasas (JAK) y transductoras de señales y activadoras de la transcripción (STAT) está implicada en la señalización de una amplia variedad de citocinas y factores de crecimiento. Las citocinas son glicoproteínas o polipéptidos de bajo peso molecular que estimulan respuestas biológicas en prácticamente todos los tipos de células. Por ejemplo, las citocinas regulan muchas de las vías implicadas en la respuesta inflamatoria del hospedador a la sepsis. Las citocinas influyen en la diferenciación, la proliferación y la activación celular, y pueden modular las respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias para permitir que el hospedador reaccione apropiadamente a los patógenos. En general, los receptores de citocinas no tienen actividad tirosina quinasa intrínseca y por lo tanto necesitan quinasas asociadas a receptores para propagar una cascada de fosforilación. Las JAK cumplen esta función. Las citocinas se unen a sus receptores, provocando la dimerización del receptor, y esto permite que las JAK se fosforilen entre si y fosforilen motivos de tirosina específicos dentro de los receptores de citocinas. Las STAT que reconocen estos motivos de fosfotirosina son reclutadas por el receptor y a continuación ellas mismas son activadas por un evento de fosforilación de la tirosina dependiente de

JAK. Tras la activación, las STAT se disocian de los receptores, se dimerizan y se translocan al núcleo para unirse a sitios específicos de ADN y modifican la transcripción (Scott, M. J., C. J. Godshall, *et al.* (2002). "JAKs, STATs, Cytokines, and Sepsis". *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 9(6): 1153-9).

5 La familia JAK desempeña un papel en la regulación dependiente de citocinas de la proliferación y función de las células implicadas en la respuesta inmunitaria. Actualmente, existen cuatro miembros conocidos de la familia JAK en mamíferos: JAK1 (también conocida como Janus quinasa-1), JAK2 (también conocida como Janus quinasa-2), JAK3 (también conocida como Janus quinasa, de leucocitos; JAKL; L-JAK y Janus quinasa-3) y TYK2 (también conocida como proteína-tirosina quinasa 2). Las proteínas JAK varían de tamaño desde 120 kDa hasta 140 kDa y comprenden siete dominios de homología de JAK (JH) conservados; uno de ellos es un dominio quinasa catalítico funcional y el otro es un dominio pseudoquinasa que puede tener una función reguladora y/o servir como sitio de acoplamiento para las STAT (Scott, Godshall *et al.* 2002, *supra*). Mientras que JAK1, JAK2 y TYK2 se expresan ubicuamente, se ha descrito que JAK3 se expresa preferentemente en los linfocitos.

10
15 Las respuestas inflamatorias e inmunitarias estimuladas por citocinas no sólo contribuyen a la defensa normal del hospedador; también desempeñan un papel en la patogénesis de las enfermedades: patologías tales como la inmunodeficiencia combinada grave (SCID) surgen de la hipoactividad y la supresión del sistema inmunitario, y una respuesta inmunitaria/inflamatoria hiperactiva o inadecuada contribuye a la patología de enfermedades autoinmunitarias tales como la artritis psoriásica y reumatoide, el asma y el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad intestinal inflamatoria, la esclerosis múltiple, la diabetes mellitus tipo I, la miastenia gravis, la tiroiditis, las nefropatías por inmunoglobulina, la miocarditis, así como enfermedades tales como la esclerodermia y la osteoartritis (Ortmann, R. A., T. Cheng, *et al.* (2000). "Janus kinases and signal transducers and activators of transcription: their roles in cytokine signaling, development and immunoregulation". *Arthritis Res.* 2(1): 16-32). Además, son bastante comunes los síndromes con una presentación mixta de una enfermedad autoinmunitaria y de inmunodeficiencia (Candotti, F., L. Notarangelo, *et al.* (2002). "Molecular aspects of primary immunodeficiencies: lessons from cytokine and other signaling pathways". *J. Clin. Invest.* 109(10): 1261-9). Por lo tanto, los agentes terapéuticos se dirigen por lo general al aumento o la supresión de las vías inmunitarias e inflamatorias, como corresponda.

30 Las deficiencias en la expresión de los miembros de la familia JAK están asociadas con patologías. Los ratones JAK1^{-/-} son enanos al nacer, no se alimentan y mueren durante el período perinatal (Rodig, S. J., M. A. Meraz, *et al.* (1998). "Disruption of the JAK1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the JAKs in cytokine-induced biologic responses". *Cell* 93(3):373-83). Los embriones de ratones JAK2^{-/-} son anémicos y mueren alrededor del día 12,5 post-coito debido a la ausencia de eritropoyesis definitiva. Los fibroblastos deficientes en JAK2 no responden a IFN gamma, aunque las respuestas a IFN alfa/beta e IL-6 no se ven afectadas. JAK2 actúa en la transducción de señales de un grupo específico de receptores de citocinas necesarias en la eritropoyesis definitiva (Neubauer, H., A. Cumano, *et al.* (1998). *Cell* 93(3): 397-409; Parganas, E., D. Wang, *et al.* (1998). *Cell* 93(3): 385-95). JAK3 parece desempeñar un papel en el normal desarrollo y funcionamiento de los linfocitos B y T. Se ha descrito que las mutaciones de JAK3 son responsables de la inmunodeficiencia combinada grave (SCID) autosómica recesiva en los seres humanos (Candotti, F., S. A. Oakes, *et al.* (1997). "Structural and functional basis for JAK3-deficient severe combined immunodeficiency". *Blood* 90(10):3996-4003).

45 Se cree que la vía JAK/STAT, y en concreto los cuatro miembros de la familia JAK, desempeñan un papel en la patogénesis de la respuesta asmática, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la bronquitis y otras enfermedades inflamatorias relacionadas del tracto respiratorio inferior. Por ejemplo, las respuestas inmunitarias inadecuadas que caracterizan el asma son orquestadas por un subconjunto de linfocitos T CD4⁺ auxiliares denominados linfocitos T auxiliares 2 (Th2). La señalización a través del receptor de citocina IL-4 estimula JAK1 y JAK3 para que activen STAT6, y la señalización a través de IL-12 estimula la activación de JAK2 y TYK2 y la posterior fosforilación de STAT4. STAT4 y STAT6 controlan múltiples aspectos de la diferenciación de los linfocitos T CD4⁺ auxiliares (Pernis, A. B. y P. B. Rothman (2002). "JAK-STAT signaling in asthma". *J. Clin. Invest.* 109(10):1279-83). Además, se descubrió que los ratones deficientes en TYK2 presentaban una mayor inflamación alérgica de las vías respiratorias mediada por linfocitos Th2 (Seto, Y., H. Nakajima, *et al.* (2003). "Enhanced Th2 cell-mediated allergic inflammation in Tyk2-deficient mice". *J. Immunol* 170(2): 1077-83). Por otra parte, se han relacionado múltiples citocinas que señalizan a través de quinasas JAK con enfermedades o afecciones inflamatorias de las vías respiratorias superiores tales como las que afectan a la nariz y los senos paranasales (por ejemplo, rinitis, sinusitis) sean las reacciones alérgicas clásicas o no.

55 También se ha atribuido un papel a la vía JAK/STAT en las afecciones/enfermedades oculares inflamatorias, incluidas, pero no limitadas a, iritis, uveítis, escleritis, conjuntivitis, así como las respuestas alérgicas crónicas. Por lo tanto, la inhibición de las quinasas JAK puede tener un papel beneficioso en el tratamiento terapéutico de estas enfermedades.

60 La vía JAK/STAT también ha sido implicada en cánceres. Se ha informado sobre la activación de STAT3 en los cánceres de endometrio y cervical (C. L. Chen *et al.* (2007). *British Journal of Cancer* 96: 591-599). Además, los componentes de la vía JAK/STAT, en concreto JAK3, desempeñan un papel en los cánceres del sistema inmunitario. En la leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto (LLTA), los linfocitos T CD4⁺ adquieren un fenotipo transformado, un evento que se correlaciona con la adquisición de la fosforilación constitutiva de las JAK y las STAT. Además, se

demostró una asociación entre la activación de JAK3 y STAT-1, STAT-3 y STAT-5, y la progresión del ciclo celular mediante tinción con yoduro de propidio y la incorporación de bromodesoxiuridina en las células de cuatro pacientes LLTA ensayados. Estos resultados implican que la activación de JAK/STAT está asociada con la replicación de las células leucémicas y que puede considerarse que los enfoques terapéuticos dirigidos a la inhibición de JAK/STAT detienen el crecimiento neoplásico (Takemoto, S., J. C. Mulloy, *et al.* (1997). "Proliferation of adult T cell leukemia/lymphoma cells is associated with the constitutive activation of JAK/STAT proteins". *Proc Natl Acad Sci USA* 94(25):13897-902).

El bloqueo de la transducción de señales a nivel de las quinasas JAK es una promesa para el desarrollo de tratamientos contra cánceres humanos. Las citocinas de la familia de la interleucina 6 (IL-6), que activan el transductor de señales gp130, son los principales factores de crecimiento y de supervivencia para las células de mieloma múltiple (MM) humano. Se cree que la transducción de señales de gp130 implica a las vías de las proteínas quinasa activadas por mitógenos (MAPK), los efectores corriente abajo STAT3 y JAK1, JAK2 y Tyk2. En las líneas celulares de MM dependientes de IL-6 tratadas con el inhibidor de JAK2 tirfostina AG490, se inhibieron la actividad de la quinasa JAK2 y la fosforilación de ERK2 y STAT3. Además, se suprimió la proliferación celular y se indujo la apoptosis (De Vos, J., M. Jourdan, *et al.* (2000). "JAK2 tyrosine kinase inhibitor tyrphostin AG490 downregulates the mitogen-activated protein kinase (MAPK) and signal transducer and activator of transcription (STAT) pathways and induces apoptosis in myeloma cells". *Br. J. Haematol.* 109(4): 823-8). Sin embargo, en algunos casos, AG490 puede inducir la latencia de las células tumorales y, de hecho protegerlas entonces de la muerte.

La activación de JAK/STAT en los cánceres puede producirse por múltiples mecanismos, incluidos la estimulación de citocinas (por ejemplo, IL-6 o GM-CSF) o por una reducción de los supresores endógenos de la señalización de JAK tales como SOCS (supresor de la señalización de citocinas) o PIAS (inhibidor proteico de STAT activado) (Boudny, V. y Kovarik, J., *Neoplasia*. 49:349-355, 2002). Es importante destacar que la activación de la señalización de STAT, así como otras vías corriente abajo de las JAK (por ejemplo, Akt), se ha correlacionado con un mal pronóstico en muchos tipos de cáncer (Bowman, T., *et al.* *Oncogene* 19:2474-2488, 2000). Por otra parte, los niveles elevados de citocinas circulantes que señalizan a través de JAK/STAT pueden afectar negativamente a la salud del paciente, ya que se cree que desempeñan un papel causal en la caquexia y/o en la fatiga crónica. Como tal, la inhibición de JAK puede ser terapéutica para el tratamiento de pacientes con cáncer, por razones que van más allá de la potencial actividad antitumoral. El indicio de caquexia puede conseguir más respaldo mecanicista al comprender que el factor de saciedad leptina señala a través de JAK.

Se ha empleado con éxito la dirección de fármacos a Janus quinasa 3 (JAK3) para controlar el rechazo de aloinjerto y la enfermedad de injerto contra hospedador (EICH). Además de su implicación en la señalización de los receptores de citocinas, la JAK3 también está implicada en la vía de señalización de CD40 de los monocitos de sangre periférica. Durante la maduración inducida por CD40 de células dendríticas (CD) mieloides, se induce la actividad de JAK3, y se observan aumentos en la expresión de moléculas coestimuladoras, la producción de IL-12 y una potente capacidad estimuladora alogénica. Un inhibidor de JAK3 diseñado racionalmente, WHI-P-154, impedía estos efectos deteniendo las CD en un nivel inmaduro, lo que sugiere que las terapias inmunosupresoras dirigidas a las tirosina quinasas JAK3 también pueden influir en la función de las células mieloides (Saemann, M.D., C. Diakos, *et al.* (2003). "Prevention of CD40-triggered dendritic cell maturation and induction of T-cell hyporeactivity by targeting of Janus kinase 3". *Am. J. Transplant* 3(11): 1341-9). En el sistema de modelo de ratón, la JAK3 también ha demostrado ser una diana molecular importante para el tratamiento de la diabetes mellitus insulino dependiente (tipo 1) autoinmunitaria. El inhibidor de JAK3 diseñado racionalmente, Janex-1, presentó una potente actividad inmunomoduladora y retrasó la aparición de la diabetes en el modelo de ratón NOD de la diabetes tipo 1 autoinmunitaria (Cetkovic-Cvrlje, M., A.L. Dragt, *et al.* (2003). "Targeting JAK3 with JANEX-1 for prevention of autoimmune type 1 diabetes in NOD mice". *Clin. Immunol.* 106(3): 213-25).

Se ha sugerido que la inhibición de la tirosina quinasa JAK2 puede ser beneficiosa para pacientes con trastorno mieloproliferativo. (Levine, *et al.* *Cancer Cell*, vol. 7, 2005: 387-397). El trastorno mieloproliferativo (TMP) incluye la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE), la metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM), la leucemia mielógena crónica (LMC), la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), el síndrome hipereosinofílico (SHE) y la mastocitosis sistémica (MS). Aunque se cree que el trastorno mieloproliferativo (tal como PV, TE y MMM) es causado por una mutación somática adquirida de los progenitores hematopoyéticos, no se conoce la base genética de estas enfermedades. Sin embargo, se ha descrito que las células hematopoyéticas de la mayoría de los pacientes con PV y un número significativo de pacientes con TE y MMM poseen una mutación activadora somática recurrente en la tirosina quinasa JAK2. También se ha descrito que la inhibición de la quinasa JAK2V617F con un inhibidor de molécula pequeña conduce a la inhibición de la proliferación de las células hematopoyéticas, lo que sugiere que la tirosina quinasa JAK2 es una diana potencial para la inhibición farmacológica en pacientes con PV, TE y MMM.

También se prevé que la inhibición de las quinasas JAK tenga beneficios terapéuticos en pacientes que padecen trastornos inmunitarios cutáneos tales como la psoriasis y la sensibilización cutánea. En la psoriasis vulgar, la forma más común de psoriasis, se ha aceptado generalmente que los linfocitos T activados son importantes para el mantenimiento de la enfermedad y sus placas psoriásicas asociadas (Gottlieb, AB, *et al.* *Nat. Rev. Drug Disc.*, 4:19-34). Las placas psoriásicas contienen un infiltrado inmunitario significativo, incluidos leucocitos y monocitos, así

como múltiples capas epidérmicas con un aumento de la proliferación de queratinocitos. Aunque la activación inicial de los inmunocitos en la psoriasis se produce por un mecanismo mal definido, se cree que el mantenimiento depende de varias citocinas inflamatorias, además de diversas quimiocinas y factores de crecimiento (JCI, 113:1664-1675). Muchos de estos, incluidas las interleucinas 2, 4, 6, 7, 12, 15, 18 y 23, así como GM-CSF e IFN γ , señalizan a través de las Janus quinasas (JAK) (Adv. Pharmacol. 2000; 47:113-74). Como tal, el bloqueo de la transducción de señales a nivel de las quinasas JAK puede dar como resultado beneficios terapéuticos en pacientes que padecen psoriasis u otros trastornos inmunitarios cutáneos.

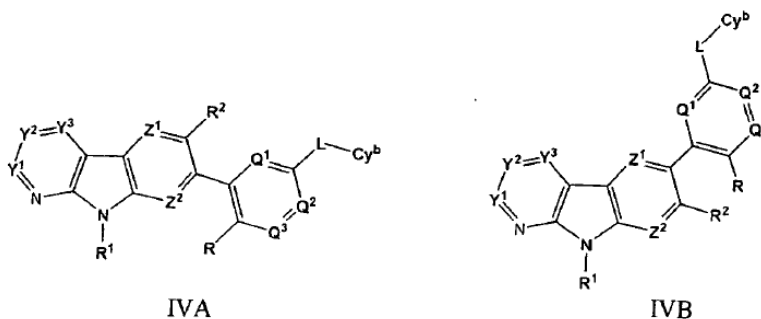
Se ha sabido que determinados agentes terapéuticos pueden provocar en algunos pacientes reacciones inmunitarias tales como la erupción cutánea o la diarrea. Por ejemplo, la administración de algunos de los nuevos agentes anticancerosos dirigidos tales como Iressa, Erbitux y Tarceva han producido en algunos pacientes erupción acneiforme. Otro ejemplo es que algunos agentes terapéuticos utilizados tópicamente producen irritación cutánea, erupción cutánea, dermatitis de contacto o sensibilización alérgica de contacto. Para algunos pacientes, estas reacciones inmunitarias pueden resultar molestas, pero para otros, reacciones inmunitarias tales como la erupción o la diarrea pueden dar como resultado la imposibilidad de continuar con el tratamiento. Aunque en la actualidad no se ha dilucidado por completo la fuerza impulsora detrás de estas reacciones inmunitarias, estas reacciones inmunitarias están probablemente relacionadas con el infiltrado inmunitario.

Los inhibidores de las Janus quinasas o de quinasas relacionadas son muy buscados y varias publicaciones describen clases eficaces de compuestos. Por ejemplo, en los documentos WO 99/65909, EE.UU. 2004/0198737, WO 2004/099204, WO 2004/099205 y WO 01/42246 se describen determinados inhibidores. En los documentos WO 2004/72063 y WO 99/62908 se describen pirroles sustituidos con heteroarilo y otros compuestos.

Por lo tanto, se necesitan continuamente agentes nuevos o mejorados que inhiban las quinasas, en parte para hacer frente a los mutantes resistentes. La terapia de combinación (utilizando agentes recientemente identificados), puede disminuir las probabilidades de desarrollar mutantes de quinasas resistentes a los fármacos y se necesitan nuevos agentes para tratar los mutantes de quinasas resistentes a los fármacos existentes (es decir, mutantes de ABL1 que son resistentes a Imatinib). Se necesitan continuamente agentes que inhiban las quinasas JAK, que actúen como agentes inmunosupresores para los trasplantes de órganos, así como agentes para la prevención y el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, el asma, la diabetes tipo I, la enfermedad intestinal inflamatoria, la enfermedad de Crohn, los trastornos tiroideos autoinmunitarios, la enfermedad de Alzheimer), de enfermedades que implican una respuesta hiperactiva inflamatoria (por ejemplo, el eccema), de alergias, del cáncer (por ejemplo, de próstata, leucemia, mieloma múltiple) y de algunas de las reacciones inmunitarias (por ejemplo, la erupción cutánea o la dermatitis de contacto o la diarrea) debidas a otros agentes terapéuticos, por mencionar algunos. Los compuestos, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento se refieren a estas necesidades y a otros fines.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula IVA o IVB:



o formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que los miembros constituyentes se definen en el presente documento.

La presente invención proporciona además composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula IVA o IVB, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente descripción proporciona además métodos para modular una actividad de JAK que comprende poner en contacto JAK con un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona además compuestos de la invención para su uso en métodos para tratar una enfermedad en un paciente, en los que la enfermedad está asociada con la actividad de JAK, que comprende

administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 La presente invención proporciona además el uso terapéutico de un compuesto de Fórmula IVA o IVB, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula IVA o IVB, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un fármaco para su uso terapéutico.

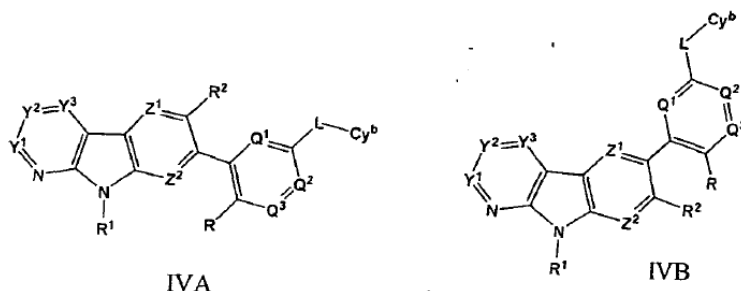
10 **DESCRIPCIÓN DETALLADA**

La presente invención proporciona, entre otros, compuestos que modulan la actividad de una o más JAK y que resultan útiles, por ejemplo, para el tratamiento de diversas enfermedades tales como las asociadas con la expresión o actividad de JAK. Los compuestos de la invención tienen la Fórmula I. IVA o IVB:

15

20

25



incluidas las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

30

R está seleccionado de entre H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}; en la que dicho alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

35

Q¹, Q² y Q³ están seleccionados independientemente de entre CR^Q y N;

40

R^Q está seleccionado independientemente de entre H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}; en la que dicho alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

45

50

Cy^b está seleccionado de entre arilo C₆₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NRⁱ)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NRⁱ)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}; en la que dicho alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NRⁱ)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NRⁱ)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

55

60

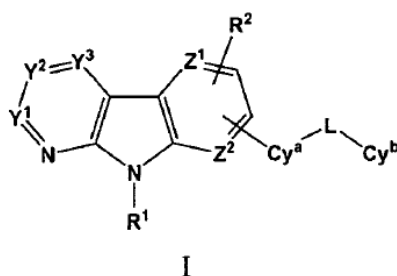
L es un resto divalente seleccionado de entre alquilenilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₆, (alquilenilo C₁₋₆)_p-(cicloalquilenilo C₃₋₁₀)-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-(heterocicloalquilenilo C₃₋₁₀)-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-(arilenilo C₆₋₁₀)-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-(heteroarilenilo C₃₋₁₀)-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-O-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-S-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-NR^{c3}-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-C(O)-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-OC(O)-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-C(O)NR^{c3}-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-OC(O)NR^{c3}-(alquilenilo C₁₋₆)_q, alquilo (alquilenilo C₁₋₆)_p-S(O)-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-S(O)₂-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-S(O)NR^{c3}-(alquilenilo

65

$C_{1-6}q$, (alquileo $C_{1-6}p$)- $S(O)_2NR^{c3}$ -(alquileo $C_{1-6}q$, (alquileo $C_{1-6}p$)- $NR^{c3}C(O)NR^{d3}$ -(alquileo $C_{1-6}q$,
 (alquileo $C_{1-6}p$)- $NR^{c3}S(O)NR^{d3}$ -(alquileo $C_{1-6}q$ y (alquileo $C_{1-6}p$)- $NR^{c3}S(O)_2NR^{d3}$ -(alquileo $C_{1-6}q$, en la que
 5 seleccionados independientemente de entre alquilo C_{1-4} , alqueniilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , hidroxialquilo C_{1-4} ,
 cianoalquilo C_{1-4} , arilo C_{6-20} , heteroarilo C_{1-20} , cicloalquilo, heterocicloalquilo C_{1-20} , halo, CN, NO_2 , SCN, OH,
 haloalquilo C_{1-4} , halosulfanilo, alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} y
 dialquilamino C_{2-8} ,
 en la que L está orientado en cualquier dirección con respecto a su fijación a Cy^b y el anillo que contiene Q^1 ,
 10 Q^2 y Q^3 ; Y^1 está seleccionado de entre CR^3 y N;
 Y^2 está seleccionado de entre CR^4 y N;
 Y^3 está seleccionado de entre CR^5 y N;
 siempre que al menos uno de entre Y^1 e Y^2 es distinto de N;
 Z^1 está seleccionado de entre CR^6 y N;
 15 Z^2 está seleccionado de entre CR^7 y N;
 R^1 está seleccionado de entre H, alquilo C_{1-6} y $C(O)$ alquilo C_{1-6} ;
 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 están seleccionados independientemente de entre H, halo, alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} ,
 alquinilo C_{2-6} , Cy^1 , haloalquilo C_{1-6} , halosulfanilo, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$,
 20 $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^i)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^i)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$,
 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, en la que
 dicho alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes
 seleccionados de entre CN, NO_2 , Cy^1 , Cy^1 -(alquilo C_{1-6})-, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$,
 $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^i)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}q=NR^i)NR^{c4}R^{d4}$,
 $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$,
 25 Cy , Cy^1 y Cy^2 están seleccionados independientemente de entre arilo C_{6-20} , heteroarilo C_{1-20} , cicloalquilo y
 heterocicloalquilo C_{1-20} , cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados
 independientemente de entre halo, alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , halosulfanilo,
 CN, NO_2 , N_3 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$,
 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^i)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^i)NR^{c5}R^{d5}$, $P(R^{f5})_2$, $P(OR^{e5})_2$,
 30 $P(O)R^{e5}R^{f5}$, $P(P)OR^{e5}OR^{f5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, en la que dicho
 alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} son cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes
 seleccionados independientemente de entre halo, haloalquilo C_{1-6} , halosulfanilo, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a5} , SR^{a5} ,
 $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$,
 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^i)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^i)NR^{c5}R^{d5}$, $P(R^{f5})_2$, $P(OR^{e5})_2$, $P(O)R^{e5}R^{f5}$, $P(O)OR^{e5}OR^{f5}$,
 35 $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$,
 R^{a1} , R^{a2} y R^{a4} están seleccionados independientemente de entre H, Cy^2 , -(alquilo C_{1-6})- Cy^2 , alquilo C_{1-6} ,
 haloalquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y $C(O)$ -hidrocarbilo C_{1-7} , en la que dicho alquilo C_{1-6} , alqueniilo
 C_{2-6} , hidrocarbilo C_{1-7} o alquinilo C_{2-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados
 independientemente de entre OH, alcoxi C_{1-6} , CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C_{1-6} ,
 40 haloalquilo C_{1-6} , halosulfanilo, arilo C_{6-20} , arilo C_{6-20} alquilo C_{1-20} , heteroarilo C_{1-20} , heteroarilo C_{1-10} alquilo
 C_{1-20} , cicloalquilo y heterocicloalquilo C_{1-20} ;
 R^{b1} , R^{b2} y R^{b4} están seleccionados independientemente de entre H, Cy^2 , -(alquilo C_{1-6})- Cy^2 alquilo C_{1-6} ,
 haloalquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , en la que dicho alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} está
 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi
 45 C_{1-6} , CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halosulfanilo, arilo C_{6-20} , arilo
 C_{6-20} alquilo C_{1-20} , heteroarilo C_{1-20} , heteroarilo C_{1-20} alquilo C_{1-20} , cicloalquilo y heterocicloalquilo C_{1-20} ;
 R^{c1} , R^{c2} y R^{c4} están seleccionados independientemente de entre H, Cy^2 , -(alquilo C_{1-6})- Cy^2 , alquilo C_{1-6} ,
 haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , en la que dicho alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} o
 alquinilo C_{2-6} , está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de
 50 entre OH, alcoxi C_{1-6} , CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halosulfanilo,
 arilo C_{6-20} , arilo C_{6-20} alquilo C_{1-20} , heteroarilo C_{1-20} , heteroarilo C_{1-20} alquilo C_{1-6} , cicloalquilo y
 heterocicloalquilo C_{1-20} ;
 R^{d1} , R^{d2} y R^{d4} están seleccionados independientemente de entre H, Cy^2 , -(alquilo C_{1-6})- Cy^2 , alquilo C_{1-6} ,
 haloalquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , en la que dicho alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} , está
 55 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi
 C_{1-6} , CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halosulfanilo, arilo C_{6-20} , arilo
 C_{6-20} alquilo C_{1-20} , heteroarilo C_{1-20} , heteroarilo C_{1-20} alquilo C_{1-20} , cicloalquilo y heterocicloalquilo C_{1-20} ; o,
 uno o más de R^{c1} y R^{d1} , R^{c2} y R^{d2} , y R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo de N al que están fijados, forman
 opcionalmente un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno
 60 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi
 C_{1-6} , CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halosulfanilo, arilo C_{6-20} , arilo
 C_{6-20} alquilo C_{1-6} , heteroarilo C_{1-20} , heteroarilo C_{1-20} alquilo C_{1-20} , cicloalquilo y heterocicloalquilo C_{1-20} ;
 R^{c3} y R^{d3} están seleccionados independientemente de entre H, Cy^2 , -(alquilo C_{1-6})- Cy^2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo
 C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , en la que dicho alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} está
 65 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi

C₁₋₆, CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo C₆₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀;
 R^{bs} es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, cicloalquilo, heteroarilo C₁₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, en la que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, cicloalquilo, heteroarilo C₁₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y haloalcoxi C₁₋₆;
 R^{bs} es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, cicloalquilo, heteroarilo C₁₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, en la que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, cicloalquilo, heteroarilo C₁₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;
 R^{cs} y R^{ds} están seleccionados independientemente de entre H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, cicloalquilo, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀, y heterocicloalquilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, en la que dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, cicloalquilo, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y haloalcoxi C₁₋₆;
 R^{cs} y R^{ds} junto con el átomo de N al que están fijados forman un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y haloalcoxi C₁₋₆;
 R^{es} es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, cicloalquilo, heteroarilo C₁₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀;
 R^{fs} es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, cicloalquilo, heteroarilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀;
 R¹ es H, CN, NO₂, C(O)NH₂ o alquilo C₁₋₆;
 p es 0 ó 1; y
 q es 0 ó 1.

En el presente documento también se describen compuestos de Fórmula I:



en la que:

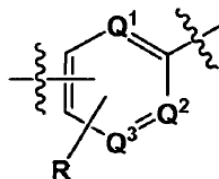
Cy^a está seleccionado de entre arileno, heteroarileno, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};
 en la que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};
 Cy^b está seleccionado de entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2},

- 5 $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^i)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^i)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; en la que dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , Cy, haloalquilo C_{1-6} , halosulfanilo, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^i)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^i)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;
- 10 L es un resto divalente seleccionado de entre alqueno C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , (alqueno C_{1-6})_p-(cicloalqueno C_{3-10})-(alqueno C_{1-6})_q, (alqueno C_{1-6})_p-(heterocicloalqueno C_{3-10})-(alqueno C_{1-6})_q, (alqueno C_{1-6})_p-(arileno C_{6-10})-(alqueno C_{1-6})_q, (alqueno C_{1-6})_p-(heteroarileno C_{3-10})-(alqueno C_{1-6})_q, (alqueno C_{1-6})-O-(alqueno C_{1-6})_q, (alqueno C_{1-6})_p-S-(alqueno C_{1-6})_q, (alqueno C_{1-6})_p- NR^{c3} -(alqueno C_{1-6})_q, (alqueno C_{1-6})_p-C(O)-(alqueno C_{1-6})_q, (alqueno C_{1-6})_p-OC(O)-(alqueno C_{1-6})_q, (alqueno C_{1-6})_p-C(O)NR^{c3}-(alqueno C_{1-6})_q, (alqueno C_{1-6})_p-OC(O)NR^{c3}-(alqueno C_{1-6})_q, (alqueno C_{1-6})_p-SO-(alqueno C_{1-6})_q, (alqueno C_{1-6})_p-SO₂-(alqueno C_{1-6})_q, (alqueno C_{1-6})_p-SONR^{c3}-(alqueno C_{1-6})_q, (alqueno C_{1-6})_p-SO₂NR^{c3}-(alqueno C_{1-6})_q, (alqueno C_{1-6})_p-NR^{c3}CONR^{d3}-(alqueno C_{1-6})_q, (alqueno C_{1-6})_p-NR^{c3}SONR^{d3}-(alqueno C_{1-6})_q y (alqueno C_{1-6})_p-NR^{c3}SO₂NR^{d3}-(alqueno C_{1-6})_q, en la que cada uno de los alqueno C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalqueno, arileno, heterocicloalqueno y heteroarileno es opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halo, CN, NO_2 , SCN, OH, haloalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} y dialquilamino C_{2-8} ; en la que L está orientado en cualquier dirección con respecto a su fijación a Cy^a y Cy^b ;
- 25 Y^1 está seleccionado de entre CR^3 y N;
- Y^2 está seleccionado de entre CR^4 y N;
- Y^3 está seleccionado de entre CR^5 y N;
- siempre que al menos uno de entre Y^1 e Y^2 sea distinto de N;
- Z^1 está seleccionado de entre CR^6 y N;
- Z^2 está seleccionado de entre CR^7 y N;
- 30 R^1 está seleccionado de entre H, alquilo C_{1-6} , C(O)alquilo C_{1-6} y C(O)arilo;
- R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 están seleccionados independientemente de entre H, halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , Cy^1 , haloalquilo C_{1-6} , halosulfanilo, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^i)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^i)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; en la que dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre CN, NO_2 , Cy^1 , Cy^1 -(alquilo C_{1-6})-, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^i)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^i)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;
- 35 Cy , Cy^1 y Cy^2 están seleccionados independientemente de arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , halosulfanilo, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^i)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^i)NR^{c5}R^{d5}$, $P(R^{f5})_2$, $P(OR^{e5})_2$, $P(O)R^{e5}R^{f5}$, $P(O)OR^{e5}OR^{f5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, en la que dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , y alquino C_{2-6} son cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, haloalquilo C_{1-6} , halosulfanilo, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^i)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^i)NR^{c5}R^{d5}$, $P(R^{f5})_2$, $P(OR^{e5})_2$, $P(O)R^{e5}R^{f5}$, $P(O)OR^{e5}OR^{f5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;
- 40 R^{a1} , R^{a2} y R^{a4} están seleccionados independientemente de entre H, Cy^2 , -(alquilo C_{1-6})- Cy^2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y C(O)-hidrocarbilo C_{1-7} , en la que dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , hidrocarbilo C_{1-7} o alquino C_{2-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi C_{1-6} , CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- 45 R^{b1} , R^{b2} y R^{b4} están seleccionados independientemente de entre H, Cy^2 , -(alquilo C_{1-6})- Cy^2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , en la que dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi C_{1-6} , CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- 50 R^{c1} , R^{c2} y R^{c4} están seleccionados independientemente de entre H, Cy^2 , -(alquilo C_{1-6})- Cy^2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , en la que dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} , está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi C_{1-6} , CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- 55 R^{d1} , R^{d2} y R^{d4} están seleccionados independientemente de entre H, Cy^2 , -(alquilo C_{1-6})- Cy^2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , en la que dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} , está

- opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi C₁₋₆, CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo; o,
- 5 uno o más de R^{c1} y R^{d1}, R^{c2} y R^{d2}, y R^{c4} y R^{d4} junto con el N átomo al que están fijados, forman opcionalmente un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi C₁₋₆, CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- 10 R^{c3} y R^{d3} están seleccionados independientemente de entre H, Cy², -(alquilo C₁₋₆)-Cy², alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, en la que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi C₁₋₆, CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- 15 R^{b5} es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en la que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y haloalcoxi C₁₋₆;
- 20 R^{b5} es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en la que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;
- 25 R^{c5} y R^{d5} están seleccionados independientemente de entre H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en la que dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;
- 30 R^{c5} y R^{d5} junto con el átomo de N al que están fijados forman un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y haloalcoxi C₁₋₆;
- 35 R^{b5} es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo;
- 40 R^{f5} es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; R^l es H, CN, NO₂, C(O)NH₂ o alquilo C₁₋₆;
- p es 0 ó 1 y
q es 0 ó 1.

- 45 En algunas formas de realización, cuando Cy^a es un anillo de piperazina, R² es distinto de halo.
En algunas formas de realización, Y¹ es N e Y² es CR⁴.
En algunas formas de realización, Y² es N e Y¹ es CR³.
En algunas formas de realización, Y² es N.
En algunas formas de realización, Y³ es N.
En algunas formas de realización, Y³ es CR⁵.
- 50 En algunas formas de realización, al menos uno de entre Y¹, Y² e Y³ es N.
En algunas formas de realización, Y¹ e Y³ son N.
En algunas formas de realización, tanto de Y² e Y³ son N.
En algunas formas de realización, Y¹ es CR³, Y² es CR⁴ e Y³ es CR⁵.
En algunas formas de realización, Z¹ es N.
- 55 En algunas formas de realización, Z¹ es CR⁶.
En algunas formas de realización, Z² es N.
En algunas formas de realización, Z² es CR⁷.
En algunas formas de realización, al menos uno de entre Z¹ y Z² es N.
En algunas formas de realización, Z¹ y Z² son N.
- 60 En algunas formas de realización, Z¹ es CR⁶ y Z² es CR⁷.
En algunas formas de realización, Cy^a es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^h)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^h)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)NR^{c1}R^{d1}; en la que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo

En algunas formas de realización, Cy^a es un anillo heteroarilo sustituido o arilo sustituido de acuerdo con la Fórmula IA:



IA

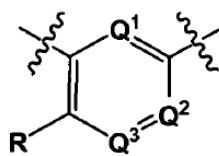
en la que:

R está seleccionado de entre H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}; en la que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

Q¹, Q² y Q³ están seleccionados independientemente de entre CR^Q y N;

R^Q está seleccionado independientemente de entre H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} o S(O)₂NR^{c1}R^{d1}; en la que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1} y el punto de fijación en el lado derecho del anillo de Fórmula IA está fijado a L.

En algunas formas de realización, Cy^a es un anillo heteroarilo sustituido o arilo sustituido de acuerdo con la Fórmula IB:



IB

en la que:

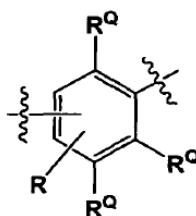
R está seleccionado de entre H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}; en la que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

Q¹, Q² y Q³ están seleccionados independientemente de entre CR^Q y N;

R^Q está seleccionado independientemente de entre H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}; en la que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN,

NO_2 , $\text{OR}^{\text{a}1}$, $\text{SR}^{\text{a}1}$, $\text{C(O)R}^{\text{b}1}$, $\text{C(O)NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$, $\text{C(O)OR}^{\text{a}1}$, $\text{OC(O)R}^{\text{b}1}$, $\text{OC(O)NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$, $\text{C(=NR}^{\text{i}})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$,
 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C(=NR}^{\text{i}})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$, $\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$, $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C(O)R}^{\text{b}1}$, $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C(O)OR}^{\text{a}1}$, $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C(O)NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$, $\text{NR}^{\text{c}1}\text{S(O)R}^{\text{b}1}$, $\text{NR}^{\text{c}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b}1}$,
 $\text{S(O)R}^{\text{b}1}$, $\text{S(O)NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b}1}$ y $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$; y
 el punto de fijación en el lado derecho del anillo de Fórmula IB está fijado a L.

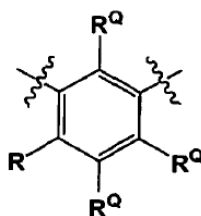
- 5 En algunas formas de realización, R está seleccionado de entre H, alquilo C₁₋₆, halo y OR^{a1}.
 En algunas formas de realización, R está seleccionado de entre alquilo C₁₋₆, halo y OR^{a1}.
 En algunas formas de realización, R está seleccionado de entre alquilo C₁₋₆ y OR^{a1}.
 En algunas formas de realización, R está seleccionado de entre alquilo C₁₋₆ y halo.
 10 En algunas formas de realización, Q¹ es N.
 En algunas formas de realización, Q¹ es CR^Q.
 En algunas formas de realización, Q² es N.
 En algunas formas de realización, Q² es CR^Q.
 En algunas formas de realización, Q³ es N.
 15 En algunas formas de realización, Q³ es CR^Q.
 En algunas formas de realización, al menos uno de entre Q¹, Q² y Q³ es N.
 En algunas formas de realización, al menos dos de entre Q¹, Q² y Q³ es N.
 En algunas formas de realización, Q¹, Q² y Q³ son N.
 En algunas formas de realización, Q¹, Q² y Q³ son CR^Q.
 20 En algunas formas de realización, R^Q está seleccionado independientemente de entre H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^{a1}, halosulfanilo, Cy, NR^{c1}R^{d1}, C(O)R^{b1} y C(O)NR^{c1}R^{d1}.
 En algunas formas de realización, Cy^a es un anillo heteroarilo sustituido o arilo sustituido de acuerdo con la Fórmula IC:



IC;

y el punto de fijación en el lado derecho del anillo de Fórmula IC está fijado a L.

En algunas formas de realización, Cy^a es un anillo heteroarilo sustituido o arilo sustituido de acuerdo con la Fórmula ID:



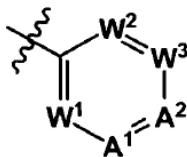
ID;

y el punto de fijación en el lado derecho del anillo de Fórmula ID está fijado a L.

- 55 En algunas formas de realización, Cy^b es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2},
 C(=NRⁱ)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NRⁱ)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2},
 NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, en la que dicho alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ o alquinilo
 60 C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2},
 OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NRⁱ)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NRⁱ)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2},
 NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, S(O)R^{b2},
 65 S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

En algunas formas de realización, Cy^b es un anillo heteroarilo sustituido o arilo sustituido de acuerdo con la Fórmula IE:

5



10

IE

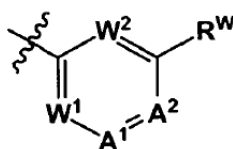
15 en la que:

W¹, W² y W³ están seleccionados independientemente de entre CR^W y N;
 A¹ y A² están seleccionados independientemente de entre CR^W y N; o el grupo, A¹=A², es S, O o NH; y
 cada R^W está seleccionado independientemente de entre H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆,
 20 Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2R^{d2}}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2},
 OC(O)NR^{c2R^{d2}}, C(=NRⁱ)NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2}C(=NRⁱ)NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2},
 NR^{c2}C(O)NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2R^{d2}}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2R^{d2}}; en la que
 25 dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes
 seleccionados de entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN,
 NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2R^{d2}}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2R^{d2}}, C(=NRⁱ)NR^{c2R^{d2}},
 NR^{c2}C(=NRⁱ)NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2},
 NR^{c2}C(O)NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2R^{d2}}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2R^{d2}};
 siempre que, cuando A¹ y A² están seleccionados independientemente de entre CR^W y N; entonces al menos
 30 tres de W¹, W², W³, A¹ y A² sean CR^W.

30

En algunas formas de realización, Cy^b es un anillo heteroarilo sustituido o arilo sustituido de acuerdo con la Fórmula IF:

35



40

IF

45 en la que:

W¹ y W² están seleccionados independientemente de entre CR^W y N;
 A¹ y A² están seleccionados independientemente de entre CR^W y N; o
 el grupo, A¹=A², es S, O o NH; y
 cada R^W está seleccionado independientemente de entre H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆,
 50 Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2R^{d2}}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2},
 OC(O)NR^{c2R^{d2}}, C(=NRⁱ)NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2}C(=NRⁱ)NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2},
 NR^{c2}C(O)NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2R^{d2}}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2R^{d2}}; en la que
 55 dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes
 seleccionados de entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN,
 NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2R^{d2}}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2R^{d2}}, C(=NRⁱ)NR^{c2R^{d2}},
 NR^{c2}C(=NRⁱ)NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2},
 NR^{c2}C(O)NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2R^{d2}}, S(O)₂R^{b2} o S(O)₂NR^{c2R^{d2}}.

60

En algunas formas de realización, Q¹ es CR^Q.
 En algunas formas de realización, W¹ es N.
 En algunas formas de realización, W¹ es CR^W.
 En algunas formas de realización, W² es N.
 En algunas formas de realización, W² es CR^W.
 En algunas formas de realización, al menos uno de entre W¹ y W² es N.
 65 En algunas formas de realización, W¹ y W² son N.
 En algunas formas de realización, W¹ y W² son CR^W.

En algunas formas de realización, A^1 es N.

En algunas formas de realización, A^1 es CR^W .

En algunas formas de realización, A^2 es N.

En algunas formas de realización, A^2 es CR^W .

5 En algunas formas de realización, al menos uno de entre W^1 y W^2 es N.

En algunas formas de realización, W^1 y W^2 son N.

En algunas formas de realización, W^1 y W^2 son CR^W .

En algunas formas de realización, el grupo $A^1=A^2$ es S.

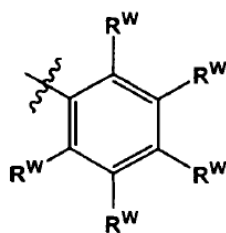
10 En algunas formas de realización, el grupo $A^1=A^2$ es O.

En algunas formas de realización, el grupo $A^1=A^2$ es NH.

En algunas formas de realización, R^W está seleccionado independientemente de entre H, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , OR^{a1} , halosulfanilo, Cy, $NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)R^{b1}$ y $C(O)NR^{c1}R^{d1}$.

En algunas formas de realización, Cy^b es un anillo heteroarilo sustituido o arilo sustituido de acuerdo con la Fórmula IG:

15



20

25

IG.

En algunas formas de realización, L es un resto divalente seleccionado de entre alquileno C_{1-6} , (alquileno C_{1-6}) $_p$ -O-(alquileno C_{1-6}) $_q$, (alquileno C_{1-6}) $_p$ -S-(alquileno C_{1-6}) $_q$, (alquileno C_{1-6}) $_p$ -NR^{c3}-(alquileno C_{1-6}) $_q$, (alquileno C_{1-6}) $_p$ -C(O)-(alquileno C_{1-6}) $_q$, (alquileno C_{1-6}) $_p$ -OC(O)-(alquileno C_{1-6}) $_q$, (alquileno C_{1-6}) $_p$ -C(O)NR^{c3}-(alquileno C_{1-6}) $_q$, (alquileno C_{1-6}) $_p$ -OC(O)NR^{c3}-(alquileno C_{1-6}) $_q$, (alquileno C_{1-6}) $_p$ -SO-(alquileno C_{1-6}) $_q$, (alquileno C_{1-6}) $_p$ -SO₂-(alquileno C_{1-6}) $_q$, (alquileno C_{1-6}) $_p$ -SONR^{c3}-(alquileno C_{1-6}) $_q$, (alquileno C_{1-6}) $_p$ -SO₂NR^{c3}-(alquileno C_{1-6}) $_q$, (alquileno C_{1-6}) $_p$ -NR^{c3}CONR^{d3}-(alquileno C_{1-6}) $_q$, (alquileno C_{1-6}) $_p$ -NR^{c3}SONR^{d3}-(alquileno C_{1-6}) $_q$ y (alquileno C_{1-6}) $_p$ -NR^{c3}SO₂NR^{d3}-(alquileno C_{1-6}) $_q$, en la que el alquileno C_{1-6} es opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halo, CN, NO₂, SCN, OH, haloalquilo C_{1-4} , halosulfanilo, alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} y dialquilamino C_{2-8} .

30

35

En algunas formas de realización, L es un resto divalente seleccionado de entre (alquileno C_{1-6}) $_p$ -C(O)NR^{c3}-(alquileno C_{1-6}) $_q$ y (alquileno C_{1-6}) $_p$ -NR^{c3}CONR^{d3}-(alquileno C_{1-6}) $_q$, en la que el alquileno C_{1-6} es opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halo, CN, NO₂, SCN, OH, haloalquilo C_{1-4} , halosulfanilo, alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} y dialquilamino C_{2-8} .

40

45

En algunas formas de realización, L es un resto divalente seleccionado de entre (alquileno C_{1-6}) $_p$ -C(O)NR^{c3}-(alquileno C_{1-6}) $_q$ y (alquileno C_{1-6}) $_p$ NR^{c3}CONR^{d3}-(alquileno C_{1-6}) $_q$.

50

En algunas formas de realización, L es un resto divalente seleccionado de entre C(O)NH, C(O)NH-(alquileno C_{1-6}) y NHCONH.

En algunas formas de realización, L es C(O)NH.

En algunas formas de realización, L es C(O)NH-(alquileno C_{1-6}).

En algunas formas de realización, L es NHCONH.

En algunas formas de realización, L es alquileno C_{1-6} .

55

En algunas formas de realización, L es (alquileno C_{1-6}) $_p$ -(cicloalquileno C_{3-10})-(alquileno C_{1-6}) $_q$.

En algunas formas de realización, L es (alquileno C_{1-6}) $_p$ -(heterocicloalquileno C_{3-10})-(alquileno C_{1-6}) $_q$.

En algunas formas de realización, L es (alquileno C_{1-6}) $_p$ -(arileno C_{6-10})-(alquileno C_{1-6}) $_q$.

En algunas formas de realización, L es (alquileno C_{1-6}) $_p$ -(heteroarileno C_{3-10})-(alquileno C_{1-6}) $_q$.

En algunas formas de realización, L es (alquileno C_{1-6}) $_p$ -O-(alquileno C_{1-6}) $_q$.

60

En algunas formas de realización, L es (alquileno C_{1-6}) $_p$ -S-(alquileno C_{1-6}) $_q$.

En algunas formas de realización, L es (alquileno C_{1-6}) $_p$ -NR^{c3}-(alquileno C_{1-6}) $_q$.

En algunas formas de realización, L es (alquileno C_{1-6}) $_p$ -C(O)-(alquileno C_{1-6}) $_q$.

En algunas formas de realización, L es (alquileno C_{1-6}) $_p$ -OC(O)-(alquileno C_{1-6}) $_q$.

En algunas formas de realización, L es (alquileno C_{1-6}) $_p$ -C(O)NR^{c3}-(alquileno C_{1-6}) $_q$.

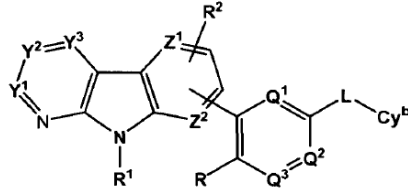
65

En algunas formas de realización, L es (alquileno C_{1-6}) $_p$ -OC(O)NR^{c3}-(alquileno C_{1-6}) $_q$.

En algunas formas de realización, L es (alquileno C_{1-6}) $_p$ -SO-(alquileno C_{1-6}) $_q$.

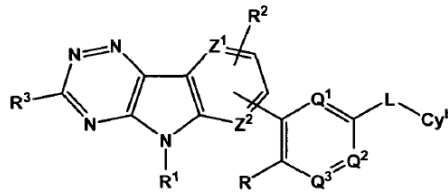
- En algunas formas de realización, L es (alquileo C₁₋₆)_p-SO₂-(alquileo C₁₋₆)_q.
 En algunas formas de realización, L es (alquileo C₁₋₆)_p-SONR^{c3}-(alquileo C₁₋₆)_q.
 En algunas formas de realización, L es (alquileo C₁₋₆)_p-SO₂NR^{c3}-(alquileo C₁₋₆)_q.
 En algunas formas de realización, L es (alquileo C₁₋₆)_p-NR^{c3}CONR^{d3}-(alquileo C₁₋₆)_q.
 En algunas formas de realización, L es (alquileo C₁₋₆)_p-NR^{c3}SONR^{d3}-(alquileo C₁₋₆)_q.
 En algunas formas de realización, L es (alquileo C₁₋₆)_p-NR^{c3}SO₂NR^{d3}-(alquileo C₁₋₆)_q.
- 5
- En algunas formas de realización, cada uno de los alquileo C₁₋₆, cicloalquileo, arileno, heterocicloalquileo y heteroarileno de las formas de realización anteriores de L es opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halo, CN, NO₂, SCN, OH, haloalquilo C₁₋₄, halosulfanilo, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ y dialquilamino C₂₋₈.
- 10
- En algunas formas de realización, p es 0.
 En algunas formas de realización p es 1.
 En algunas formas de realización, q es 0.
 En algunas formas de realización, q es 1.
 En algunas formas de realización, p y q son ambos 0.
 En algunas formas de realización, p y q son ambos 1.
- 15
- En algunas formas de realización, L es 0.
 En algunas formas de realización, L es NR^{c3}CONR^{d3}.
 En algunas formas de realización, L es NR^{c3}SO₂NR^{d3}.
- 20
- En algunas formas de realización, p es 0.
 En algunas formas de realización p es 1.
 En algunas formas de realización, q es 0.
 En algunas formas de realización, q es 1.
 En algunas formas de realización, p y q son ambos 0.
 En algunas formas de realización, p y q son ambos 1.
- 25
- En algunas formas de realización, R¹ está seleccionado de entre H, alquilo C₁₋₆ o C(O)alquilo C₁₋₆.
 En algunas formas de realización, R¹ es H.
 En algunas formas de realización, R¹ es alquilo C₁₋₆.
 En algunas formas de realización, R¹ es C(O)alquilo C₁₋₆.
- 30
- En algunas formas de realización, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ están seleccionados independientemente de entre H, halo, alquilo C₁₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, S(O)R^{b4}, S(O)₂R^{b4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, en la que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre CN, NO₂, Cy, Cy-(alquilo C₁₋₆)-, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NRⁱ)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NRⁱ)NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}.
- 35
- En algunas formas de realización, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ están seleccionados independientemente de entre H, halo, alquilo C₁₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, S(O)R^{b4}, S(O)₂R^{b4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}; en la que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre CN, NO₂, Cy, Cy-(alquilo C₁₋₆)-, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NRⁱ)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NRⁱ)NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}.
- 40
- En algunas formas de realización, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ están seleccionados independientemente de entre H, halo, alquilo C₁₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, S(O)R^{b4}, S(O)₂R^{b4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}; en la que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre CN, NO₂, Cy, Cy-(alquilo C₁₋₆)-, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NRⁱ)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NRⁱ)NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}.
- 45
- En algunas formas de realización, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ están seleccionados independientemente de entre H, halo, alquilo C₁₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, S(O)R^{b4}, S(O)₂R^{b4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}; en la que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre CN, NO₂, Cy, Cy-(alquilo C₁₋₆)-, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NRⁱ)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NRⁱ)NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}.
- 50
- En algunas formas de realización, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ están seleccionados independientemente de entre H, halo, alquilo C₁₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, O-alquilo C₁₋₆, S-alquilo C₁₋₆, C(O)alquilo C₁₋₆, NH₂, NR^{c4}C(O)alquilo C₁₋₆, NR^{c4}S(O)₂alquilo C₁₋₆, S(O)₂alquilo C₁₋₆; en la que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre CN, NO₂, Cy, Cy-(alquilo C₁₋₆)-, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NRⁱ)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NRⁱ)NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}.
- 55
- En algunas formas de realización, al menos uno de entre R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es H.
 En algunas formas de realización, al menos dos de entre R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es H.
 En algunas formas de realización, al menos tres de entre R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es H.
 En algunas formas de realización, al menos cuatro de entre R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es H.
- 60
- En algunas formas de realización, al menos uno de entre R¹ y R² es H.
 En algunas formas de realización, R¹ y R² son ambos H.
- 65

En algunas formas de realización, R^i es H.
 En algunas formas de realización, R^i es CN.
 En algunas formas de realización, R^i es C(O)NH₂.
 En algunas formas de realización, R^i es alquilo C₁₋₆.
 En algunas formas de realización, R^i es H o alquilo C₁₋₆.
 En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula II:



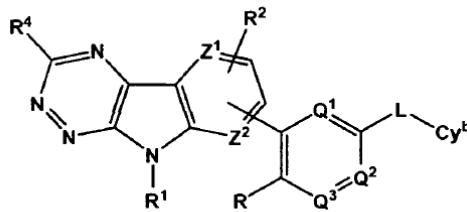
II.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula IIA:



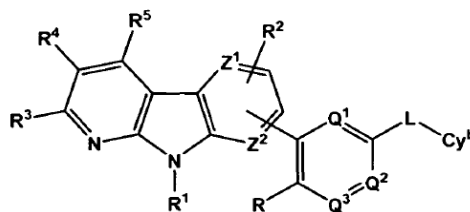
IIA.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula IIB:



IIB.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula IIC:

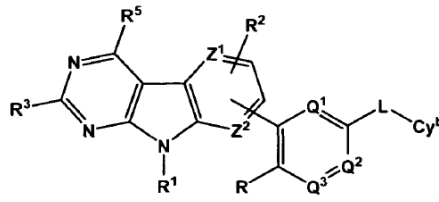


IIC.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula IID:

5

10



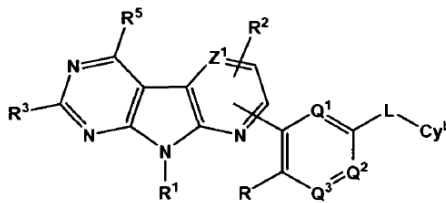
IID.

15

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula IIE:

20

25



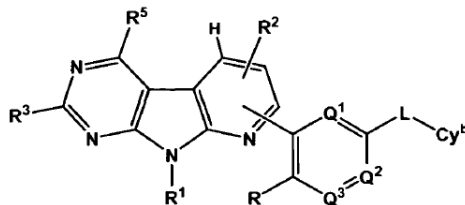
IIE.

30

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula IIF:

35

40



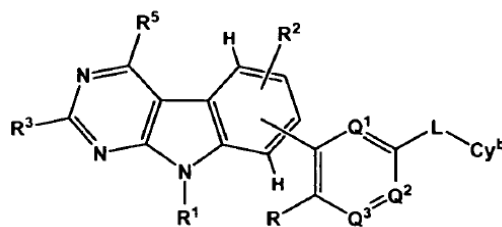
IIF.

45

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula IIG:

50

55



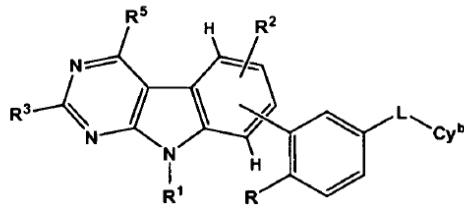
IIG.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula IIH:

60

65

5

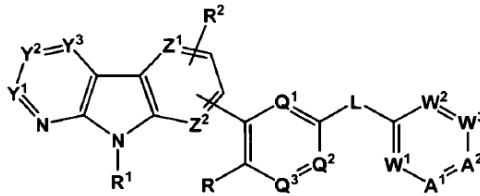


10

IIIH.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula III:

15



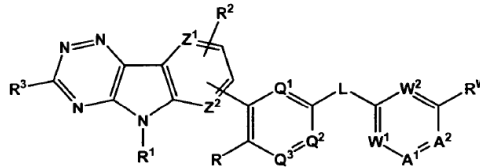
20

III.

25

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula IIIA:

30

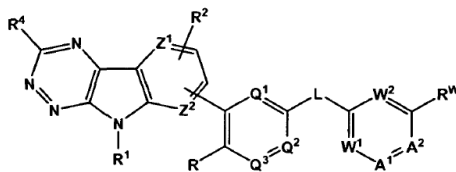


35

IIIA.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula IIIB:

40



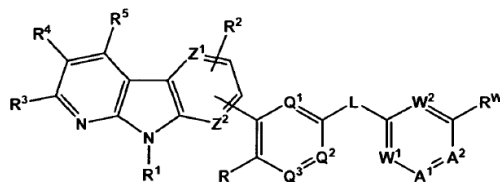
45

IIIB.

50

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula IIIC:

55



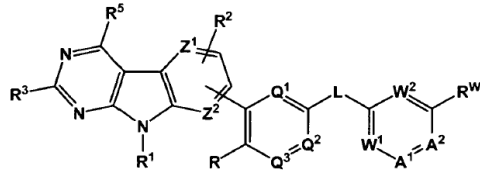
60

IIIC.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula IIID:

65

5

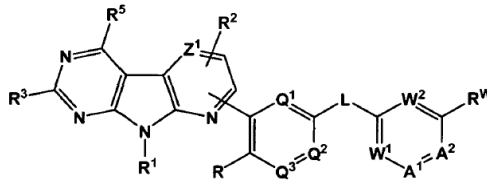


III D.

10

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula III E:

15

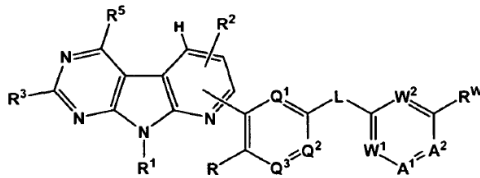


III E.

20

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula III F:

25



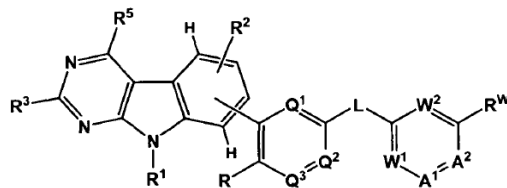
III F.

30

35

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula III G:

40



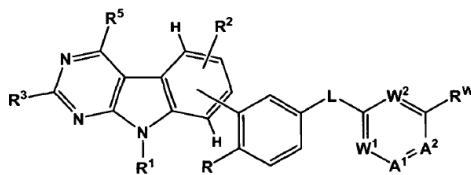
III G.

45

50

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula III H:

55



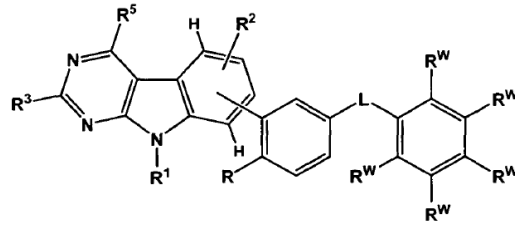
III H.

60

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula III J:

65

5

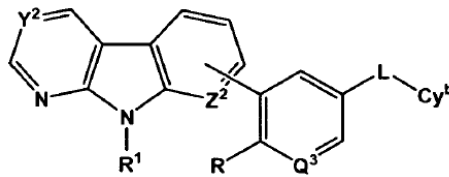


10

IIIJ.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula IIIK:

15



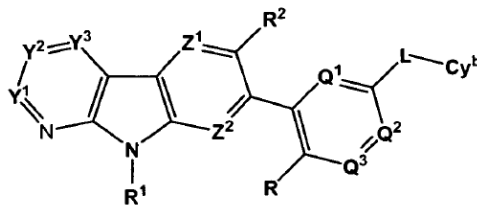
20

25

III K.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene fórmula IVA o IVB:

30



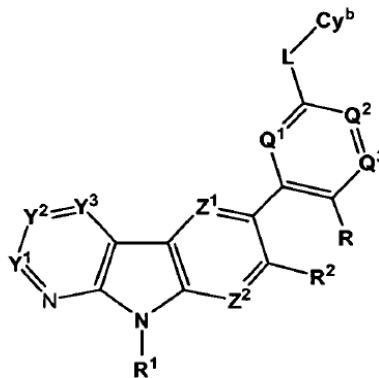
35

40

IVA

45

50



55

IVB.

60

En diversos lugares de la presente memoria descriptiva, los sustituyentes de los compuestos de la invención se describen en grupos o en rangos. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos y rangos. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" está destinado específicamente a describir individualmente metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆.

65

Se entenderá además que determinadas características de la invención, que se describen para mayor claridad en el contexto de formas de realización separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una sola forma de realización. A la inversa, diversas características de la invención que se describen, por razones de brevedad, en el contexto de una sola forma de realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

En diversos lugares de la presente memoria descriptiva, se describen sustituyentes de enlace. Se pretende específicamente que cada sustituyente de enlace incluya las formas antepuesta y pospuesta del sustituyente de enlace. Por ejemplo, $-NR(CR'R'')_n-$ incluye $-NR(CR'R'')_n-$ y $-(CR'R'')_nNR-$. Cuando la estructura necesite claramente un grupo de unión, se entiende que las variables Markush enumeradas para ese grupo son grupos de unión. Por ejemplo, si la estructura necesita un grupo de unión y la definición de grupo Markush para esa variable enumera "alquilo" o "arilo", entonces se entiende que el "alquilo" o "arilo" representa un grupo alquileo o arileno de unión, respectivamente.

La expresión "de n-miembros", en la que n es un número entero, describe por lo general el número de átomos en el anillo en un resto en el que el número de átomos en el anillo es n. Por ejemplo, el piperidinilo es un ejemplo de anillo heterocicloalquilo de 6 miembros y el 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de grupo cicloalquilo de 10 miembros.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que es de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo) y similares. Un grupo alquilo puede contener de 1 a aproximadamente 20, de 2 a aproximadamente 20, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a aproximadamente 8, de 1 a aproximadamente 6, de 1 a aproximadamente 4 o de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono. Un grupo alquilo de unión se denomina en el presente documento "alquileo".

Tal como se utiliza en el presente documento, "alqueno" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, ciclohexenilo, y similares. Un grupo alqueno de unión se denomina en el presente documento "alqueno".

Tal como se utiliza en el presente documento, "alquino" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Ejemplos de grupos alquino incluyen etinilo, propinilo, y similares. Un grupo alquino de unión se denomina en el presente documento "alquino".

Tal como se utiliza en el presente documento, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 , y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, "halosulfanilo" se refiere a un grupo azufre que tienen uno o más sustituyentes halógeno. Los ejemplos de grupos halosulfanilo incluyen grupos pentahalosulfanilo tales como SF_5 .

Tal como se utiliza en el presente documento, "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, con 2, 3 ó 4 anillos condensados) tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, indano, indeno y similares. En algunas formas de realización, los grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono. Un grupo arilo de unión se denomina en el presente documento "arileno".

Tal como se utiliza en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburos cíclicos no aromáticos incluyendo alquilo, alqueno y alquino ciclados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir grupos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, con 2, 3 ó 4 anillos condensados) y espirociclos. Los átomos de carbono que forman el anillo de un grupo cicloalquilo pueden ser opcionalmente sustituidos por oxo o sulfido. Los grupos cicloalquilo también incluyen cicloalquilidenos. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo, y similares. También se incluyen en la definición de cicloalquilo los restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, con un enlace en común con) al anillo de cicloalquilo, por ejemplo, los derivados benzo o tienilo de ciclopentano, ciclohexano, y similares. Un grupo cicloalquilo que contiene un anillo aromático condensado puede estar fijado a través de cualquier átomo en el anillo, incluido un átomo en el anillo del anillo aromático condensado. Un grupo cicloalquilo de unión se denomina en el presente documento "cicloalquileo".

Tal como se utiliza en el presente documento, "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático que tiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, con 2, 3 ó 4 anillos condensados). Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo,

- indolinilo, y similares. En algunas formas de realización, cualquier N en el anillo en un resto heteroarilo puede ser sustituido por oxo. En algunas formas de realización, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en otras formas de realización de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo heteroarilo contiene de 3 a aproximadamente 14, de 4 a aproximadamente 14, de 3 a aproximadamente 7, o de 5 a 6 átomos en el anillo. En algunas formas de realización, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3, o de 1 a 2 heteroátomos. Un grupo heteroarilo de unión se denomina en el presente documento "heteroarileno".
- Tal como se utiliza en el presente documento, "heterocicloalquilo" se refiere a heterociclos no aromáticos que tienen uno o más heteroátomos en el anillo, tales como un O, N o S. Los grupos heterocicloalquilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, con 2, 3 ó 4 anillos condensados), así como espirociclos. Los ejemplos de grupos "heterocicloalquilo" incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, y similares. Los átomos de carbono y heteroátomos en el anillo de un grupo heterocicloalquilo pueden ser opcionalmente sustituidos por oxo o sulfido. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo los restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo ftalimidilo, naftalimidilo y derivados benzo de heterociclos. El grupo heterocicloalquilo puede fijarse a través de un átomo de carbono en el anillo o un heteroátomo en el anillo. El grupo heterocicloalquilo que contiene un anillo aromático condensado puede fijarse a través de cualquier átomo en el anillo incluido un átomo en el anillo del anillo aromático condensado. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en otras formas de realización de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a aproximadamente 14, de 4 a aproximadamente 14, de 3 a aproximadamente 7, o de 5 a 6 átomos en el anillo. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3, o de 1 a 2 heteroátomos. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 3 dobles o triples enlaces. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 2 dobles o triples enlaces. Un grupo heterocicloalquilo de unión se denomina en el presente documento "heterocicloalquileno".
- Tal como se utiliza en el presente documento, "hidrocarbilo" se refiere a cualquier resto que comprende sólo átomos de hidrógeno y de carbono. Los ejemplos de grupos "hidrocarbilo" incluyen grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo y arilalquenilo.
- Tal como se utiliza en el presente documento, "halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.
- Tal como se utiliza en el presente documento, "arilalquilo" se refiere a alquilo sustituido por arilo y "cicloalquilalquilo" se refiere a alquilo sustituido por cicloalquilo. Un ejemplo de grupo arilalquilo es bencilo.
- Tal como se utiliza en el presente documento, "heteroarilalquilo" se refiere a alquilo sustituido por heteroarilo y "heterocicloalquilalquilo" se refiere a alquilo sustituido por heterocicloalquilo.
- Tal como se utiliza en el presente documento, "amino" se refiere a NH₂.
- Tal como se utiliza en el presente documento, "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido por un grupo alquilo.
- Tal como se utiliza en el presente documento, "dialquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido por dos grupos alquilo.
- Tal como se utiliza en el presente documento, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi, isopropoxi), t-butoxi, y similares.
- Tal como se utiliza en el presente documento, "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-(haloalquilo).
- Tal como se utiliza en el presente documento, "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por hidroxilo.
- Tal como se utiliza en el presente documento, "cianoalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por ciano. Por lo general, el carbono del grupo ciano no se cuenta si al término le precede un recuento de carbonos. Por ejemplo, en el presente documento se considera que el cianometilo es un grupo cianoalquilo C₁.
- Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, con uno o más estereocentros). Se contemplados todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, a menos que se indique lo contrario. Pueden aislarse compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente, en formas racémicas u ópticamente activas. En la técnica se conocen métodos sobre cómo preparar las formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos, tales como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. En los compuestos descritos en el presente

documento también pueden estar presentes muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces N=C, y similares, y en la presente invención se contemplan todos estos isómeros estables. Isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isómeras separadas.

5 Puede llevarse a cabo la resolución de mezclas racémicas de compuestos mediante cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye la recristalización fraccionada utilizando un ácido de resolución quirál, que es un ácido orgánico que forma sales, ópticamente activo. Son agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada, por ejemplo, los ácidos ópticamente activos, tales como la formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos, tales como el ácido β -canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoisómeramente puras de α -metilbencilamina (por ejemplo, las formas S y R o formas diastereoisómeramente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano, y similares.

15 También puede llevarse a cabo la resolución de mezclas racémicas por elución en una columna rellena con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Un experto en la materia puede determinar la composición adecuada del disolvente de elución.

20 Los compuestos de la invención también incluyen formas tautómeras. Las formas tautómeras son el resultado del intercambio de un enlace sencillo con un doble enlace adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautómeras incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isómeros que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Los tautómeros prototrópicos de ejemplo incluyen pares cetona-enol, pares amida-ácido imídico, pares lactama-lactima, pares amida-ácido imídico, pares enamina-imina, y formas anulares, en los que un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H- 1,2,4-triazol, 1H- y 2H- isoindol, y 1H- y 2H- pirazol. Las formas tautómeras pueden estar en equilibrio o estéricamente bloqueadas en una forma mediante una sustitución apropiada.

25 Los compuestos de la invención incluyen además hidratos y solvatos, así como las formas anhidras y no solvatadas.

30 El término "compuesto", tal como se utiliza en el presente documento, pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas.

35 Todos los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden encontrarse junto con otras sustancias tales como agua y disolventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o pueden estar aisladas.

40 Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

45 En algunas formas de realización, los compuestos de la invención, y sales de los mismos, están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto está al menos parcialmente o sustancialmente separado del entorno en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en el compuesto de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente un 50%, al menos aproximadamente un 60%, al menos aproximadamente un 70%, al menos aproximadamente un 80%, al menos aproximadamente un 90%, al menos aproximadamente un 95%, al menos aproximadamente un 97% o al menos aproximadamente un 99% en peso del compuesto de la invención, o una sal del mismo. Los métodos para aislar compuestos y sus sales son rutinarios en la técnica.

50 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

55 La expresión "temperatura ambiente", tal como se utiliza en el presente documento, se entiende en la técnica y se refieren generalmente a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la sala en la que se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

60 La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. Tal como se utiliza en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto precursor se modifica convirtiendo un resto de ácido o base existente a su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales minerales o de ácidos orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto precursor formadas, por ejemplo, a partir de

65

ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido o base apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, resultan preferentes medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo (ACN). Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

La presente descripción también incluye profármacos de los compuestos descritos en el presente documento. Tal como se utiliza en el presente documento, "profármacos" se refiere a cualquier vehículo unido covalentemente que libera el fármaco precursor activo al administrarse a un sujeto mamífero. Los profármacos pueden prepararse modificando los grupos funcionales presentes en los compuestos de tal forma que las modificaciones se escindan, ya sea en la manipulación rutinaria o *in vivo*, para dar los compuestos precursores. Los profármacos incluyen compuestos en los que los grupos hidroxilo, amino, sulfhidrilo o carboxilo están unidos a cualquier grupo que, al administrarse a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo o carboxilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, acetato, formiato y derivados benzoato de grupos funcionales alcohol y amina en los compuestos de la invención. La preparación y el uso de los profármacos se analizan en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 de A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos incorporados en el presente documento por referencia en su totalidad.

Síntesis

Los compuestos de la invención, incluidas las sales de los mismos, pueden prepararse utilizando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de las numerosas vías de síntesis posibles.

Las reacciones para la preparación de compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que un experto en la técnica de la síntesis orgánica puede seleccionar fácilmente. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reaccionante), los productos intermedios o los productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden oscilar entre la temperatura de congelación del disolvente y la temperatura de ebullición del disolvente. Una determinada reacción puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción concreta, el experto en la materia puede seleccionar los disolventes adecuados para una etapa de reacción concreta.

La preparación de los compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. Un experto en la materia puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección, y la selección de los grupos protectores apropiados. La química de los grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª. Ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Las reacciones pueden monitorizarse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto puede monitorizarse mediante medios espectroscópicos, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible) o espectrometría de masas, o mediante cromatografía, tal como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y cromatografía en capa fina.

Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con numerosas vías de preparación conocidas en la literatura. En los Esquemas que se presentan más adelante se proporcionan ejemplos de métodos de síntesis para la preparación de los compuestos de la invención.

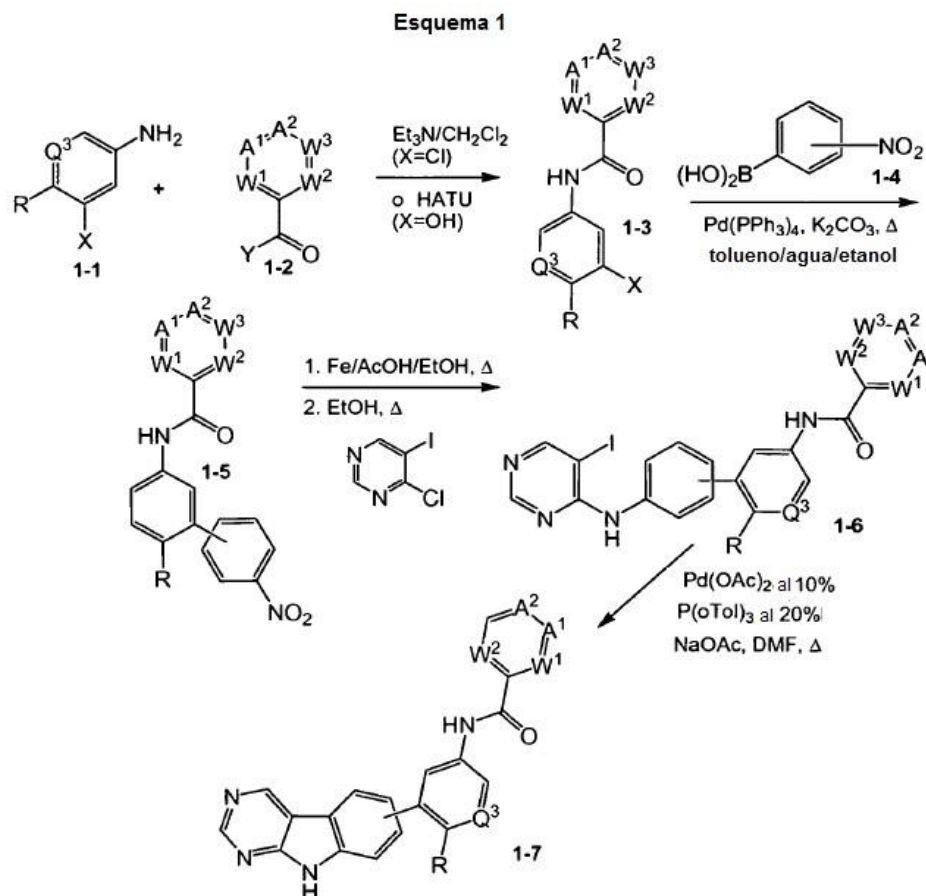
Pueden sintetizarse determinados compuestos de la invención en los que L es NHCO y N está fijado a Cy^a , por ejemplo, siguiendo la secuencia de síntesis descrita en el Esquema 1

De acuerdo con el Esquema 1, puede tratarse una anilina sustituida **1-1** con un cloruro de ácido **1-2** ($\text{Y}=\text{Cl}$) en presencia de una base, o con un ácido carboxílico **1-2** ($\text{Y}=\text{OH}$) en presencia de un agente de acoplamiento tal como HATU, para dar la correspondiente diarilamida **1-3**.

La amida **1-3** puede acoplarse con el ácido meta- o para-nitrofenil borónico o éster borónico **1-4** apropiado en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo en condiciones de acoplamiento de Suzuki, para dar el biarilo **1-5**. El grupo nitro puede reducirse, por ejemplo, utilizando un agente reductor tal como hierro, SnCl_2 o de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$.

Como alternativa, el grupo nitro puede reducirse con H₂ y un catalizador para dar la anilina correspondiente. Puede eliminarse la etapa de reducción si se utiliza un ácido aminofenil borónico en lugar de **1-4**.

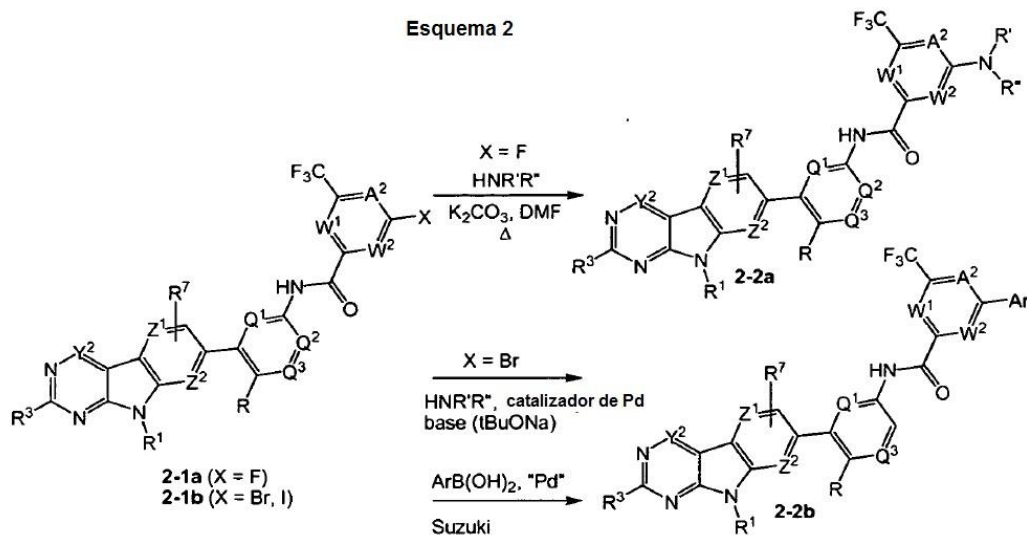
El producto intermedio anilina puede acoplarse con 4-cloro-5-yodopirimidina en condiciones ácidas o básicas térmicas, para dar la anilopirimidina **1-6**. El producto intermedio **1-6** puede ciclarse, por ejemplo, en condiciones de reacción de Heck, tal como, por ejemplo, en presencia de acetato de paladio, una triarilfosfina y una base tal como acetato de sodio, en un disolvente aprótico polar tal como dimetilformamida (DMF) para dar pirimido[4,5-b]indoles de Fórmula **1-7**, en los que la orientación del resto unido al anillo de pirimidoindol depende del patrón de sustitución del ácido nitro borónico o éster borónico **1-4**.



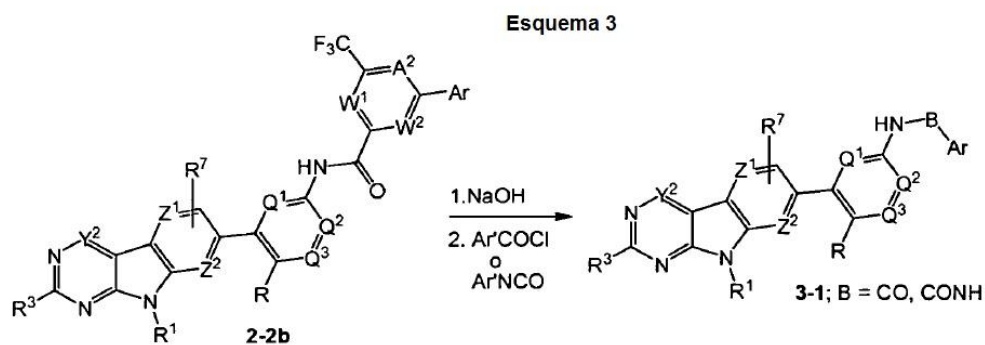
Los compuestos con sustitución alternativa en el resto de anillo aromático (Cy^b en la Fórmula I) provenientes del producto intermedio **1-2** del Esquema 1 pueden sintetizarse directamente, por ejemplo, siguiendo el Esquema de síntesis 2.

De acuerdo con el Esquema 2, la reacción del derivado amida aromática de 3-fluoro-5-trifluorometilo **2-1a** con cualquiera de diversas aminas alifáticas, heterocíclicas y heteroaromáticas tales como morfolina, piperidina, piperazine, 3-dimetilamino propilamina, imidazol, triazol y sus análogos sustituidos dieron los correspondientes análogos de amida aromática de 3-amino-5-trifluorometilo **2-2a**. Como alternativa, el derivado amida aromática de 3-bromo-5-trifluorometilo **2-1b** puede someterse a acoplamiento de Suzuki o Negishi o Buchwald para dar los correspondientes análogos de 3-arilo o heteroarilo **2-2b**.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



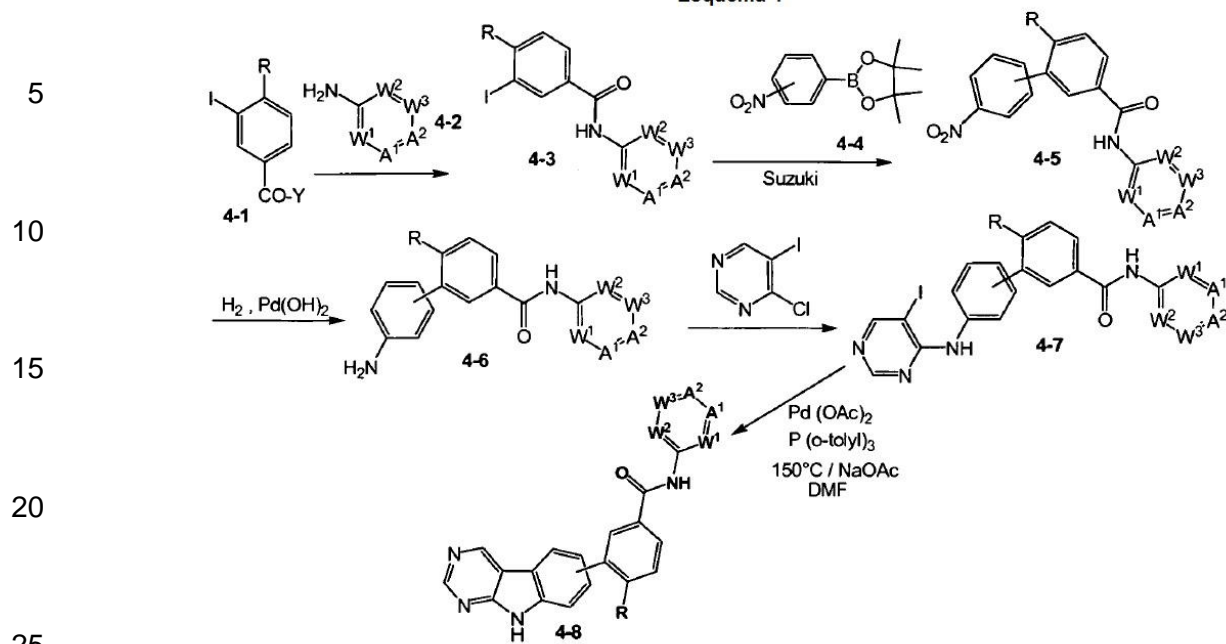
Las amidas aromáticas, tales como las preparadas de acuerdo con el Esquema 2, pueden hidrolizarse, por ejemplo, utilizando una base tal como LiOH, NaOH o KOH, para proporcionar la amina aromática correspondiente. La amida formada (por ejemplo, **2-2a** y **2-2b**) puede convertirse, por ejemplo, por medio del Esquema 3, en una amida diferente **3-1**, o una urea **3-1** utilizando un ácido benzoico, un cloruro de ácido o un isocianato.



Las amidas regioisómeras **1-7** (L es CONH, en el que el C del CONH está fijado a Cy^a) pueden sintetizarse de acuerdo con la secuencia de síntesis del Esquema 4.

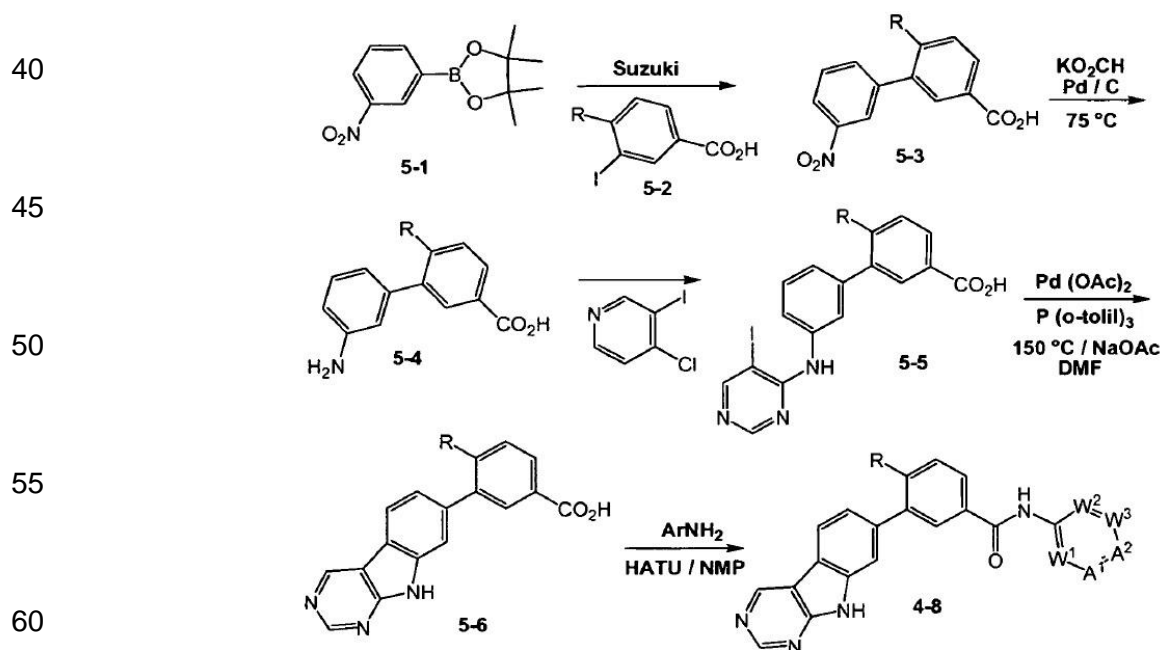
De acuerdo con el Esquema 4, un ácido carboxílico o un cloruro de ácido **4-1** (Y=Cl, OH) puede acoplarse con una amina **4-2** en las condiciones descritas en el Esquema 1 para dar la amida **4-3**. Esta amida puede acoplarse con un ácido meta- o para-nitrofenil borónico o éster borónico **4-4**, de manera similar al Esquema 1, por ejemplo en condiciones de acoplamiento de Suzuki, para dar el correspondiente compuesto de bifenilo **4-5**. El grupo nitro de **4-5** puede reducirse, por ejemplo, en condiciones de hidrogenación catalítica, por ejemplo, Fe y ácido, o Na₂S₂O₄ para dar los análogos de amina **4-6**, que pueden acoplarse con 4-cloro-5-yodopirimidina para dar la anilino pirimidina **4-7**. La anilino pirimidina **4-7** puede someterse a ciclación de Heck de manera similar al Esquema 1 para proporcionar **4-8**, en el que la posición de sustitución en el sistema de anillo de pirindoindol viene determinado por el patrón de sustitución del producto intermedio **4-4**.

Esquema 4



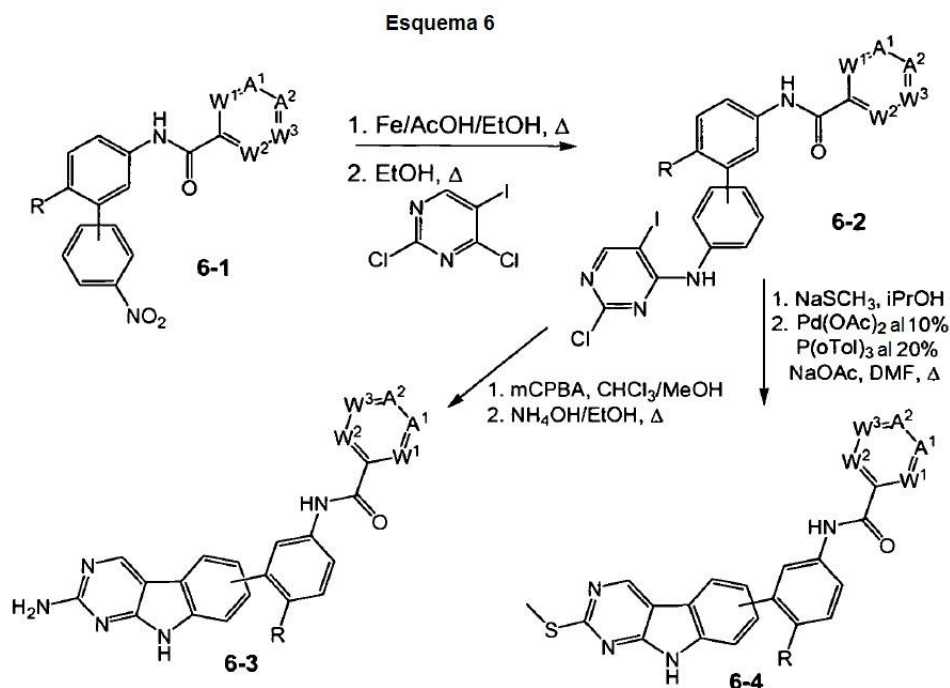
En el Esquema 5 se muestra una vía alternativa hasta la amida 4-8. De acuerdo con el Esquema 5, un ácido benzoico sustituido con halógeno 5-2, se acopló con un ácido borónico o éster borónico 5-1, por ejemplo en condiciones de acoplamiento de Suzuki, para dar el correspondiente bifenilo 5-3. Este compuesto de bifenilo se convirtió en la anilina bifenilo 5-4 por reducción del grupo nitro, por ejemplo en las condiciones descritas en el Esquema 1. El producto intermedio 5-4 podría acoplarse con 4-cloro-5-yodopirimidina para dar la anilinpirimidina 5-5, que podría someterse a condiciones de reacción de Heck intramolecular para dar el correspondiente ácido carboxílico 5-6. El ácido carboxílico 5-6 puede acoplarse con cualquiera de diversas aminas aromáticas para proporcionar los compuestos de Fórmula 4-8.

Esquema 5



Pueden sintetizarse compuestos con sustitución 2-aminopirimidina, por ejemplo siguiendo el Esquema de síntesis 6. El producto intermedio 6-1, en el que el grupo nitro es meta- o para-, puede acoplarse con 2,4-dicloro-5-yodopirimidina para dar la correspondiente 4-anilino-2-cloro-5-yodopirimidina 6-2. El sustituyente

2-cloro puede desplazarse con tiometilo mediante tratamiento con una sal de tior tal como tiometóxido de sodio en un disolvente tal como isopropanol para proporcionar el tioéter, **6-4**. El grupo 2-tiometilo puede oxidarse a la correspondiente sulfona mediante tratamiento con un agente oxidante tal como ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA), oxona, H₂O₂, KMnO₄ u otro agente oxidante conocido. A continuación, puede desplazarse el grupo sulfona con una amina o amoniaco por calentamiento con una solución de la amina deseada para proporcionar los compuestos de Fórmula **6-3**; en los que la posición de sustitución en el sistema de anillo pirridoindol viene determinada por la posición de sustitución del grupo nitro en **6-1**.



Pueden sintetizarse determinados pirido[4,5-b]indoles en los que L es CONH, por ejemplo siguiendo la secuencia de síntesis descrita en el Esquema 7.

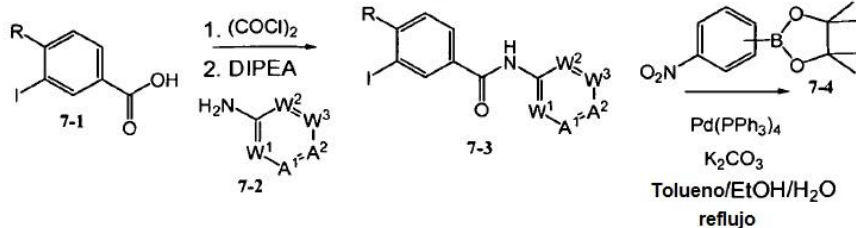
De acuerdo con el Esquema 7, un ácido benzoico sustituido **7-1** puede convertirse en el correspondiente cloruro de ácido que a continuación puede tratarse con una anilina sustituida **7-2**, en presencia de una base, para dar la correspondiente diarilamida **7-3**.

La amida **7-3** puede acoplarse con el ácido meta- o para-nitrofenil borónico o éster borónico **7-4** apropiado en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo en condiciones de acoplamiento de Suzuki, para dar el biarilo **7-5**. El grupo nitro puede reducirse, por ejemplo, utilizando un agente reductor tal como hierro, SnCl₂ o Na₂S₂O₄. Como alternativa, el grupo nitro puede reducirse con H₂ y un catalizador para dar la correspondiente anilina **7-6**. Si se utiliza un ácido aminoborónico en lugar de ácido nitrofenilborónico **7-4**, se elimina la etapa de reducción.

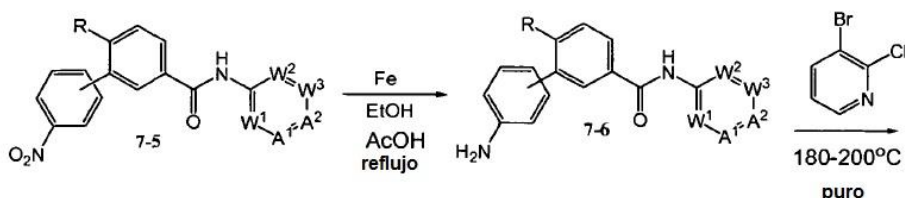
El producto intermedio anilina puede acoplarse con 2-cloro-3-bromopiridina en condiciones ácidas o básicas térmicas, para dar la anilino piridina **7-7**. El producto intermedio **7-7** puede ciclarse, por ejemplo, en condiciones de reacción de Heck, tal como, por ejemplo, en presencia de acetato de paladio, una triarilfosfina y una base tal como acetato de sodio, en un disolvente aprótico polar tal como DMF para dar pirido[4,5-b]indoles de Fórmula **7-8**, en los que la orientación del resto unido al anillo de piridino-indol depende del patrón de sustitución del ácido nitro borónico o éster borónico **7-4**.

Esquema 7

5



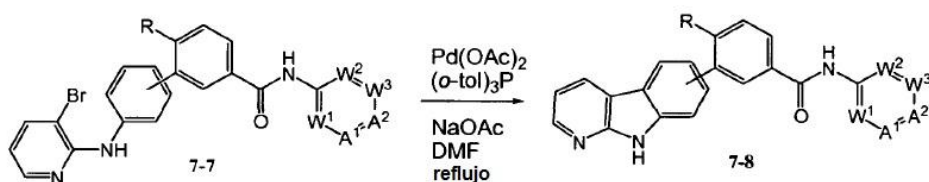
10



15

20

25



Pueden sintetizarse determinados compuestos tricíclicos en los que L = CONH y Z² es N, por ejemplo siguiendo la secuencia de síntesis descrita en el Esquema 8.

30

De acuerdo con el Esquema 8, puede hacerse reaccionar una diarilamida sustituida **8-1** con 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborolano **8-2**, y un compuesto de bromoaminopiridina **8-3** en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo en condiciones de acoplamiento de Suzuki, para dar el biarilo **8-4**.

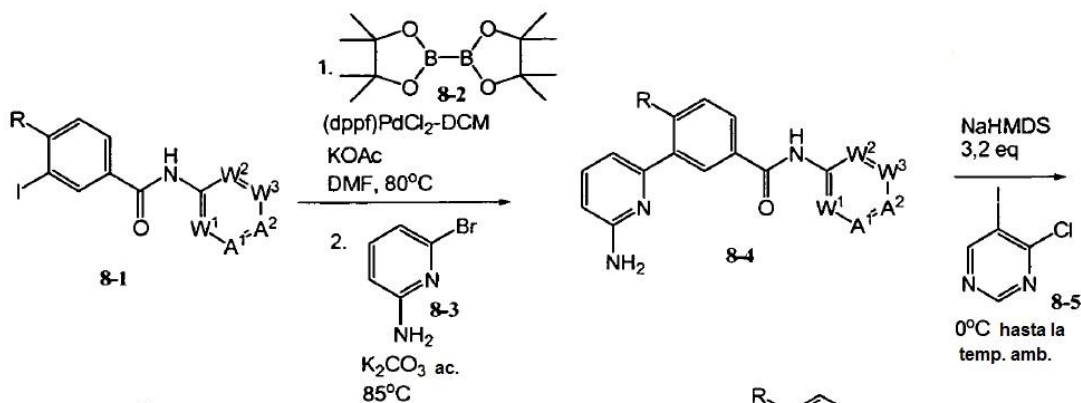
35

Puede acoplarse el compuesto de biarilo **8-4** con 4-cloro-5-yodopirimidina **8-5** en condiciones ácidas o básicas térmicas, para dar la amina de di-heteroarilo **8-6**. El producto intermedio **8-6** puede ciclarse, por ejemplo, en condiciones de reacción de Heck, tal como, por ejemplo, en presencia de acetato de paladio, una triarilfosfina y una base tal como acetato de sodio, en un disolvente aprótico polar tal como DMF para dar los heterociclos de Fórmula **8-7**.

40

Esquema 8

45

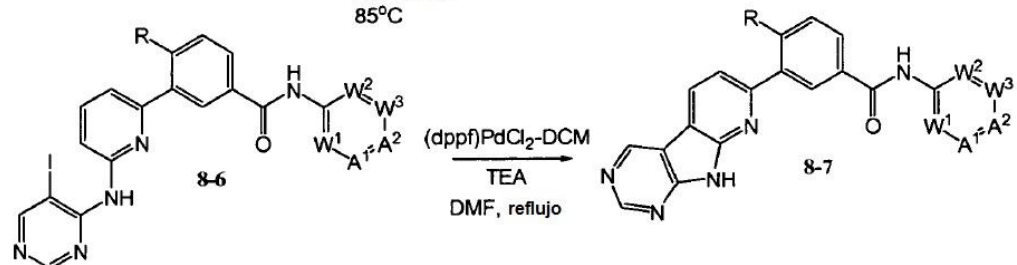


50

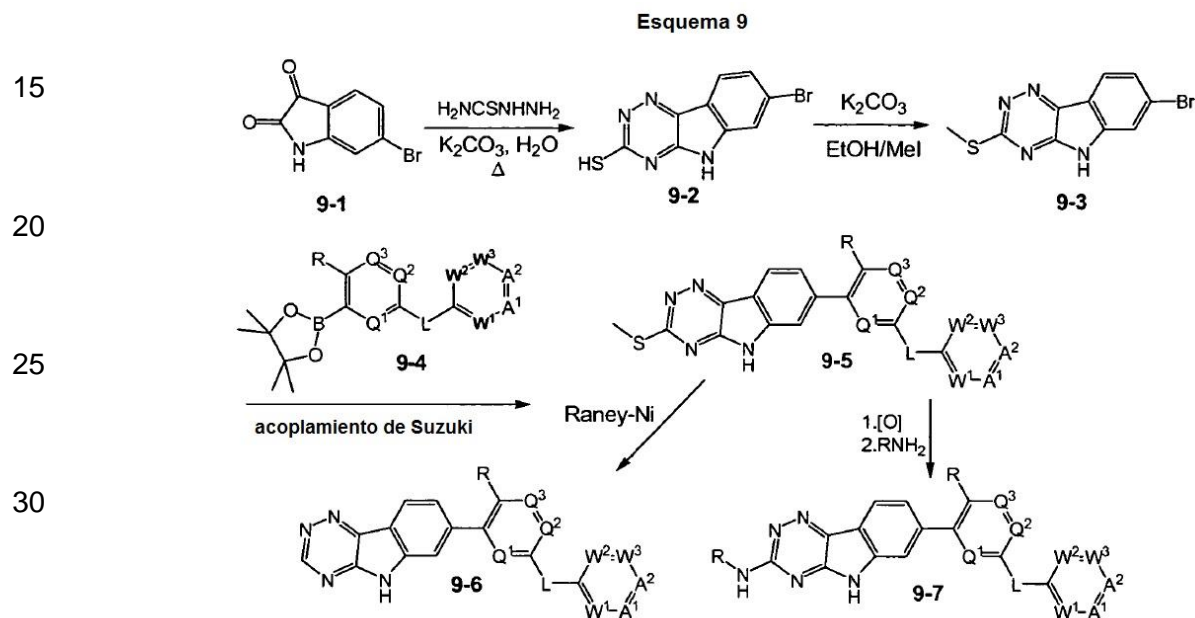
55

60

65



5 Puede llevarse a cabo la síntesis de determinados compuestos de triazino-indol de acuerdo con la Fórmula I, por ejemplo, como se describe en el Esquema 9. De acuerdo con el Esquema 9, la reacción de 6-bromoisatina **9-1** con $\text{H}_2\text{NC(S)NHNH}_2$ en condiciones básicas da el triazino-indol **9-2**, que puede alquilarse en condiciones básicas tal como describen Doleschall, G. y Lempert, K. en Tetrahedron 1974, 30, 3997 para dar **9-3**. El triazino-indol **9-3** puede acoplarse con boronato **9-4**, por ejemplo en condiciones de acoplamiento de Suzuki, para dar los compuestos de Fórmula **9-5**. Los compuestos de Fórmula **9-5** pueden convertirse en los compuestos no sustituidos **9-6** en condiciones tales como, por ejemplo, de tratamiento de desulfuración con níquel de Raney, o el tialquilo puede oxidarse a la correspondiente sulfona y desplazarse con cualquiera de diversas aminas para dar los compuestos de Fórmula **9-7**.



40 Puede llevarse a cabo la síntesis de determinados otros compuestos de triazino-indol de acuerdo con la Fórmula I, por ejemplo como se describe en el Esquema 10. De acuerdo con el Esquema 10, la reacción de 6-bromoisatina **10-1** con POCl_3 , seguida de $\text{H}_2\text{NC(S)NHNH}_2$ y ciclación da el triazino-indol **10-2**, de acuerdo con el procedimiento de Bell, Malcolm R.; Zalay, Andrew W. Journal of Heterocyclic Chemistry 1975, 12, 1001. El compuesto **10-2** puede S-alquilarse en condiciones básicas, como describen Doleschall, G. y Lempert, K. en Tetrahedron 1974, 30, 3997 para dar **10-3**. El triazino-indol **10-3** puede acoplarse con el boronato **10-4**, por ejemplo en condiciones de acoplamiento de Suzuki, para dar los compuestos de triazino-indol de Fórmula **10-5**. Los compuestos de Fórmula **10-5** pueden convertirse en los triazino-indoles **10-6** por eliminación del grupo tialquilo en diversas condiciones tales como Raney-Ni. Como alternativa, el grupo tialquilo de **10-5** puede desplazarse con una alquilamina para producir **10-7**, por ejemplo, por desplazamiento directo, o siguiendo la oxidación a la correspondiente sulfona y protocolo de desplazamiento.

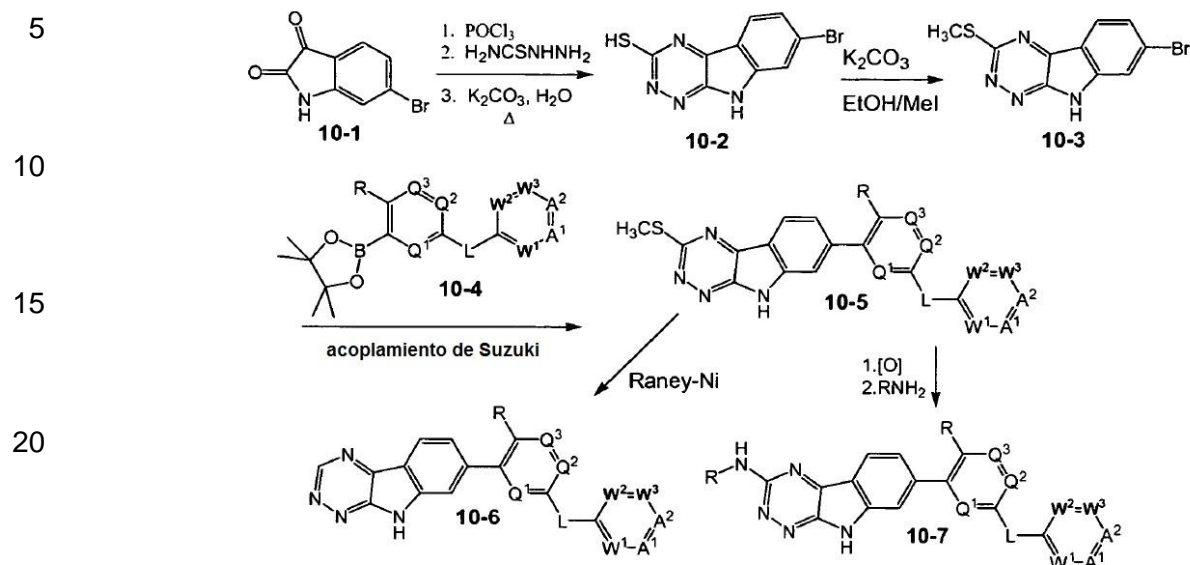
50

55

60

65

Esquema 10



En todos los Esquemas descritos en el presente documento, si hay grupos funcionales presentes en un grupo sustituyente tal como Y^1 , Y^2 , W^1 , A^1 , R , R^1 , R^5 , etc., puede realizarse la modificación adicional si se desea y resulta apropiado. Por ejemplo, puede hidrolizarse un grupo CN para proporcionar un grupo amida; un ácido carboxílico puede convertirse en un éster, que a su vez puede reducirse a un alcohol, que a su vez puede modificarse adicionalmente. En otro ejemplo, un grupo OH puede convertirse en un grupo saliente mejor tal como mesilato, que a su vez resulta adecuado para la sustitución nucleófila, tal como por CN. Un experto en la materia reconocerá tales modificaciones adicionales.

Métodos

Los compuestos de la invención pueden modular la actividad de una o más quinasas diferentes, incluidas, por ejemplo, las Janus quinasas (JAK) y ABL o variantes de las mismas (por ejemplo, JAK2 V617F y ABL1 T315I). El término "modular" se refiere a la capacidad para aumentar o disminuir la actividad de la quinasa. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden utilizarse en métodos de modulación de quinasas, tales como una quinasa JAK o ABL, poniendo en contacto la quinasa con uno cualquiera o varios de los compuestos o composiciones descritos en el presente documento. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de una o más quinasas. En otras formas de realización, los compuestos de la invención pueden utilizarse para modular la actividad de una quinasa en un individuo que necesita la modulación del receptor administrando una cantidad moduladora de un compuesto de la invención.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención pueden modular tanto JAK como ABL. Las ventajas potenciales de un inhibidor doble de quinasas incluyen las siguientes. La supervivencia y el crecimiento de las células cancerosas se ven afectados por múltiples vías de señalización. Como ejemplo, se han bloqueado o inhibido los efectos transformadores de la v-Abl y BCR/ABL1 murinas desactivando múltiples vías (Ras, Rac, JNK, PI3K, PKC y mTOR). Aunque se ha observado la activación de STAT constitutiva en células transformadas por ABL, esto puede ocurrir independientemente de las quinasas JAK, lo que ilustra cómo pueden contribuir múltiples vías de señalización a una patología (MG Karas *et al.*, Blood, 2004, 103:4268-4275; X. Zou y K. Calame, JBC, 274(26):18141-18144; MG Kharas y DA Fruman, Cancer Research, 65:2047-2053). Por consiguiente, tener un solo compuesto que se dirija a dos quinasas con efectos sobre diferentes vías de señalización puede mejorar la eficacia del tratamiento y reducir las probabilidades de que surja una célula resistente a los fármacos y se expanda por clonación.

Dado que el crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas se ven afectados por múltiples vías de señalización, la presente invención resulta útil para tratar patologías caracterizadas por mutantes de quinasas resistentes a fármacos. Además, pueden utilizarse en combinación diferentes inhibidores de quinasas, que presentan diferentes preferencias en las quinasas cuyas actividades modulan. Este enfoque podría resultar muy eficaz para tratar patologías dirigiéndose a múltiples vías de señalización, reducir la probabilidad de que surja en una célula resistencia a los fármacos y reducir la toxicidad de los tratamientos contra la enfermedad.

Las quinasas a las que los presentes compuestos se unen y/o modulan incluyen serina/treonina quinasas receptoras y no receptoras tales como TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-quinasa, fosforilasa quinasa, MEKK, ERK, MAPK, Akt y

5 mTOR; tirosina quinasas receptoras tales como EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, CSFIR, KIT, FLK-11, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2; y tirosina quinasas no receptoras tales como Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK o ABL. Determinadas JAK incluyen JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2. En algunas formas de realización, la JAK es JAK1 o JAK2. En algunas formas de realización, la JAK es JAK2. En algunas formas de realización, la JAK es mutante. En algunas formas de realización, la JAK mutante lleva las mutaciones V617F, F537-K539delinsL, H538QK539L, K539L o N542-E543del en JAK2. En algunas formas de realización, la tirosina quinasa no receptora es ABL tal como ABL1 o ARG (ABL2). En algunas formas de realización, la ABL es mutante. En algunas formas de realización, la ABL mutante lleva la mutación T315I. En algunas formas de realización, la ABL mutante lleva la mutación T315D, F359D, D276G, E255K, M351T, G250E, H396R, Q252H, Y253H, E355G, F317L, G250E, Y253F, F359V, Q252R, L387M, M244V, M343T/F382L o V379I. En algunas formas de realización, se modulan las actividades quinasa de ABL y de JAK. En algunas formas de realización, la quinasa es el resultado de la fusión de múltiples genes, tal como cuando la fusión se produce entre dos genes de la siguiente manera: BCR/ABL1, TEL/ABL1, NUP214/ABL1, EMS/ABL1, SFQ/ABL1, BCR/ARG, TEL/ARG, TEL/PDGF β R, HIP1/PDGF β R, RAB5/PDGF β R, H4/PDGF β R, Miomegalina/PDGF β R, CEV14/PDGF β R, NIN1/PDGF β R, HCMOGT/PDGF β R, KIAA1509/PDGF β R, TP53BP1/PDGF β R, FIIP1L1/PDGF α R, BCR/PDGF α R, BCR/JAK2, TEL/JAK2, PCM1/JAK2, TEL/SYK, TEL/TRKC, ZNF198/FGFR1, FOP/FGFR1, CEP110/FGFR1, HERVK/FGFR1, BCR/FGFR1, FGFR10P2/FGFR1, TIF1/FGFR1, TEL/FGFR3, TEL/FLT3, TEL/FRK, NPM/ALK, TPM3/ALK, TFG/ALK, ATIC/ALK, CLTC/ALK, MSN/ALK, TPM4/ALK, ALO17/ALK, RANBP2/ALK, MYH9/ALK, CARS/ALK.

25 Las quinasas a las que los presentes compuestos se unen y/o modulan incluyen cualquier miembro de la familia JAK. En algunas formas de realización, la JAK es JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2. En algunas formas de realización, la JAK es JAK1 o JAK2. En algunas formas de realización, la JAK es JAK2. En algunas formas de realización, la JAK es JAK3. Las quinasas a las que los presentes compuestos se unen y/o modulan incluyen cualquier miembro de la familia ABL. En algunas formas de realización, la ABL es ABL1 o ARG (ABL2). En algunas formas de realización, la ABL es ABL1.

30 En algunas formas de realización, el compuesto es un inhibidor doble e inhibe tanto ABL1 como JAK2

En algunas formas de realización, se utiliza más de un compuesto de Fórmula I para inhibir la actividad de una quinasa.

35 En algunas formas de realización, se utiliza más de un compuesto de Fórmula I para inhibir más de una quinasa, tal como al menos dos quinasas (por ejemplo, ABL1 y JAK2).

En algunas formas de realización, el compuesto se utiliza en combinación con otro inhibidor de quinasas para inhibir la actividad de una quinasa.

40 En algunas formas de realización, el compuesto se utiliza en combinación con otro inhibidor de quinasas para inhibir las actividades de más de una quinasa.

45 Los compuestos de la invención pueden ser selectivos. Por "selectivo" se entiende que el compuesto se une a o inhibe una quinasa con mayor afinidad o potencia, respectivamente, en comparación con al menos otra quinasa. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de JAK 1 o JAK2 frente a JAK3 y/o TYK2. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de JAK2 (por ejemplo, frente a JAK1, JAK3 y TYK2). Sin desear restringirse a la teoría, debido a que los inhibidores de JAK3 pueden conducir a efectos inmunosupresores, un compuesto que sea selectivo para JAK2 frente a JAK3 y que resulte útil en el tratamiento del cáncer (tal como el mieloma múltiple, por ejemplo) puede ofrecer la ventaja adicional de tener menos efectos secundarios inmunosupresores. La selectividad puede ser al menos aproximadamente 5 veces mayor, 10 veces mayor, al menos aproximadamente 20 veces mayor, al menos aproximadamente 50 veces mayor, al menos aproximadamente 100 veces mayor, al menos aproximadamente 200 veces mayor, al menos aproximadamente 500 veces mayor o al menos aproximadamente 1.000 veces mayor. La selectividad puede medirse mediante métodos rutinarios en la técnica. En algunas formas de realización, se puede ensayar la selectividad a la concentración Km de ATP de cada enzima. En algunas formas de realización, puede determinarse la selectividad de los compuestos de la invención para JAK2 frente a JAK3 a la concentración de ATP celular. En algunas formas de realización, la selectividad de los compuestos de la invención puede determinarse mediante ensayos celulares asociados con una actividad concreta de la quinasa JAK.

60 En algunas formas de realización, el compuesto es un inhibidor selectivo de ABL1 frente a ARG (ABL2).

65 Otro aspecto de la presente invención se refiere a métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociado a quinasas en un individuo (por ejemplo, un paciente) administrando al individuo que necesita tal tratamiento una dosis o cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. Una enfermedad asociada a quinasas puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que esté directa o indirectamente relacionado con la expresión o actividad de la quinasa, incluidas la sobreexpresión y/o los

- niveles anormales de actividad. Los niveles anormales de actividad pueden determinarse comparando el nivel de actividad en células o tejido normal sano con el nivel de actividad en las células enfermas. Una enfermedad asociada a quinasas también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que pueda prevenirse, mejorarse o curarse modulando la actividad de las quinasas. En algunas formas de realización, la enfermedad se caracteriza por la actividad anormal de JAK, ABL o ambas. En algunas formas de realización, la enfermedad se caracteriza por una JAK2 mutante, por ejemplo cuando la mutación reside en el dominio pseudo-quinasa. En algunas formas de realización, la enfermedad se caracteriza por una ABL mutante, por ejemplo cuando la mutación reside en el dominio quinasa.
- Los ejemplos de enfermedades asociadas a quinasas incluyen las enfermedades que implican al sistema inmunitario incluidas, por ejemplo, el rechazo de trasplante de órganos (por ejemplo, el rechazo de aloinjerto y la enfermedad de injerto contra hospedador).
- Otros ejemplos de enfermedades asociadas a quinasas incluyen enfermedades autoinmunitarias tales como la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, la artritis juvenil, la diabetes tipo I, el lupus, la psoriasis, la enfermedad intestinal inflamatoria, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la miastenia grave, las nefropatías por inmunoglobulina, los trastornos tiroideos autoinmunitarios, y similares. En algunas formas de realización, la enfermedad autoinmunitaria es un trastorno cutáneo ampolloso autoinmunitario tal como el pénfigo vulgar (PV) o el penfigoide ampolloso (PA).
- Otros ejemplos de enfermedades asociadas a quinasas incluyen afecciones alérgicas tales como el asma, las alergias alimentarias, la dermatitis atópica y la rinitis. Otros ejemplos de enfermedades asociadas a quinasas incluyen enfermedades virales tales como el virus de Epstein Barr (VEB), la hepatitis B, la hepatitis C, el VIH, el HTLV 1, el virus de la varicela zoster (VVZ) y el virus del papiloma humano (VPH).
- Otros ejemplos de enfermedades o afecciones asociadas a quinasas incluyen trastornos cutáneos tales como la psoriasis (por ejemplo, la psoriasis vulgar), la dermatitis atópica, la erupción cutánea, la irritación cutánea, la sensibilización cutánea (por ejemplo, la dermatitis de contacto o la dermatitis alérgica de contacto). Por ejemplo, determinadas sustancias, incluidos algunos productos farmacéuticos, pueden causar sensibilización cutánea al aplicarse por vía tópica. En algunas formas de realización, la co-administración o la administración secuencial de al menos un inhibidor de quinasas de la invención junto con el agente causante de la sensibilización no deseada puede resultar útil para tratar tal sensibilización o dermatitis no deseada. En algunas formas de realización, el trastorno cutáneo se trata mediante administración tópica de al menos un inhibidor de quinasas de la invención.
- En otras formas de realización, la enfermedad asociada a quinasas es el cáncer, incluidos los caracterizados por tumores sólidos (por ejemplo, el cáncer de próstata, el cáncer renal, el cáncer hepático, el cáncer de páncreas, el cáncer gástrico, el cáncer de mama, el cáncer de pulmón, los cánceres de la cabeza y el cuello, el cáncer de tiroides, el glioblastoma, el sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Castleman, el melanoma, etc.), los cánceres hematológicos (por ejemplo, el linfoma, la leucemia tal como la leucemia linfoblástica aguda, o el mieloma múltiple) y el cáncer de piel tal como el linfoma cutáneo de células T (LCCCT) y el linfoma cutáneo de células B. Los ejemplos de linfomas cutáneos de células T incluyen el síndrome de Sézary y la micosis fungoide. En otras formas de realización, la enfermedad asociada a quinasas es el cáncer de endometrio y de cuello uterino.
- Las enfermedades asociadas a quinasas pueden incluir además las que se caracterizan por la presencia de una mutación (genética o epigenética) que da como resultado un aumento de la señalización de las quinasas JAK. Estas incluyen enfermedades con receptores de factores de crecimiento y citocinas mutados (por ejemplo, MPL o EpoR mutante). Además, las mutaciones corriente abajo de las JAK que pueden dar como resultado un aumento neto en la activación de la vía JAK (por ejemplo, proteínas PIAS o SOCS) también deben considerarse asociadas a quinasas.
- Las enfermedades asociadas a quinasas pueden incluir además las que se caracterizan por la expresión de una quinasa mutante. Estas incluyen enfermedades caracterizadas por la expresión de una JAK2 mutante, tal como las que tienen al menos una mutación en el dominio pseudo-quinasa (por ejemplo, JAK2V617F) o cerca del dominio pseudo-quinasa (exón 12) (NEJM, 356:459-468; 2007) y enfermedades caracterizadas por la expresión de una ABL1 mutante (por ejemplo, BCR-ABL o ABL1T315I).
- Las enfermedades asociadas a quinasas pueden incluir además trastornos mieloproliferativos (TMP), tales como la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE), la metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM), la leucemia mielógena crónica (LMC), la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), el síndrome hipereosinofílico (SHE), la mastocitosis sistémica (MS), y similares.
- Otras enfermedades asociadas a quinasas incluyen la inflamación y las enfermedades inflamatorias. Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen las enfermedades oculares inflamatorias (por ejemplo, iritis, uveítis, escleritis, conjuntivitis, o enfermedades relacionadas), las enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias (por ejemplo, del tracto respiratorio superior, incluidos la nariz y los senos paranasales, tales como rinitis o sinusitis, o del tracto respiratorio inferior incluidas la bronquitis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y similares), la miopatía inflamatoria tal como la miocarditis, y otras enfermedades inflamatorias.

Los inhibidores de quinasas descritos en el presente documento pueden utilizarse además para tratar lesiones por isquemia-reperusión o una enfermedad o afección relacionada con un evento isquémico inflamatorio, tal como parada cardíaca o ictus. Los inhibidores de quinasas descritos en el presente documento pueden utilizarse además para tratar la anorexia, la caquexia o la fatiga, tales como las que son el resultado de o están asociadas con el cáncer. Los inhibidores de quinasas descritos en el presente documento pueden utilizarse además para tratar la reestenosis, la esclerodermis o la fibrosis. Son ejemplos de fibrosis la fibrogénesis renal y la fibrosis pulmonar. Los inhibidores de quinasas descritos en el presente documento pueden utilizarse además para tratar afecciones asociadas con la hipoxia o la astrogliosis tales como, por ejemplo, la retinopatía diabética, el cáncer o la neurodegeneración. Véase, por ejemplo, Dudley, A. C. *et al.* Biochem. J. 2005, 390 (Pt 2):427-36 y Sriram, K. *et al.* J. Biol. Chem. 2004, 279(19):19936-47. Epub 2004 Mar 2.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "poner en contacto" se refiere a reunir los restos indicados en un sistema *in vitro* o en un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" una quinasa con un compuesto de la invención incluye la administración, a un individuo o paciente tal como un ser humano, de un compuesto de la presente invención que tiene una quinasa, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la quinasa.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "individuo" o "paciente", utilizado indistintamente, se refiere a cualquier animal, incluidos los mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates, y lo más preferentemente seres humanos. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "infantil" se refiere a un paciente humano en el que la aparición de la patología o trastorno se produce antes de la edad de 18 años.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o curativa en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano, que busca el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a 1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede tener predisposición a la enfermedad, afección o trastorno pero que todavía no experimenta o presenta la patología o la sintomatología de la enfermedad; 2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o que presenta la patología o la sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener un desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), o 3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o presentando la patología o la sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o la sintomatología).

Terapias de Combinación

Pueden utilizarse uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, así como inhibidores de quinasas BCR-ABL1, Flt-3, EGFR, HER2, c-Met, VEGFR, PDGFR, cKit, IGF-1R, RAF y FAK tales como, por ejemplo, los descritos en el documento WO 2006/056399, u otros agentes, en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociados a quinasas. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales pueden administrarse a un paciente simultáneamente o secuencialmente. Pueden utilizarse anticuerpos terapéuticos en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociados a quinasas.

Los anticuerpos de ejemplo para su uso en la terapia de combinación incluyen, pero no se limitan a, Trastuzumab (por ejemplo, anti-HER2), Ranibizumab (por ejemplo, anti-VEGF-A), Bevacizumab (nombre comercial Avastin, por ejemplo, anti-VEGF), Panitumumab (por ejemplo, anti-EGFR), Cetuximab (por ejemplo, anti-EGFR) y anticuerpos dirigidos contra c-MET.

El agente quimioterapéutico de ejemplo incluye inhibidores de proteosomas (por ejemplo, bortezomib), talidomida, revlimid y agentes que dañan el ADN tales como melfalán, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina y similares.

Pueden utilizarse uno o más de los siguientes agentes en combinación con los compuestos de la presente invención y se presentan como una lista no limitativa: un agente citostático, cisplatino, doxorubicina, taxotere, taxol, etopósido, irinotecán, camptostar, topotecán, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778, 123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, anticuerpos contra EGFR, Gleevec, intrón, ara-C, adriamicina, citoxan, gemcitabina, mostaza de uracilo, Clormetina, Ifosfamida, Melfalán, Clorambucil, Pipobroman, Trietilenmelamina, Trietilentiofosforamina, Busulfán, Carmustina, Lomustina, Estreptoizocina, Dacarbacina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, Fosfato De Fludarabina, Oxaliplatin, Leucovirin, ELOXATIN.TM., Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarubicina, Mitramicina, Desoxicofomicina, Mitomicina-C,

5 L-Asparaginasa, Tenipósido, 17 Alfa-Etinilestradiol, Dietilestilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, Propionato De Dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Medroxiprogesteronacetato, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, Goserelina, Cisplatino, Carboplatino, Hidroxiurea, Amsacrine, Procarbacin, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbeno, Anastrozol, Letrazol, Capecitabina, Reloxafina, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastin, Herceptin, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, Vinorelbina, Porfimer, Erbitux, Liposomal, Tiotepa, Altretamina, Melfalán, Trastuzumab, Lerazol, Fulvestrant, Exemestano, Ifosfomida, Rituximab, C225, Campath, Clofarabina, cladribina, aphidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabina, Sml1, fludarabina, pentostatina, triapin, didox, trimidox, amidox, 3-AP y MDL-101,731.

10 El agente quimioterapéutico de ejemplo incluye inhibidores de proteosomas (por ejemplo, bortezomib), talidomida, revlimid y agentes que dañan el ADN tales como melfalán, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina y similares.

15 Los esteroides de ejemplo incluyen corticosteroides tales como dexametasona o prednisona.

Los inhibidores de Ber-ABL1 de ejemplo incluyen los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de los géneros y especies descritos en la patente de EE.UU. N° 5.521.184, los documentos WO 04/005281, EP2005/009967, EP2005/010408 y el documento de EE.UU. con N° de serie 60/578.491.

20 Los inhibidores de Flt-3 de ejemplo adecuados incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como los descritos en los documentos WO 03/037347, WO 03/099771 y WO 04/046120.

25 Los inhibidores de la RAF de ejemplo adecuados incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como los descritos en documento WO 00/09495 y WO 05/028444.

Los inhibidores de FAK de ejemplo adecuados incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como los descritos en los documentos WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 y WO 01/014402.

30 En algunas formas de realización, puede utilizarse uno o más inhibidores de quinasas de la invención en combinación con un agente quimioterapéutico en el tratamiento del cáncer y puede mejorar la respuesta al tratamiento en comparación con la respuesta al agente quimioterapéutico en solitario, sin exacerbar sus efectos tóxicos. Los ejemplos de agentes farmacéuticos adicionales que se utilizan en el tratamiento de cánceres tales como el mieloma múltiple, por ejemplo, pueden incluir, sin limitación, melfalán, melfalán más prednisona [MP], doxorubicina, dexametasona, y Velcade (bortezomib). Otros agentes adicionales utilizados en el tratamiento del mieloma múltiple incluyen inhibidores de quinasas Bcr-ABL1, Flt-3, RAF y FAK. Los efectos aditivos o sinérgicos son resultados deseables de la combinación de un inhibidor de quinasas de la presente invención con un agente adicional. Además, la resistencia de las células cancerosas (por ejemplo, de mieloma múltiple, de cáncer de pulmón, etc.) a los agentes terapéuticos (por ejemplo, dexametasona, melfalán, erlotinib/Tarceva, imatinib, dasatinib, etc.) puede ser reversible tras el tratamiento con un inhibidor de quinasas de la presente invención. Los agentes pueden combinarse con los presentes compuestos en una forma de dosificación unitaria o continua, o los agentes pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

45 En algunas formas de realización, se administra a un paciente un corticosteroide tal como dexametasona en combinación con al menos un inhibidor de quinasas, en el que la dexametasona, u otro agente terapéutico, se administra intermitentemente en vez de continuamente.

50 En algunas formas de realización adicionales, pueden administrarse a un paciente las combinaciones de uno o más inhibidores de quinasas de la invención con otros agentes terapéuticos antes, durante y/o después de un trasplante de médula ósea o trasplante de células madre.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

55 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y pueden administrarse por diversas vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y de la zona a tratar. La administración puede ser tópica (incluida transdérmica, epidérmica, oftálmica y a las membranas mucosas incluida la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluida mediante nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye la administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular o por inyección o infusión; o intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una dosis única en bolo o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para la administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y

polvos. Pueden ser necesarios o deseables bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes, vehículos farmacéuticos convencionales y similares. También pueden resultar útiles guantes, condones recubiertos y similares.

5 La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, uno o más de los compuestos de la invención anteriormente indicados en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (excipientes). Al preparar las composiciones de la invención, el principio activo se mezcla por lo general con un excipiente, se diluye mediante un excipiente o se encierra dentro de un vehículo de este tipo, por ejemplo en forma de cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como excipiente, vehículo o medio para el principio activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

15 Al preparar una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los demás ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse hasta un tamaño de partícula inferior a una malla 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, puede ajustarse el tamaño de concreto mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente una malla 40.

20 Los compuestos de la invención pueden molerse utilizando procedimientos de molienda conocidos tal como la molienda en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Pueden prepararse preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la invención mediante procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase la publicación de patente internacional N° WO 2002/000196.

30 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir además: lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; humectantes; emulsionantes y agentes de suspensión; conservantes tales como metil- y propilhidroxibenzoatos; edulcorantes; y saporíferos. Las composiciones de la invención pueden formularse de manera que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo tras la administración al paciente, empleando procedimientos conocidos en la técnica.

35 Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1.000 mg (1 g), más habitualmente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, del principio activo. La expresión "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

40 El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrada será normalmente determinada por un médico, de acuerdo con las circunstancias pertinentes, incluidas la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto exacto administrado, la edad, el peso y la respuesta del propio paciente, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

50 A preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el principio activo se dispersa por lo general de manera uniforme por toda la composición de manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. A continuación, esta preformulación sólida se subdivide en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1.000 mg del principio activo de la presente invención.

60 Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o prepararse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retarde su liberación. Para tales capas o recubrimientos entéricos pueden utilizarse diversos materiales, incluyendo dichos materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

65

Las formas líquidas en las que pueden incorporarse los compuestos y composiciones de la presente invención para la administración por vía oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para la inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes, acuosos u orgánicos, o mezclas de las mismas y polvos, farmacéuticamente aceptables. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados tal como se ha descrito anteriormente. En algunas formas de realización, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse por el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización se puede fijar a una mascarilla tipo tienda facial o máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o por vía nasal desde dispositivos que suministren la formulación de una manera apropiada.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración, y similares. En las aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán del estado patológico que se esté tratando, así como del juicio del médico a cargo dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales o pueden esterilizarse por filtración. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuesto se encontrará por lo general entre 3 y 11, más preferentemente de 5 a 9, y lo más preferentemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, vehículos o estabilizantes anteriormente indicados dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar, por ejemplo, de acuerdo con el uso concreto para el cual se realiza el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente y el juicio del médico prescriptor. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una serie de factores que incluyen la dosificación, las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución tampón fisiológica acuosa que contenga de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10% p/v del compuesto para la administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal al día. En algunas formas de realización, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Es probable que la dosificación dependa de variables tales como el tipo y el grado de evolución de la enfermedad o trastorno, el estado general de salud del paciente concreto, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de las curvas de dosis-respuesta obtenidas a partir de sistemas de ensayo en modelos animales o *in vitro*.

Las composiciones de la invención pueden incluir además uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como un agente quimioterapéutico, esteroide, compuesto antiinflamatorio, o inmunosupresor, ejemplos de los cuales se han enumerado anteriormente en el presente documento.

Compuestos marcados y métodos de ensayo

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos marcados de la invención (marcados radiactivamente, marcados con fluorescencia, etc.) que resultan útiles no sólo en las técnicas de obtención de imágenes, sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para la localización y cuantificación de una quinasa en muestras de tejido, incluidos los humanos, y para identificar ligandos de quinasas por la inhibición de la unión de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de quinasas que contienen tales compuestos marcados.

La presente invención incluye además compuestos de la invención marcados isotópicamente. Un compuesto marcado "isotópicamente" o "radiactivamente" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos son reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentran por lo general en la naturaleza (es decir, de origen natural). Los radionucleidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ²H (también escrito como D de deuterio), ³H (también escrito como T de tritio), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I y ¹³¹I. El radionucleido que se incorpora en los presentes

compuestos marcados radioactivamente dependerá de la aplicación específica de ese compuesto marcado radiactivamente. Por ejemplo, para los ensayos de competición y marcado de las metaloproteasas *in vitro*, resultarán generalmente más útiles los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I o ^{35}S . Para las aplicaciones de obtención de radioimágenes resultarán generalmente más útiles ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br .

5 Se entiende que un compuesto "marcado" o "marcado radiactivamente" o es un compuesto que ha incorporado al menos un radionucleido. En algunas formas de realización el radionucleido está seleccionado del grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

10 La presente invención puede incluir además métodos de síntesis para la incorporación de radioisótopos en compuestos de la invención. Los métodos de síntesis para la incorporación de radioisótopos en los compuestos orgánicos son bien conocidos en la técnica y un experto habitual en la técnica reconocerá fácilmente los métodos aplicables para los compuestos de la invención.

15 Puede utilizarse un compuesto marcado de la invención en un ensayo de cribado para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, puede evaluarse un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de ensayo) que está marcado para determinar su capacidad para unirse a una quinasa monitorizando la variación de la concentración cuando se pone en contacto con la quinasa, a través del rastreo del marcado. Por ejemplo, puede evaluarse un compuesto de ensayo (marcado) para determinar su capacidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a una quinasa (es decir, compuesto convencional). Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con el compuesto convencional por la unión a la quinasa se correlaciona directamente con su afinidad de unión. A la inversa, en algunos otros ensayos de cribado, se marca el compuesto convencional y los compuestos de ensayo no están marcados. Por consiguiente, se monitoriza la concentración del compuesto convencional marcado con el fin de evaluar la competencia entre el compuesto convencional y el compuesto de ensayo, y se establece de ese modo la afinidad de unión relativa del compuesto de ensayo.

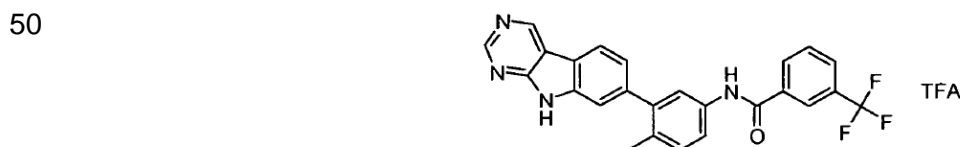
Kits

30 La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o la prevención de trastornos o enfermedades asociadas a quinastas, tales como el cáncer, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Tales kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de diversos componentes de kit farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como resultará evidente para los expertos en la materia. En el kit también pueden incluirse instrucciones, ya sea como prospectos o como etiquetas, que indican las cantidades de los componentes a administrar, las pautas de administración y/o las pautas para mezclar los componentes.

40 La invención se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la materia reconocerán fácilmente diversos parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados. Se ha descubierto que los compuestos de los Ejemplos son inhibidores de JAK de acuerdo con al menos un ensayo descrito en el presente documento.

45 EJEMPLOS

Ejemplo 1: Trifluoroacetato de N-[4-Metil-3-(9H-pirimidol[4,5-b]indol-7-il)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida



Etapa 1: N-(3-yodo-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

A 3-yodo-4-metilaniлина (500,0 mg, 2,145 mmoles) se añadió diclorometano (DCM) (10 ml) seguido de N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (520 μl , 3,0 mmoles) y cloruro de 3-(trifluorometil)-benzoilo (0,36 ml, 2,4 mmoles). Se agitó la reacción a 25°C durante 16 horas y se transfirió a un embudo de separación y se repartió entre agua y diclorometano (DCM). Se lavó secuencialmente la fase orgánica con HCl 0,1 N, NaHCO_3 acuoso saturado, agua y a continuación con NaCl acuoso saturado. A continuación, se secó la fase orgánica lavada sobre MgSO_4 y se filtró y concentró para dar el producto bruto. Se trituró el producto bruto con hexanos para dar el producto como un sólido blanquecino, (797 mg, 92%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,10 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,84 (bs, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 2,42 (s, 3H). MS (EI) m/z = 274 (M+H).

60

65

Etapa 2: N-(6-metil-3'-nitrobifenil-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

A N-(3-yodo-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida (400 mg, 0,99 mmoles) se añadió ácido (3-nitrofenil)borónico (180 mg, 1,1 mmoles) seguido de tolueno (8,2 ml), etanol (1,1 ml) y K_2CO_3 (270 mg, 2,0 mmoles en 1,1 ml de agua). Se desgasificó la mezcla resultante con N_2 , a continuación se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (60 mg, 0,05 mmoles). Se desgasificó de nuevo la mezcla, a continuación se calentó en un condensador de reflujo y en atmósfera de N_2 a 90°C hasta que la LCMS y la CCF indicaron la finalización de la reacción, por lo general 16 horas. A continuación se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de separación y se repartió entre agua y EtOAc. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con agua, a continuación con NaCl acuoso saturado. A continuación, se secó la fase orgánica lavada ($MgSO_4$) y se evaporó a sequedad para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto (402 mg, 102%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,23 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,88 (bs, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,6 (m, 4H), 7,32 (d, 1H), 2,27 (s, 3H). MS (EI) m/z = 401 (M+H).

Etapa 3: N-(3'-amino-6-metilbifenil-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

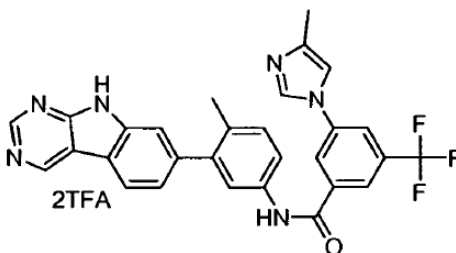
A N-(6-metil-3'-nitrobifenil-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,00 g, 2,50 mmoles) se añadió etanol (18 ml) y ácido acético (1,7 ml) y hierro (770 mg). Se calentó la mezcla resultante a reflujo hasta que la LCMS indicó la finalización de la reducción, por lo general 2-4 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se retiró por filtración el hierro sin reaccionar. Se evaporó a sequedad el filtrado etanólico y se añadió al residuo EtOAc. Se retiraron las partículas de tipo óxido resultantes por filtración a través de un lecho de tierra de diatomeas pequeño y se evaporó el filtrado a sequedad para dar la anilina bruta. Se recuperó el compuesto con un rendimiento cuantitativo y se utilizó sin purificación adicional en la reacción posterior. MS (EI) m/z = 371 (M+H).

Etapa 4: N-3'-[(5-yodopirimidin-4-il)amino]-6-metilbifenil-3-il-3-(trifluorometil)benzamida

A N-(3'-amino-6-metilbifenil-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (61,0 mg, 0,135 mmoles) se añadió 4-cloro-5-yodopirimidina (32 mg, 0,14 mmoles) y etanol (0,4 ml). Se calentó la mezcla resultante a 80°C en un tubo sellado hasta que la LCMS indicó la finalización de la reacción, por lo general 1-2 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. Se repartió el residuo entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para dar el producto bruto, que a continuación se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto final (52,9 mg, 68,2%). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,61 (s, 2H), 8,10 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,4-7,7 (m, 6H), 7,29 (d, 1H), 2,29 (s, 3H). MS (EI) m/z = 575 (M+H).

Etapa: Trifluoroacetato de N-[4-Metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida

A [N-3'-[(5-yodopirimidin-4-il)amino]-6-metilbifenil-3-il-3-(trifluorometil)benzamida (1,85 g, 3,22 mmoles) se añadió tri-*o*-tolilfosfina (200 mg, 0,64 mmoles) y acetato de sodio (400 mg, 4,8 mmoles) seguido de DMF (36 ml). Se desgasificó la reacción con N_2 , a continuación se añadió acetato de paladio (68 mg, 0,30 mmoles). Se desgasificó de nuevo la reacción, a continuación se calentó a reflujo en atmósfera de N_2 hasta que la LCMS indicó la finalización de la reacción, por lo general 16 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y NaCl acuoso saturado, a continuación se secó ($MgSO_4$) y se filtró y concentró a sequedad para dar el producto bruto. El sólido de color tostado se trituró sucesivamente con éter: CH_2Cl_2 1:1 para dar el producto deseado (800 mg, 60%). Una porción de este material se purificó además mediante LCMS preparativa y tras la liofilización, se recuperó el producto como una sal de TFA. 1H RMN (300 MHz, DMSO, sal de TFA): δ 13,0 (bs, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,7-7,8 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 2,26 (s, 3H). MS (EI) m/z = 447 (M+H).

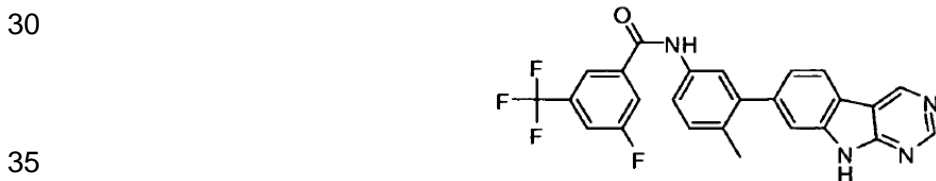
Ejemplo 2: Bis(trifluoroacetato) de 3-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida

Etapa 1: 4-Metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)anilina

5 A *N*-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida (442 mg, 0,990 mmoles) se añadió 1,4-dioxano (2,0 ml) y agua (2,0 ml) e hidróxido de sodio (790 mg, 19,8 mmoles). Se calentó la mezcla resultante a 100°C hasta que la LCMS indicó la finalización de la hidrólisis, por lo general 14-16 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se eliminaron los disolventes por evaporación. Se lavó el residuo con agua y se recuperó el sólido restante por filtración, se lavó con agua adicional y se secó a presión reducida para dar el producto (207 mg, 76%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 9,42 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,52 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 2,08 (s, 3H). MS (EI) *m/z* = 275 (M+H).

Etapa 2: Bis(trifluoroacetato) de 3-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida

15 A ácido 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico (39 mg, 0,14 mmoles, preparado de acuerdo con el documento WO2004005281) se añadió DMF (0,93 ml) seguido de hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (66,5 mg, 0,175 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) (30,5 µl, 0,175 mmoles). Se agitó esta solución a temperatura ambiente durante 15 minutos, a continuación se añadió 4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)anilina (40,0 mg, 0,146 mmoles). Se mantuvo la reacción a temperatura ambiente hasta que la LCMS indicó la finalización de la reacción, por lo general 1-2 horas. Se repartió la reacción entre agua y EtOAc y se lavó la fase orgánica con agua y NaCl acuoso saturado, a continuación se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad para dar el producto bruto. Este se purificó mediante LCMS preparativa para recuperar el producto como una sal de bis-TFA (60,3 mg, 55%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 13,0 (bs, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,42 (m, 2H), 8,37 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). MS (EI) *m/z* = 527 (M+H).

Ejemplo 19: 3-fluoro-*N*-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluoro-metil)benzamida*Etapa 1: 3-fluoro-*N*-(3-yodo-4-metilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida*

40 Se disolvió 3-yodo-4-metilnilina (2,42 g, 10,4 mmoles) en DCM (20,00 ml) y se añadió trietilamina (TEA) (1,70 ml, 12,2 mmoles) y la mezcla resultante se enfrió a 0°C. Se añadió a la mezcla, gota a gota, cloruro de 3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo (1,60 ml, 10,5 mmoles) y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 45 minutos y a 25°C durante 16 horas. Se extrajo la reacción con acetato de etilo y se lavaron los extractos orgánicos con agua, Na₂CO₃ saturado, NaCl saturado, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto de reacción se utilizó en la siguiente reacción sin purificar. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,98 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 2,42 (s, 3H). MS (EI) *m/z* = 424 (M+H).

*Etapa 2: 3-fluoro-*N*-(6-metil-3'-nitrobifenil-3-il)-5-(trifluorometil)benzamida*

50 Se mezcló ácido (3-nitrofenil)borónico (1,7 g, 10,0 mmoles) con 3-fluoro-*N*-(3-yodo-4-metilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida (4,30 g, 10,2 mmoles) y carbonato de potasio (2,5 g, 18 mmoles) en tolueno (75,00 ml), etanol (11,00 ml) y agua (10,00 ml) y se desgasificó. Se añadió a la mezcla tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,50 g, 0,43 mmoles) y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 18 horas. Se extrajo la reacción con acetato de etilo y se lavaron los extractos orgánicos con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y a continuación se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna utilizando EtOAc/hexanos al 20% para dar el producto (4,09 g, rendimiento del 96%). MS (EI) *m/z* = 419 (M+H).

Etapa 3: N-(3'-amino-6-metilbifenil-3-il)-3-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

60 A 3-fluoro-*N*-(6-metil-3'-nitrobifenil-3-il)-5-(trifluorometil)benzamida (4,09 g, 9,78 mmoles) se añadió etanol (93,2 ml) seguido de hierro (3,0 g, 54 mmoles) y ácido acético (9,32 ml, 164 mmoles). Se calentó la solución a 92°C durante 2 horas utilizando el evaporador rotatorio/baño de calentamiento. Se añadió a la mezcla de reacción EtOAc y a continuación se filtró la mezcla y se concentró a vacío. El residuo se utilizó en la siguiente reacción sin purificar. MS (EI) *m/z* = 389 (M+H).

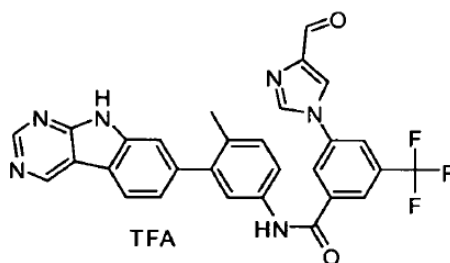
*Etapa 4: 3-fluoro-*N*-3'-[(5-yodopirimidin-4-il)amino]-6-metilbifenil-3-il-5-(trifluorometil)-benzamida*

Se mezcló *N*-(3'-amino-6-metilbifenil-3-il)-3-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida (3,80 g, 9,78 mmoles) con 4-cloro-5-yodopirimidina (2,35 g, 9,78 mmoles) en etanol (54,4 ml) y se calentó a reflujo durante 2 horas. Se añadió a la reacción solución de Na₂CO₃ saturado y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. Se sometió a cromatografía el concentrado sobre gel de sílice utilizando EtOAc/hexanos al 30% para dar el producto 4,31 g, rendimiento del 74%. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,46 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,90 (brs, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 2,31 (s, 3H). MS (EI) *m/z* = 593 (M+H).

10 **Etapa 5: 3-fluoro-*N*-[4-metil-3-(9H-pirido[4,5-*b*]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida**

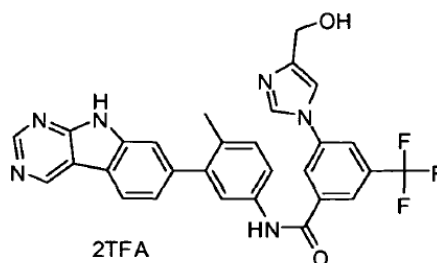
Se mezcló 3-fluoro-*N*-3'-[(5-yodopirimidin-4-il)amino]-6-metilbifenil-3-il-5-(trifluorometil)-benzamida (4,30 g, 7,26 mmoles) con acetato de paladio (0,16 g, 0,72 mmoles), tri-*o*-tolilfosfina (0,44 g, 1,4 mmoles) y acetato de sodio en dimetilformamida (DMF) (42,0 ml) y se desgasificó y se agitó durante 5 minutos. Se calentó la reacción a 147°C (temperatura de baño de aceite) durante 16 horas y a 160°C (temperatura de baño de aceite) durante 8 horas, momento en el que el análisis LCMS no mostró material de partida presente. Se concentró la reacción hasta un volumen mínimo (aproximadamente 2 ml) y se trituro el concentrado y se lavó con éter para dar el producto 1,70 g, 50%. ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 12,40 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 2,26 (s, 3H). MS (EI) *m/z* = 465 (M+H).

20 **Ejemplo 20: Trifluoroacetato de 3-(4-Formil-1H-imidazol-1-il)-*N*-[4-metil-3-(9H-pirido[4,5-*b*]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida (6C)**



35 Se mezcló 3-fluoro-*N*-[4-metil-3-(9H-pirido[4,5-*b*]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)-benzamida (0,030 g, 0,064 mmoles) con 1H-imidazol-4-carbaldehído (0,031 g, 0,32 mmoles) y carbonato de potasio (0,045 g, 0,32 moles) en DMF (0,7 ml) y se calentó a 120°C durante 16 horas. A continuación, se diluyó la reacción con THF y se filtró, y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante LC preparativa para dar el producto (14 mg, rendimiento del 33%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 13,13 (brs, 1H), 10,57 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 2,27 (s, 3H). MS (EI) *m/z* = 541 (M+H).

45 **Ejemplo 21: Bis(trifluoroacetato) de 3-[4-(Hidroxiometil)-1H-imidazol-1-il]-*N*-[4-metil-3-(9H-pirido[4,5-*b*]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida (sal) (7B).**



60 Se disolvió 3-(4-Formil-1H-imidazol-1-il)-*N*-[4-metil-3-(9H-pirido[4,5-*b*]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida (20,00 mg, 0,037 mmoles) en metanol (1,00 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió a la reacción tetrahidroborato de sodio (4,0 mg, 0,00010 moles) y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 minutos y a 25°C durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó mediante LC preparativa para dar el producto (6,8 mg, rendimiento del 24%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 12,84 (brs, 1H), 10,60 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,27 (brs, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,36 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 2,27 (s, 3H). MS (EI) *m/z* = 543 (M+H).

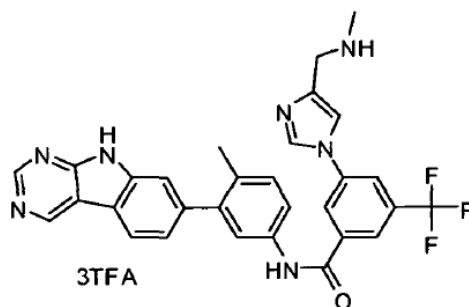
65

Ejemplo 22: Tris(trifluoroacetato) de 3-4-[(metilamino)metil]-1H-imidazol-1-il-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida (8B).

5

10

15



20

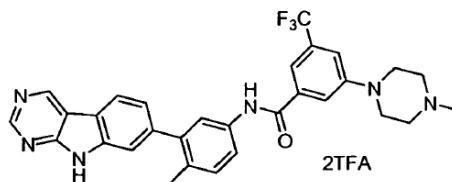
25

Se mezcló cianoborohidruro de sodio (7,0 mg, 0,11 mmoles) con dicloruro de cinc (15 mg, 0,11 mmoles) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se añadió a la mezcla 3-(4-formil-1H-imidazol-1-il)-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida (20,00 mg, 0,037 mmoles) con cloruro de metilamonio (9,99 mg, 0,148 mmoles) y se calentó la mezcla a 75°C durante 6 horas en un vial sellado. A continuación, se concentró la reacción a vacío y se purificó el producto mediante LC preparativa (dos veces) (4 mg, rendimiento del 12%). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 12,80 (brs, 1H), 10,57 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,82 (brs, 2H), 8,62 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (m, 2H), 8,29 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 2,58 (m, 3H), 2,27 (s, 3H). MS (EI) *m/z* = 556 (M+H).

Ejemplo 26: Bis(trifluoroacetato) de 3-(4-metilpiperazin-1-il)-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida

30

35



40

45

A 3-fluoro-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)-benzamida (20,0 mg, 0,0431 mmoles) se añadió 1-metilpiperazina (300,0 ul, 2,705 mmoles) y carbonato de potasio (7,1 mg, 0,052 mmoles). Se selló la mezcla resultante y se calentó a 140°C durante 48 horas. Se dejó enfriar la reacción, a continuación se diluyó con THF y MeOH y se purificó mediante LCMS preparativa de pH 2 para recuperar el producto como una sal de bis-TFA (20,5 mg, rendimiento del 62%). ¹H RMN (DMSO-d₆): 12,8 (brs, 1H), 10,40 (s, 1H), 9,81 (brs, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,74 (m, 4H), 7,51 (d, 2H), 7,37 (dd, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). MS (EI) *m/z* = 545 (M+H).

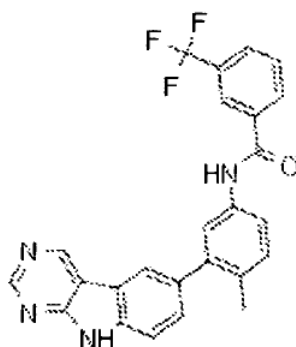
Ejemplo 40: N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida

50

55

60

65



Etapa 1: N-(6-metil-4'-nitrobifenil-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

A N-(3-yodo-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida (400,0 mg, 0,99 mmoles) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborolano (270 mg, 1,1 mmoles) seguido de tolueno (8,2 ml), a continuación etanol (1,15 ml) y K_2CO_3 (270 mg, 2,0 mmoles en 1,1 ml de agua). Se desgasificó la reacción con N_2 , a continuación se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (60 mg, 0,05 mmoles). Se desgasificó de nuevo la reacción y a continuación se calentó a reflujo en atmósfera de N_2 a 90°C hasta que la LCMS y la CCF indicaron finalización de la reacción, aproximadamente 16 horas. A continuación se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se transfirió a un embudo de separación y se repartió entre agua y EtOAc. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con agua, a continuación con NaCl acuoso saturado, se secó ($MgSO_4$) y a continuación se evaporó a sequedad para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto (379 mg, 95,79%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,29 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,5-7,7 (m, 5H), 7,33 (d, 1H), 2,26 (s, 3H). MS (EI) m/z = 401 (M+H).

Etapa 2: N-(4'-amino-6-metilbifenil-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

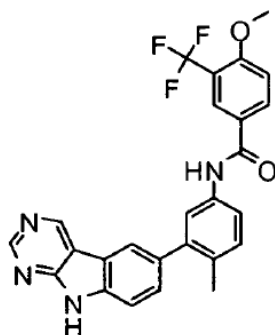
A N-(6-metil-4'-nitrobifenil-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (375 mg, 0,937 mmoles) se añadió 1,4-dioxano (12 ml) y agua (6,2 ml), a continuación hidróxido de amonio (220 μ l, 5,6 mmoles) seguido de ditionito de sodio (1,4 g, 7,9 mmoles). Se agitó la reacción a temperatura ambiente hasta que la LCMS indicó finalización de la reducción, por lo general 30-60 minutos. La reacción va acompañada de un cambio de color de amarillo a incoloro. Se repartió la reacción entre agua y EtOAc y se lavó la fase orgánica con agua y NaCl acuoso saturado, a continuación se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para dar el producto bruto (155 mg, 44,8%) que se utilizó sin purificación adicional en la reacción posterior. MS (EI) m/z = 371 (M+H).

Etapa 3: N-4'-[(5-yodopirimidin-4-il)amino]-6-metilbifenil-3-il-3-(trifluorometil) benzamida

A N-(4'-amino-6-metilbifenil-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (60,0 mg, 0,162 mmoles) se añadió 4-cloro-5-yodopirimidina (39 mg, 0,16 mmoles) seguido de etanol (0,47 ml). Se calentó la reacción a 80°C en un tubo sellado hasta que la LCMS indicó la finalización de la reacción, por lo general 1-2 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. Se repartió el residuo entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y EtOAc, se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para dar el producto bruto, que a continuación se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto final (39,9 mg, 42,88%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,61 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,5-7,7 (m, 5H), 7,40 (m, 3H), 7,29 (d, 1H), 2,29 (s, 3H). MS (EI) m/z = 575 (M+H).

Etapa 4: N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida

A N-4'-[(5-yodopirimidin-4-il)amino]-6-metilbifenil-3-il-3-(trifluorometil)benzamida (35,0 mg, 0,061 mmoles) se añadió tri-*o*-tolilfosfina (7,0 mg, 0,02 mmoles) y acetato de sodio (7,5 mg, 0,091 mmoles) seguido de DMF (0,42 ml). Se desgasificó la reacción con N_2 , a continuación se añadió acetato de paladio (3,0 mg, 0,01 mmoles). Se desgasificó de nuevo la reacción, a continuación se calentó a reflujo en atmósfera de N_2 hasta que la LCMS indicó la finalización de la reacción, por lo general 16 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y NaCl acuoso saturado, se secó ($MgSO_4$) y se filtró y se concentró el filtrado a sequedad para dar el producto bruto. Se purificó el producto mediante LCMS preparativa de fase inversa para recuperar el producto como una base libre (2,50 mg, 9,2%). 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 9,36 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,5-7,8 (m, 5H), 7,33 (d, 1H), 2,30 (s, 3H). MS (EI) m/z = 447 (M+H).

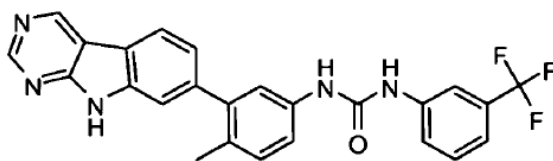
Ejemplo 41: 4-fluoro-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida**Etapa 1: 4-Metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)anilina**

A 3-fluoro-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)fenil]benzamida (205 mg, 0,517 mmoles) se añadió 1,4-dioxano (3,1 ml) e hidróxido de sodio acuoso (3,8 M, 2,72 ml, 10,0 mmoles) seguido de hidróxido de sodio sólido (1,67 g, 41,7 mmoles). Se calentó la reacción a 100°C hasta que la LCMS indicó la finalización de la hidrólisis, por lo general 16-24 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc, lo que dio como resultado la formación de sólidos. Estos sólidos se disolvieron mediante extracciones sucesivas con EtOAc y CHCl₃:IPA 3:1. Las fases orgánicas se lavaron por separado con agua y NaCl acuoso saturado, a continuación se secaron (MgSO₄), se combinaron las soluciones secas y se evaporaron a sequedad para dar el producto bruto (133 mg, 93,8%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 12,33 (bs, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,4-6,6 (m, 2H), 5,00 (bs, 2H), 2,08 (s, 3H). MS (EI) *m/z* = 275 (M+H).

Etapa 2: 4-metoxi-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)fenil]-3-(trifluorometil)-benzamida

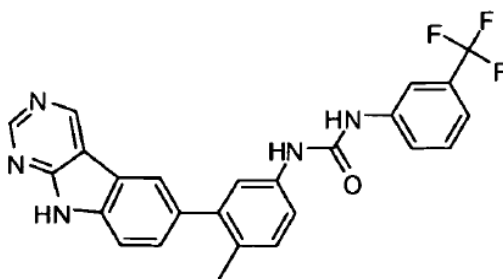
A cloruro de 4-metoxi-3-(trifluorometil)benzoilo (11,0 µl, 0,070 mmoles) se añadió una solución de 4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)anilina (17,5 mg, 0,064 mmoles) y DIPEA (16 µl, 0,089 mmoles) en tetrahidrofurano (THF) (0,4 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente hasta que la LCMS indicó la finalización de la reacción, por lo general 16 horas. Se diluyó la mezcla de reacción hasta un total de 2 ml con THF y MeOH y se purificó mediante LCMS preparativa para recuperar el producto como una sal de TFA (18,6 mg, 49,4%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 13,0 (bs, 1H), 10,33 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,24 (m, 2H), 7,7-7,8 (m, 3H), 7,63 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 2,25 (s, 3H). MS (EI) *m/z* = 477 (M+H).

Ejemplo 47: N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)-fenil]urea



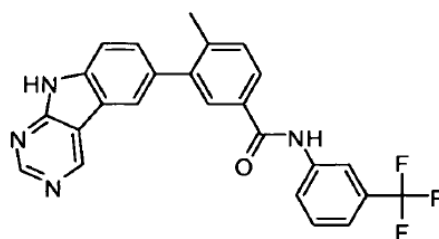
A 1-isocianato-3-(trifluorometil)benzene (8,7 µl, 0,062 mmoles) se añadió una solución de 4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)anilina (17,0 mg, 0,062 mmoles) y DIPEA (16 µl, 0,089 mmoles) en THF (0,4 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente hasta que la LCMS indicó la finalización de la reacción, por lo general 3-4 horas. Se diluyó la mezcla de reacción hasta un total de 2 ml con THF y MeOH y se purificó mediante LCMS preparativa para recuperar el producto como una sal de TFA (16,7 mg, 46,9%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 13,0 (bs, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,15 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,4-7,6 (m, 5H), 7,2-7,4 (m, 3H), 2,21 (s, 3H). MS (EI) *m/z* = 462 (M+H).

Ejemplo 48: N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)-fenil]urea



A 1-isocianato-3-(trifluorometil)benzene (9,8 µl, 0,070 mmoles) se añadió una solución de 4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)anilina (17,5 mg, 0,064 mmoles) y DIPEA (16 µl, 0,089 mmoles) en THF (0,4 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente hasta que la LCMS indicó la finalización de la reacción, por lo general 16 horas. Se diluyó la mezcla de reacción hasta un total de 2 ml con THF y MeOH y se purificó mediante LCMS preparativa para recuperar el producto como una sal de TFA (17,1 mg, 46,6%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 13,1 (bs, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,15 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,4-7,6 (m, 3H), 7,2-7,4 (m, 3H), 2,21 (s, 3H). MS (EI) *m/z* = 462 (M+H).

Ejemplo 49: 4-Metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]-benzamida



5

10

15 **Etapa 1: 6-metil-4'-nitro-N-[3-(trifluorometil)fenil]bifenil-3-carboxamida**

Se mezcló 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborolano (0,35 g, 0,0014 moles) con 3-yodo-4-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida (0,73 g, 0,0018 moles) y carbonato de potasio (0,50 g, 0,0036 moles) en tolueno (15,00 ml), etanol (2,10 ml) y agua (2,00 ml) y se desgasificó la mezcla. Se añadió a la reacción tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,10 g, 0,000086 moles) y se calentó la mezcla a reflujo durante 8 horas. Se extrajo la reacción con acetato de etilo y se lavaron los extractos orgánicos con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. Se sometió a cromatografía el concentrado sobre gel de sílice utilizando EtOAc/hexanos al 30% para dar el producto (0,32 g, rendimiento del 57%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,33 (dd, 2H), 7,76-7,93 (m, 5H), 7,43-7,54 (m, 5H), 2,35 (s, 3H). MS (EI) m/z = 401 (M+H).

20

25

Etapa 2: 4'-amino-6-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]bifenil-3-carboxamida

Se disolvió 6-metil-4'-nitro-N-[3-(trifluorometil)fenil]bifenil-3-carboxamida en 1,4-dioxano (10,00 ml, 0,1281 moles) y agua (5,00 ml, 0,278 moles) y se añadió hidróxido de amonio (0,18 ml, 0,0045 moles). Se añadió a la reacción ditionito de sodio (1,10 g, 0,00632 moles) y se agitó esta mezcla a 25°C durante 2 horas, momento en el que el análisis HPLC mostró la formación de anilina. Se extrajo la reacción con acetato de etilo y se lavaron los extractos orgánicos con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. MS (EI) m/z = 371 (M+H).

30

35 **Etapa 3: 4'-[(5-yodopirimidin-4-il)amino]-6-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]bifenil-3-carboxamida**

Se mezcló 4'-amino-6-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]bifenil-3-carboxamida (0,26 g, 0,00070 moles) con 4-cloro-5-yodopirimidina (0,17 g, 0,00070 moles) en etanol (3,00 ml, 0,0514 moles) y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas, momento en el que el análisis LCMS mostró principalmente producto. Se añadió a la reacción solución de Na₂CO₃ saturado y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. Se sometió a cromatografía el concentrado sobre gel de sílice utilizando EtOAc/hexanos al 30% para dar el producto (178 mg, rendimiento del 44%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,66 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,70-7,89 (m, 5H), 7,37-7,50 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 2,38 (s, 3H). MS (EI) m/z = 575 (M+H).

40

45 **Etapa 4: 4-Metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida**

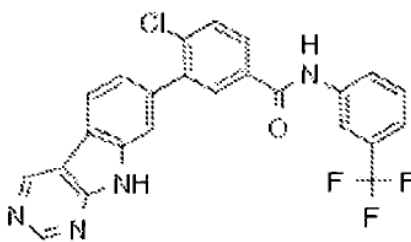
Se mezcló 4'-[(5-yodopirimidin-4-il)amino]-6-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]bifenil-3-carboxamida (0,168 g, 0,000292 moles) con acetato de paladio (0,013 g, 0,000058 moles), tri-*o*-tolilfosfina (0,036 g, 0,00012 moles) y acetato de sodio (0,036 g, 0,00044 moles) en DMF (2,0 ml, 0,026 moles) y se calentó la mezcla a reflujo durante 4 horas. El análisis del espectro de masas mostró una conversión de aproximadamente un 60%. Se continuó la reacción durante 2,5 horas, momento en el que el análisis LCMS mostró una conversión de aproximadamente un 75%. Se extrajo la reacción con acetato de etilo y se lavaron los extractos orgánicos con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. Se sometió a cromatografía el concentrado sobre gel de sílice, utilizando EtOAc/hexanos 2:1 para dar el producto (75 mg, rendimiento del 57%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 9,23 (s, 1H), 9,10 (brs, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,80-8,00 (m, 5H), 7,39-7,84 (m, 5H), 2,39 (s, 3H). MS (EI) m/z = 447 (M+H).

55

Ejemplo 50: 4-Cloro-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida

60

65



5
10
15 *Etapa 1: 4-Cloro-3-yodo-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida*

Se suspendió ácido 4-cloro-3-yodobenzoico (1,00 g, 0,00354 moles) en DCM (9 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió a la mezcla DMF (27 µl, 0,00035 moles) seguido de cloruro de oxalilo (0,449 ml, 0,00531 moles). Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 minutos y a continuación se calentó a 20°C y se agitó durante 60 minutos, momento en el que se produjo la solución. La LCMS de una muestra inactivada en metanol mostró la formación limpia del éster metílico (M+H 297/299, 3:1). Se concentró la mezcla de reacción para eliminar el exceso de cloruro de oxalilo, que proporcionó cloruro de ácido como un ácido sólido de color amarillo. Se añadió al producto DCM (10 ml), 3-(trifluorometil)bencenamina (0,484 ml, 0,00389 moles), se añadió a continuación DIPEA (0,925 ml, 0,00531 moles). Después de 16 horas, la LCMS mostró una conversión limpia a la M+H 426/428 (3:1) esperada. Se inactivó la reacción en ácido cítrico al 10% y se extrajo la mezcla resultante con DCM. Se lavó la capa orgánica con agua, a continuación con NaHCO₃ saturado, y se secó (Na₂SO₄). Se añadió a la capa orgánica seca un volumen igual de hexano y se concentró esta mezcla utilizando un evaporador rotatorio para eliminar la mayor parte o la totalidad del DCM. Se filtró el sólido resultante, se lavó con hexano y se secó al aire para dar 1,29 g de amida sólida blanquecina.

20
25
30 *Etapa 2: 6-cloro-3'-nitro-N-[3-(trifluorometil)fenil]bifenil-3-carboxamida*

Se mezcló 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborolano (0,40 g, 0,0016 moles) con 4-cloro-3-yodo-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida (0,600 g, 0,00141 moles), carbonato de potasio (0,39 g, 0,0028 moles), tolueno (10 ml), etanol (1,7 ml) y agua (1,1 ml). Se desgasificó la mezcla por burbujeo de nitrógeno a través de la misma. Se añadió a la reacción tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,078 g, 0,000068 moles). Se calentó la reacción a reflujo durante 16 horas. La LCMS mostró una conversión de aproximadamente un 80% a M+H 421/423 (3:1). Se extrajo la reacción con acetato de etilo y se lavaron los extractos orgánicos con agua, NaCl saturado y a continuación se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó a vacío para dar 0,87 g de aceite. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida automática sobre gel de sílice. Se utilizó una columna de 40 g; un flujo de 40 ml/minuto; [A=hexano] [B=EtOAc]. A, 4 minutos; gradiente de B al 20% en 30 minutos. El producto eluyó en 23-28 minutos (material de partida a los 16-18 minutos). La eliminación del disolvente a vacío dio 0,46 g de un sólido de color blanco.

35
40
45 *Etapa 3: 3'-amino-6-cloro-N-[3-(trifluorometil)fenil]bifenil-3-carboxamida*

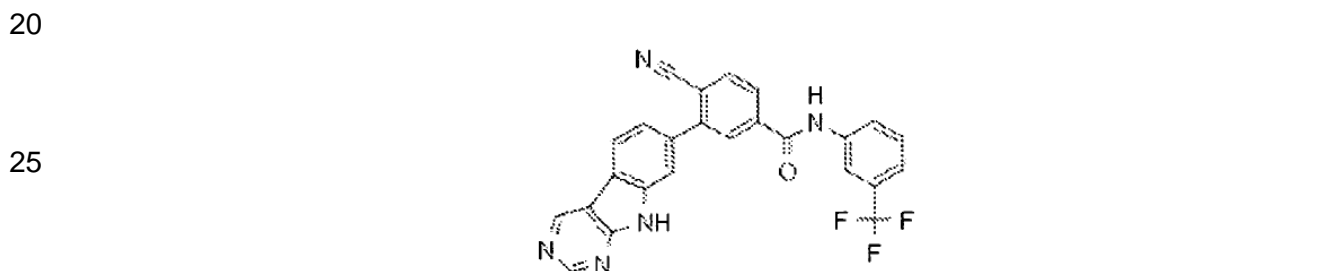
Se disolvió 6-cloro-3'-nitro-N-[3-(trifluorometil)fenil]bifenil-3-carboxamida (0,46 g, 0,0011 moles) en metanol (40 ml), e hidróxido de paladio sobre carbono (20%; 88 mg; 50% de humedad; 0,000063 moles). Se hidrogenó la mezcla resultante a 60 psi y 20°C durante 20 horas, momento en el que la LCMS mostró una conversión casi completa en la anilina (acompañada de un 3% de deoloración). Se filtró la mezcla de reacción y se lavó minuciosamente. Se concentró el filtrado a vacío para dar 0,33 g de producto. Se purificó el producto mediante HPLC preparativa/MS utilizando una columna C18 de 30 mm x 100 mm; CH₃CN-H₂O al 35% (TFA al 0,1%), 1 minuto, hasta 55% a los 6 minutos; 60 ml/minuto; detector fijado a m/z 391; tiempo de retención, 5,5 minutos. Se liofilizó la mezcla resultante para producir 258 mg de sal de TFA como un sólido de color blanco. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 10,62 (br s, 1H, amida NH); 8,20 (s, 1H); 8,04 (d, 1H); 8,00 (m, 2H); 7,75 (d, 1H); 7,59 (t, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,35 (t, 1H); 7,00 (m, 3H).

50
55 *Etapa 4: 6-Cloro-3'-[(5-yodopirimidin-4-il)amino]-N-[3-(trifluorometil)fenil]bifenil-3-carboxamida*

Se mezcló en un vial con tapón de rosca, 3'-amino-6-cloro-N-[3-(trifluorometil)fenil]bifenil-3-carboxamida (240 mg de sal de TFA, 0,476 mmoles) con 4-cloro-5-yodopirimidina (0,131 g, 0,543 mmoles) y alcohol isopropílico (2,0 ml) y se calentó la mezcla a 80°C. Después de 16 horas, se finalizó la reacción mediante LCMS (M+H 595/597, 3:01). Se añadió a la mezcla de reacción una solución de carbonato de potasio. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo y se lavaron los extractos orgánicos con agua y a continuación con NaCl saturado, y a continuación se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo (0,3 g). CCF (EtOAc-hexano al 30%) Rf 0,19. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida automática sobre gel de sílice utilizando una columna de 12 g; flujo de 30 ml/minuto; [A=hexano] [B=EtOAc]. A, 4 minutos; gradiente de 30% de B en 30 minutos. El producto eluyó en 26-32 minutos y las fracciones se concentraron para dar 0,19 g del producto purificado.

Etapa 5: 4-Cloro-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida

Se agitó tri-*o*-tolilfosfina (2.0E1 mg, 0,064 mmoles) en DMF (2 ml). Se desgasificó la mezcla por burbujeo de nitrógeno a través de la misma hasta finalizar todas las adiciones. Se añadió a la mezcla acetato de paladio (7,2 mg, 0,032 mmoles) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 5 minutos. Se añadió a la mezcla resultante acetato de sodio (39,5 mg, 0,482 mmoles) y 6-cloro-3'-[(5-yodopirimidin-4-il)amino]-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]bifenil-3-carboxamida (0,191 g, 0,321 mmoles). Se calentó la mezcla resultante a reflujo. Después de 4 horas, la LCMS mostró la finalización de la reacción para dar el producto deseado, M+H 467; y pequeñas cantidades de producto de reducción (M+H 469) y de productos de decloración (M+H 433). Se aisló el producto mediante HPLC preparativa utilizando una columna C18 de 30 mm x 100 mm; CH₃CN-H₂O al 35% (TFA al 0,1%), 1,5 minutos, hasta 55% a los 6 minutos; 60 ml/minuto, detector fijado a 285 nm; tiempo de retención, 4,9 minutos; tiempo de retención del producto de decloración, 4,5 minutos. Se liofilizaron las fracciones de la HPLC para producir el producto sal de TFA, un sólido de color blanco: ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 13,0 (s, 1H, NH); 10,7 (s, 1H, amida NH); 9,63 (s, 1H, NH); 9,11 (s, 1H); 8,44 (d, 1H); 8,36 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,09 (d, 1H); 8,02 (t, 2H); 7,95 (s, 1H), 7,84 (d, 1H); 7,70 (t, 1H); 7,62 (t, 1H); 7,47 (d, 1H).

Ejemplo 51: 4-ciano-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]-benzamida

Se agitaron 4-cloro-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida (60 mg de sal de TFA, 0,103 mmoles), cianuro de cinc (121 mg, 1,03 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (59 mg, 0,051 mmoles), en DMF (3 ml) y la mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno. Se calentó la mezcla en un reactor de microondas a 175°C durante 1 hora. La LCMS mostró una conversión en el producto deseado del 65%, M+H 458. Se aisló el producto mediante LCMS preparativa utilizando una columna C18 de 30 mm x 100 mm; CH₃CN-H₂O al 35% (TFA al 0,1%), 1 minuto, hasta 55% a los 6 minutos; 60 ml/minuto; detector fijado a m/z 458. Las fracciones de la HPLC se sometieron a evaporación rotatoria para dar 23 mg del producto como una sal de TFA. Se purificó el producto mediante HPLC preparativa utilizando una columna C18 de 19 mm x 100 mm; CH₃CN-H₂O al 50% (AcOH al 0,1%), 1 minuto, hasta 75% a los 6 minutos; 30 ml/minuto; detector fijado a 254 nm; tiempo de retención, 3,9 minutos. Se combinaron las fracciones que contenían el producto puro y se liofilizaron para producir 4 mg. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12,88 (s, 1H, NH); 10,83 (s, 1H, amida NH); 9,61 (s, 1H, NH); 9,07 (s, 1H); 8,48 (d, 1H); 8,29 (d, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,20 (d, 1H); 8,14 (dd, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,62 (t, 1H); 7,49 (d, 1H).

Ejemplo 66: 4-Metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-N-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-benzamida**Etapa 1: Ácido 6-metil-3'-nitrobifenil-3-carboxílico**

Se mezcló 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborolano (5,16 g, 0,0207 moles) con ácido 3-yodo-4-metilbenzoico (4,94 g, 0,0188 moles) y carbonato de potasio (10,4 g, 0,0753 moles) en tolueno (100 ml), 1-butanol (20 ml) y agua (15 ml), y se desgasificó de nuevo la mezcla resultante mediante burbujeo de nitrógeno a través de la misma. Se añadió a la reacción tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,0 g, 0,00091 moles). Se agitó rápidamente la mezcla y se calentó a reflujo durante 1,5 horas. El análisis LCMS mostró la finalización de la reacción, M+H 258. A continuación, se enfrió la mezcla a 20°C. Se desechó la capa acuosa. Se añadió a la capa orgánica NaHCO₃ saturado. Se extrajo la capa de tolueno con bicarbonato de sodio acuoso y a continuación se descartó. Se combinaron el bicarbonato de sodio acuoso y las capas de alcohol, a continuación se acidificaron a pH 2,5 con HCl. Precipitó un sólido de color blanco y se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para dar 4,3 g del producto. El filtrado contenía sólo una pequeña cantidad de producto.

Etapa 2: Ácido 3'-amino-6-metilbifenil-3-carboxílico

5 Se disolvió ácido 6-metil-3'-nitrobifenil-3-carboxílico (4,30 g, 16,7 mmoles) en una mezcla de agua (12,0 ml),
 1-butanol (100 ml), e hidróxido de potasio (0,95 g, 14 mmoles) por calentamiento a 40°C. Se añadió a esta mezcla
 formiato de potasio (14,1 g, 167 mmoles) y paladio al 10% sobre carbono (2,8 g, 50% de humedad, 1,34 mmoles).
 Se agitó rápidamente la mezcla resultante y se calentó a 75°C durante 16 horas, momento en el que la LCMS
 10 mostró la conversión completa en la anilina (UVmax 205 nm y 230 nm). Se filtró la mezcla en caliente a través de
 tierra de diatomeas para separar el catalizador y se lavó el lecho del filtro con BuOH caliente. Se separaron las
 capas. El BuOH se sometió a evaporación rotatoria para dar 5,0 g de un residuo sólido. Se disolvió el sólido en 50 ml
 de agua a 20°C (solución transparente, pH 9-10). Se añadió, gota a gota, HCl concentrado para ajustar el pH a 5,0
 (se utilizaron 1,45 ml). Precipitó la forma zwitteriónica del producto y se separó por filtración, a continuación se lavó
 15 con una pequeña cantidad de agua; se secó al aire, a continuación se secó a alto vacío para proporcionar 3,1 g del
 producto como un polvo blanquecino. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,78 (dd, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,06 (t, 1H);
 6,55 (ddd, 1H); 6,50 (t, 1H); 6,44 (dt, 1H); 2,27 (s, 3H).

Etapa 3: Ácido 3'-[(5-yodopirimidin-4-il)amino]-6-metilbifenil-3-carboxílico

20 Se mezcló ácido 3'-amino-6-metilbifenil-3-carboxílico (3,00 g, 0,0132 moles) con 4-cloro-5-yodopirimidina (3,30 g,
 0,0137 moles) y alcohol isopropílico (60 ml). Se calentó la mezcla resultante a 80°C, temperatura a la que se produjo
 la solución. Poco tiempo después, el producto comenzó a precipitar. A las 2 horas, la HPLC mostró una conversión
 en producto del 95%. Método HPLC: Zorbax SB C18, 5 µm, 15 cm, 35 C, flujo de 1,2 ml/minuto, CH₃CN-H₂O al 25%
 (TFA al 0,05%), hasta CH₃CN al 100% en 8,0 minutos; tiempo de detención 11 minutos; detector a 254 nm y
 25 220 nm; tiempo de retención: material de partida, 2,8 minutos (UVmax 205 nm y 230 nm); pirimidina, 4,8 minutos
 (UVmax 240 nm y 270 nm); producto, 4,9 minutos (UVmax 204 nm, 228 nm y 290 nm). Se enfrió la reacción a 20°C.
 Se aisló el producto por filtración, se lavó con iPrOH y a continuación se secó a vacío. Rendimiento: 5,35 g de un
 polvo de color marrón claro. Se cree que el producto es la sal parcial o sal de HCl. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,62
 (br s, 1H, NH); 8,83 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 7,83 (dd, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,42-7,58 (m, 4H); 7,25 (dt, 1H); 2,33 (s, 3H).

Etapa 4: Ácido 4-Metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)benzoico

35 Se agitó tri-*o*-tolilfosfina (18 mg, 0,060 mmoles) en DMF (3 ml). Se desgasificó la mezcla por burbujeo de nitrógeno a
 través de la misma hasta finalizar todas las adiciones. Se añadió a la mezcla acetato de paladio (6,8 mg,
 0,030 mmoles) y se agitó la mezcla resultante a 20°C durante 5 minutos. Se añadió a esta mezcla acetato de sodio
 (37,1 mg, 0,452 mmoles) y ácido 3'-[(5-yodopirimidin-4-il)amino]-6-metilbifenil-3-carboxílico (0,13 g, 0,30 mmoles).
 Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 2 horas. La LCMS mostró la finalización de la reacción para dar el
 producto deseado, M+H 304; y una pequeña cantidad de producto de reducción (M+H 306). Se enfrió la mezcla a
 20°C. Se aisló el producto mediante HPLC preparativa/MS utilizando una columna C18 de 30 mm x 100 mm;
 40 CH₃CN-H₂O al 25% (TFA al 0,1%), 1,75 minutos, hasta 40% a los 6 minutos; 60 ml/minuto, detector ajustado a m/z
 304; tiempo de retención, 3,2 minutos; producto de reducción, 4,3 minutos. Se liofilizaron las fracciones de la HPLC
 para producir 45 mg de la sal de TFA, un sólido de color blanco. ¹H RMN (d₆-DMSO) δ 13,0 (br s, 1H, NH); 9,6 (s,
 1H); 9,1 (s, 1H); 8,3 (d, 1H); 7,8 (m, 2H); 7,5 (s, 1H); 7,4 (m, 2H); 2,3 (s, 3H).

Etapa 1a: 5-(trifluorometil)piridin-3-amina

45 Se disolvió 2-cloro-3-nitro-5-(trifluorometil)piridina (0,850 g, 3,75 mmoles) en metanol (17 ml) y se añadió paladio
 sobre carbono (800 mg de un 10%, 50% de humedad, 0,375 mmoles). Se hidrogenó la mezcla a 60 psi y 20°C
 durante 16 horas. La LCMS no mostró material de partida restante o producto intermedio hidroxilamina (M+H
 213/215, 3:1), y mostró una mezcla de producto parcialmente reducido (M+H 163; UVmax 214 nm, 258 nm y
 50 332 nm) y el producto totalmente reducido (M+H 169; sin UV). Se filtró la mezcla y se lavó el filtrado minuciosamente
 y se concentró a vacío para dar 0,74 g del producto como la sal de HCl. Se purificó el producto mediante HPLC
 preparativa/MS utilizando una columna C18 de 30 mm x 100 mm; CH₃CNH₂O al 20% (NH₄OH al 0,1%), 1 minuto,
 hasta 40% a los 6 minutos; 60 ml/minuto; detector fijado a m/z 163; tiempo de retención, 4,4 minutos. Se combinaron
 55 las fracciones que contenían el producto puro y se concentraron para dar un aceite, 52 mg, rendimiento del 8%. ¹H
 RMN (CDCl₃) δ 8,26 (s, 1H); 8,24 (d, 1H); 7,15 (t, 1H); 4,00 (s, 2H).

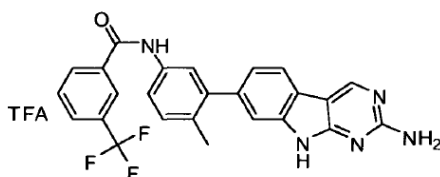
Etapa 5: 4-Metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)benzamida

60 Se añadió a un vial ácido 4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)benzoico (15,2 mg, 0,0501 mmoles), DMF (0,32 ml) y
 N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (22,9 mg, 0,0601 mmoles). Se agitó esta mezcla 15 minutos a
 TA. A continuación se añadió a la mezcla 5-(trifluorometil)piridin-3-amina (10,6 mg, 0,0651 mmoles). Se agitó la
 mezcla resultante a 70°C durante 18 horas. La LCMS indicó el consumo completo del éster activado (M+H 422) y
 mostró el producto (M+H 448). Se aisló el producto mediante HPLC preparativa/MS utilizando una columna C18 de
 65 19 mm x 100 mm; CH₃CN-H₂O al 28% (TFA al 0,1%), 1 minuto, hasta 48% a los 6 minutos; 30 ml/minuto. Se
 liofilizaron las fracciones de la HPLC que contenían el producto para producir un sólido de color amarillo claro,
 5,6 mg, rendimiento del 20%. La FMR mostró que era la sal de mono TFA; y contenían algo de PF₆ residual. ¹H

RMN (DMSO-d₆) δ 13,29 (s, 1H, NH); 10,76 (s, 1H, amida NH); 9,72 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 9,20 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,62 (s, 1H); 8,44 (d, 1H); 7,98 (m, 2H); 7,66 (s, 1H); 7,56 (d, 1H); 7,53 (d, 1H).

5 **Ejemplo 67: Trifluoroacetato de N-[3-(2-amino-9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-4-metilfenil]-3-(trifluorometil)benzamida**

10



15

Etapa 1: N-3'-[(2-cloro-5-yodopirimidin-4-il)amino]-6-metilbifenil-3-il-3-(trifluorometil)-benzamida

Se mezcló N-(3'-amino-6-metilbifenil-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (0,27 g, 0,73 mmoles) con 2,4-dicloro-5-yodopirimidina (0,22 g, 0,80 mmoles) y bicarbonato de sodio (0,067 g, 0,80 mmoles) en etanol (5,00 ml, 85,6 mmoles) y se calentó la mezcla a 62°C durante 16 horas. Se extrajo la reacción con acetato de etilo y se lavaron los extractos orgánicos con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. Se sometió a cromatografía el concentrado sobre gel de sílice utilizando EtOAc/hexanos al 33% para dar el producto (0,25 g, rendimiento del 57%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,45 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,64 (m, 5H), 7,46 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,17 (m, 1H), 2,35 (s, 3H). MS (EI) m/z = 609 (M+H).

25

Etapa 2: N-(3'-[5-yodo-2-(metiltio)pirimidin-4-il]amino)-6-metilbifenil-3-il)-3-(trifluorometil)-benzamida

Se disolvió N-3'-[(2-cloro-5-yodopirimidin-4-il)amino]-6-metilbifenil-3-il-3-(trifluorometil)-benzamida (250 mg, 0,41 mmoles) en alcohol isopropílico (2,00 ml) con metil-mercaptopuro de sodio (34 mg, 0,49 mmoles). Se agitó la mezcla a 70°C durante 2 horas, momento en el que el análisis LCMS mostró principalmente producto. Se extrajo la reacción con acetato de etilo y se lavaron los extractos orgánicos con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,39 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,81 (m., 2H), 7,53-7,66 (m, 5H), 7,42 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,14 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). MS (EI) m/z = 621 (M+H).

35

Etapa 3: N-4-metil-3-[2-(metiltio)-9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il]fenil-3-(trifluorometil)-benzamida

Se mezcló N-(3'-[5-yodo-2-(metiltio)pirimidin-4-il]amino)-6-metilbifenil-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (0,21 g, 0,346 mmoles) con acetato de paladio (0,016 g, 0,069 mmoles), tri-o-tolilfosfina (0,042 g, 0,14 mmoles) y acetato de sodio (0,043 g, 0,52 mmoles) en DMF (2,00 ml, 25,9 mmoles) y se calentó la mezcla a reflujo durante 4 horas. El análisis del espectro de masas mostró una conversión de aproximadamente un 40%. Se continuó la reacción durante 16 horas, momento en el que el análisis LCMS mostró una conversión de aproximadamente el 100%. Se extrajo la reacción con acetato de etilo y se lavaron los extractos orgánicos con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y a continuación se concentraron a vacío. Se sometió a cromatografía el concentrado sobre gel de sílice utilizando EtOAc/hexanos al 30% para dar el producto contaminado con material de partida desyodado. Se lavó este producto con éter para dar el producto puro (17,2 mg, rendimiento del 10%). ¹H RMN (CD₃OD): δ 9,11 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). MS (EI) m/z = 493 (M+H).

50

Etapa 4: N-4-metil-3-[2-(metilsulfonil)-9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il]fenil-3-(trifluorometil)-benzamida

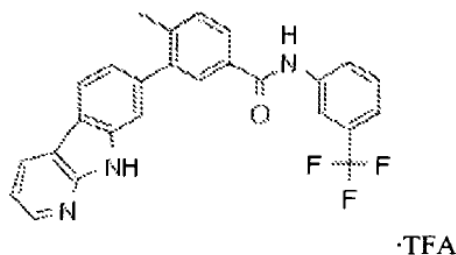
Se disolvió N-4-metil-3-[2-(metiltio)-9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il]fenil-3-(trifluorometil)-benzamida (16,0 mg, 0,0000325 moles) en cloroformo (2,00 ml, 0,0250 moles) y se añadió metanol (1,0 ml, 0,025 moles) y m-CPBA (2,0E1 mg, 0,000071 moles). Se agitó la mezcla resultante a 25°C durante 16 horas, momento en el que el análisis LCMS mostró principalmente producto. Se inactivó la reacción con NaHSO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos con NaHCO₃, agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. MS (EI) m/z = 525 (M+H).

55

Etapa 5: Trifluoroacetato de N-[3-(2-amino-9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-4-metilfenil]-3-(trifluorometil)benzamida

Se disolvió N-4-metil-3-[2-(metilsulfonil)-9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il]fenil-3-(trifluorometil)-benzamida (14,0 mg, 0,0267 mmoles) en etanol (0,722 ml) y se añadió amoniaco en agua (16 M, 0,260 ml). Se calentó la reacción a 75°C durante 3 días, momento en el que el análisis LCMS mostró principalmente producto estando presente aproximadamente un 30% de material de partida y dos productos secundarios. Se sometió la reacción a evaporación rotatoria y se purificó el concentrado mediante LC preparativa para dar el producto (4 mg, rendimiento del 26%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,41 (brs, 1H), 10,48 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,68-7,79 (m, 5H), 7,27-7,35 (m, 3H), 2,24 (s, 3H). MS (EI) m/z = 462 (M+H).

65

Ejemplo 68: 4-metil-3-(9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida, sal de trifluoroacetato*Etapa 1: 3-yodo-4-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida*

A una suspensión de ácido 3-yodo-4-metilbenzoico (3,00 g, 11,4 mmoles) en DCM (30 ml) a 0°C se añadió cloruro de oxalilo (1,45 ml, 17,2 mmoles) seguido de dos gotas de DMF. Se agitó la reacción a 0°C durante 30 minutos seguido de calentamiento a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se concentró la mezcla a vacío. Se añadió al residuo resultante DCM (30 ml), DIPEA (2,99 ml, 17,2 mmoles) y 3-(trifluorometil)-bencenammina (1,42 ml, 11,4 mmoles). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se vertió la mezcla en agua y se extrajo el producto con DCM. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, seguido de bicarbonato de sodio saturado, y a continuación se secaron sobre sulfato de sodio. Se añadió un volumen igual de hexano y se retiró la mayor parte del DCM a vacío. Se filtró el sólido de color amarillo resultante, se lavó con hexano y se secó al aire (4,27 g, 92%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,30 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,89-7,84 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 2,50 (s, 3H), MS(ES) (M+H) = 405,9.

Etapa 2: 6-Metil-3'-nitro-N-[3-(trifluorometil)fenil]bifenil-3-carboxamida

Se mezcló 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborolano (1,4 g, 5,6 mmoles) con 3-yodo-4-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida (2,00 g, 4,94 mmoles), carbonato de potasio (1,4 g, 9,9 mmoles), tolueno (40 ml), etanol (6,0 ml) y agua (4,0 ml). Se desgasificó la mezcla y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,27 g, 0,24 mmoles). Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 16 horas. A continuación se enfrió la reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos con agua, salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexanos al 20%-50% (1,92 g, 91%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,26 (dt, 1H), 8,22 (t, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,69 (dt, 1H), 7,65 (q, 1H), 7,53-7,38 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), MS(ES) (M+H) = 401,0.

Etapa 3: 3'-amino-6-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]bifenil-3-carboxamida

A 6-metil-3'-nitro-N-[3-(trifluorometil)fenil]bifenil-3-carboxamida (0,90 g, 2,2 mmoles) en etanol (22 ml) se añadió ácido acético (2 ml) y hierro (0,90 g, 16 mmoles) y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 1 hora. Se eliminó el disolvente a vacío. Se añadió acetato de etilo y se eliminaron los sólidos por filtración. Se lavó el filtrado secuencialmente con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y a continuación se concentró. El producto se utilizó sin purificación adicional (850 mg, 95%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,36 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,48-7,23 (m, 3H), 7,17 (t, 1H), 6,70-6,62 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 3,79-3,29 (br s, 2H), 2,30 (s, 3H), MS(ES) (M+H) = 371,1.

Etapa 4: 3'-[(3-bromopiridin-2-il)amino]-6-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]bifenil-3-carboxamida

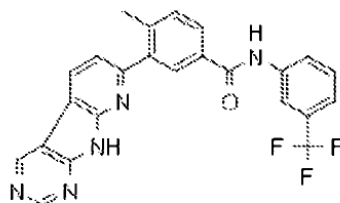
Se calentó pura una mezcla de 3'-amino-6-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]bifenil-3-carboxamida (150 mg, 0,41 mmoles) y 3-bromo-2-cloropiridina (90 mg, 0,47 mmoles) a 180°C en un baño de aceite. Se aumentó la temperatura a 200°C y a continuación se interrumpió el calentamiento y se dejó la mezcla de reacción en agitación durante 72 horas. Se disolvió el sólido resultante en metanol y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexanos al 0%-40%) para proporcionar el producto (87 mg, 39%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,45 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,81-7,74 (m, 3H), 7,58 (t, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,39-7,33 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 6,99 (dt, 1H), 6,67 (dd, 1H), 2,36 (s, 3H), MS(ES) (M+H) = 526,0/528,0.

Etapa 5: Sal de trifluoroacetato de 4-Metil-3-(9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida

A una mezcla desgasificada de 3'-[(3-bromopiridin-2-il)amino]-6-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]bifenil-3-carboxamida (0,085 g, 0,16 mmoles) y acetato de sodio (20 mg, 0,24 mmoles) en DMF (4 ml) se añadió tri-*o*-tolilfosfina (9,8 mg, 0,032 mmoles) y acetato de paladio (3,6 mg, 0,016 mmoles). Se desgasificó de nuevo la mezcla y a continuación se

calentó a reflujo energético durante 3 horas. A continuación, se enfrió la mezcla, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa-MS (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O que contenía TFA al 0,1%), a continuación se liofilizó para proporcionar el producto (50 mg, 55%). ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,03 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), MS(ES) (M+H) = 446,1.

Ejemplo 69: 4-Metil-3-(9H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida



Etapa 1: 3-(6-aminopiridin-2-il)-4-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida

A una mezcla desgasificada de 3-yodo-4-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida (0,500 g, 1,23 mmoles), acetato de potasio (424 mg, 4,32 mmoles), DMF (15 ml) y 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolano] (0,329 g, 1,30 mmoles) se añadió [1,1'-bis(bifenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II), en complejo con DCM (1:1) (101 mg, 0,123 mmoles). Se calentó la reacción a 80°C durante 3 horas, momento en el que finalizó la conversión en éster borónico. Se enfrió la mezcla y se añadió carbonato de potasio (512 mg, 3,70 mmoles), agua (2,24 ml) y 6-bromopiridin-2-amina (214 mg, 1,23 mmoles). Después de desgasificar la mezcla, que se calentó a 85°C durante 1 hora. A continuación, se eliminó el disolvente a vacío. Se añadió agua y se extrajo el producto con tres porciones de acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se llevó a cabo la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexanos al 0%-50%), que proporcionó el producto (254 mg, 50%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃ contiene CD₃OD): δ 7,94-7,87 (m, 2H), 7,83-7,77 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,50 (dd, 1H), 2,35 (s, 3H), MS(ES) (M+H) = 372,0.

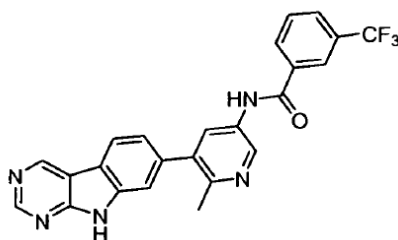
Etapa 2: 3-6-[(5-yodopirimidin-4-il)amino]piridin-2-il-4-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]-benzamida.

Se trató una solución de 3-(6-aminopiridin-2-il)-4-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida (0,15 g, 0,42 mmoles) en THF (8 ml) a 0°C con bis(trimetilsilil)amida de sodio en THF (1,00 M, 1,0 ml). Se agitó esta mezcla durante 25 minutos, seguido de la adición de 4-cloro-5-yodopirimidina (0,100 g, 0,416 mmoles) como solución en THF (3 ml). Se agitó la mezcla resultante con calentamiento gradual durante 1,5 horas. Se añadió una porción adicional de bis(trimetilsilil)amida de sodio en THF (1,00 M, 0,3 ml). Se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente durante 15 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se suspendió el sólido en una pequeña cantidad de acetato de etilo y se separó por filtración para proporcionar 140 mg de 3-6-[(5-yodopirimidin-4-il)amino]piridin-2-il-4-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida en forma de producto sólido. Se purificó el licor madre mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexanos al 0%-50%) para proporcionar 65 mg adicionales de 3-6-[(5-yodopirimidin-4-il)amino]piridin-2-il-4-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida en forma de película (205 mg, 80%). MS(ES) (M+H) = 576,0.

Etapa 3: 4-Metil-3-(9H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]-benzamida

A una mezcla desgasificada de la 3-6-[(5-yodopirimidin-4-il)amino]piridin-2-il-4-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida anteriormente generada (0,070 g, 0,11 mmoles) en TEA (0,1 ml, 0,8 mmoles) y DMF (1,3 ml) se añadió [1,1'-bis(bifenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), en complejo con DCM (1:1) (9,2 mg, 0,011 mmoles) y se desgasificó de nuevo la mezcla resultante de nuevo. Se calentó la reacción a reflujo durante 7 horas. A continuación se enfrió la reacción, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa-MS (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O que contenía NH₄OH al 0,15%) y se liofilizó para proporcionar el producto (1 mg, 2%). ¹H RMN (500 MHz, d₆-DMSO): δ 10,54 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,64-7,41 (m, 5H), MS(ES) (M+H) = 448,1.

Ejemplo 70: N-[6-metil-5-(9H-pirido[4,5-b]indol-7-il)piridin-3-il]-3-(trifluorometil)benzamida



5
10

Etapa 1: 2-cloro-3-yodo-5-nitropiridina

15 Se calentó a reflujo 3-yodo-5-nitropiridin-2-ol (3,00 g, 0,0113 moles) en cloruro de fosforilo (15 ml, 0,1609 moles) durante 4 horas. Se inactivó la reacción en hielo/agua y se neutralizó con Na₂CO₃. Se extrajo la reacción con acetato de etilo y se lavaron los extractos orgánicos con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y se separaron a vacío para dar el producto, que se utilizó en la siguiente reacción sin purificar.

20 *Etapa 2: (3-yodo-5-nitropiridin-2-il)malonato de dietilo*

25 A un matraz de fondo redondo que contenía hidruro de sodio (0,56 g, 0,014 moles) suspendido en tetrahidrofurano (25 ml) se añadió, gota a gota, malonato de etilo (2,0 ml, 0,013 moles) y se agitó a 25°C durante 5 minutos. A esta mezcla de reacción se añadió 2-cloro-3-yodo-5-nitropiridina (2,5 g, 0,00879 moles) y se agitó a 25°C durante 4 horas. Se diluyó la reacción con EtOAc y agua y se acidificó con unas gotas de AcOH. A continuación, se extrajo con EtOAc y se lavaron los extractos orgánicos con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y se separaron a vacío. Se sometió la reacción a cromatografía sobre gel de sílice utilizando EtOAc/hexanos al 10%, seguido de EtOAc/hexanos al 20% para dar el producto (2,66 g, 74%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,35 (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,31 (q, 4H), 1,30 (t, 6H), MS(ES) (M+H) = 409.

30 *Etapa 3. 3-yodo-2-metil-5-nitropiridina*

35 Se calentó (3-yodo-5-nitropiridin-2-il)malonato de dietilo (0,250 g, 0,000612 moles) en ácido sulfúrico 6 M (3 ml) a 100°C durante 16 horas. Se neutralizó la reacción con Na₂CO₃ sólido, se extrajo con EtOAc y se lavaron los extractos orgánicos con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y se separaron a vacío. El análisis de RMN indicó que era lo suficientemente limpio para la siguiente reacción. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,27 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 2,87 (s, 3H), MS(ES) (M+H) = 265.

40 *Etapa 4: 5-yodo-6-metilpiridin-3-amina*

45 A una solución de 3-yodo-2-metil-5-nitropiridina (125 mg, 0,4734 mmoles) en etanol (3 ml) se añadió ácido acético (0,50 ml, 8,8 mmoles) y polvo de hierro (140 mg, 2,6 mmoles). Se calentó la reacción a 85°C durante 30 minutos y se diluyó con EtOAc, agua y Na₂CO₃ saturado. A continuación, se filtró y se extrajo con EtOAc y se lavaron los extractos orgánicos con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y se separaron a vacío. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,96 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 3,57 (br s, 2H), 2,61 (s, 3H), MS(ES) (M+H) = 235.

Etapa 5: N-(5-yodo-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

50 A una solución de 5-yodo-6-metilpiridin-3-amina (125 mg, 0,534 mmoles) en cloruro de metileno (1 ml) se añadió trietilamina (0,087 ml, 0,627 mmoles) y se enfrió a 0°C. Se añadió a la reacción, gota a gota, cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo (0,0812 ml, 0,538 mmoles) y se agitó a 0°C durante 45 minutos y a 25°C durante 16 horas. Se extrajo la reacción con EtOAc y se lavaron los extractos orgánicos con agua, Na₂CO₃ saturado, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y se separaron a vacío. El producto se utilizó en la siguiente reacción sin purificar.

55 *Etapa 6: N-[6-metil-5-(3-nitrofenil)piridin-3-il]-3-(trifluorometil)benzamida*

60 Se mezcló ácido (3-nitrofenil)borónico (0,086 g, 0,52 mmoles) con N-(5-yodo-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (0,21 g, 0,52 mmoles) y carbonato de potasio (0,13 g, 0,91 mmoles) en tolueno (3,8 ml), etanol (0,56 ml) y agua (0,5 ml) y se desgasificó la solución. Se añadió a la reacción tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,025 g, 0,022 mmoles) y se calentó a reflujo durante 18 horas. Se extrajo la reacción con EtOAc y se lavaron los extractos orgánicos con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y se separaron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna utilizando EtOAc/hexanos al 40% para dar el producto (0,156 g, rendimiento del 75%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,67 (d, 1H), 8,28 (m, 2H), 8,16 (brs, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,99 (brs, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,69 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), MS(ES) (M+H) = 402.

65 *Etapa 7: N-[5-(3-aminofenil)-6-metilpiridin-3-il]-3-(trifluorometil)benzamida*

5 A una solución de N-[6-metil-5-(3-nitrofenil)piridin-3-il]-3-(trifluorometil)benzamida (0,150 g, 0,000374 moles) en etanol (3 ml) se añadió ácido acético (0,5 ml, 0,009 moles) y polvo de hierro (0,11 g, 0,0020 moles). Se calentó la reacción a 87°C durante 2 horas. A continuación, se neutralizó con Na₂CO₃ y se extrajo con EtOAc y se lavaron los extractos orgánicos con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y se separaron a vacío. El residuo se utilizó en la siguiente reacción sin purificar. MS(ES) (M+H) = 372.

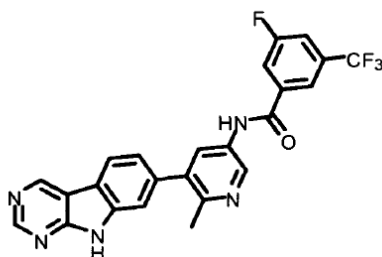
Etapas 8: N-(5-3-[(5-yodopirimidin-4-il)amino]fenil-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

10 Se sometió a reflujo N-[5-(3-aminofenil)-6-metilpiridin-3-il]-3-(trifluorometil)benzamida (135 mg, 0,3635 mmoles) con 4-cloro-5-yodopirimidina (96 mg, 0,40 mmoles) en etanol (4,0 ml), durante 16 horas, momento en el que el análisis LCMS mostró principalmente producto. Se inactivó la reacción con Na₂CO₃ saturado y se extrajo con EtOAc y se lavaron los extractos orgánicos con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y se separaron a vacío. Se sometió la reacción a cromatografía sobre gel de sílice utilizando EtOAc/hexanos 1:1 y Et₃N al 2% para dar el producto (0,151 mg, rendimiento del 72%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,65 (s, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,10 (m, 1H), 7,99 (brs, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), MS(ES) (M+H) = 576.

Etapas 9: N-[6-metil-5-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)piridin-3-il]-3-(trifluorometil)benzamida

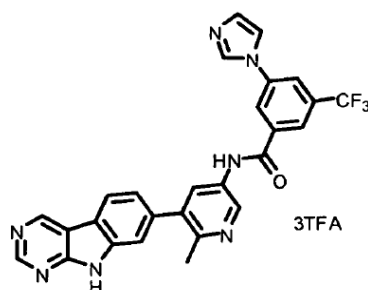
20 Se mezcló N-(5-3-[(5-yodopirimidin-4-il)amino]fenil-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (150 mg, 0,2607 mmoles) con acetato de paladio (6,2 mg, 0,028 mmoles), tri-*o*-tolilfosfina (16,8 mg, 0,0552 mmoles) y acetato de sodio en N,N-dimetilformamida (1,6 ml). Se desgasificó la mezcla y se agitó durante 5 minutos. Se calentó la reacción a 148°C (temperatura de baño de aceite) durante 16 horas. Se evaporó un tercio de la reacción y se purificó mediante LC preparativa para dar el producto contaminado con material desyodado. Se extrajo la reacción con EtOAc y se lavaron los extractos orgánicos con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y se separaron a vacío. Se trituró la reacción con éter y se lavó con éter para dar el material limpio (37 mg), que se purificó mediante LC preparativa. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 13,11 (brs, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,34 (m, 3H), 8,00 (m, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), MS(ES) (M+H) = 448.

Ejemplo 71: 3-Fluoro-N-[6-metil-5-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)piridin-3-il]-5-(trifluorometil)benzamida



45 Se mezcló 3-Fluoro-N-(5-3-[(5-yodopirimidin-4-il)amino]fenil-6-metilpiridin-3-il)-5-(trifluorometil)benzamida (2,80 g, 4,72 mmoles), sintetizada de manera análoga a la del Ejemplo 70, con acetato de paladio (0,11 g, 0,50 mmoles), tri-*o*-tolilfosfina (0,30 g, 1,0 mmoles) y acetato de sodio en N,N-dimetilformamida (20 ml) y se desgasificó y se agitó durante 5 minutos. Se calentó la reacción a 155°C (temperatura de baño de aceite) durante 16 horas y a 165°C (temperatura de baño de aceite) durante 6 horas. A continuación, se extrajo con EtOAc y se lavaron los extractos orgánicos con agua, NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y se separaron a vacío. Se trituró la reacción con éter y se lavó con éter para dar el material limpio (1,02 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 12,46 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), MS(ES) (M+H) = 466.

Ejemplo 72: Tris(trifluoroacetato) de 3-(1H-imidazol-1-il)-N-[6-metil-5-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)piridin-3-il]-5-(trifluorometil)benzamida



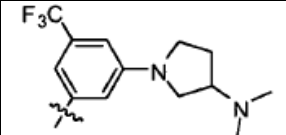
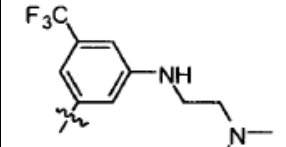
A una solución de 3-fluoro-N-[6-metil-5-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)piridin-3-il]-5-(trifluorometil)benzamida (0,023 g, 0,049 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,50 ml) se añadió 1H-imidazol (0,016 g, 0,24 mmoles) y carbonato de potasio (0,034 g, 0,25 mmoles) y se calentó a 120°C durante 16 horas. Se diluyó la reacción con THF, se filtró, se sometió a evaporación rotatoria y se purificó mediante LC preparativa para dar el producto. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 13,06 (brs, 1H), 10,99 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,54 (brs, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,44 (m, 3H), 8,36 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 2,52 (s, 1H), MS(ES) (M+H) = 514.

Los siguientes compuestos de las Tablas 1, 2, 3 y 4 se prepararon mediante métodos análogos a los procedimientos anteriores como se indica

Tabla 1

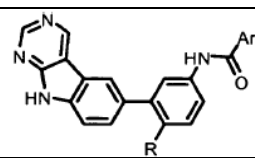
Nº de Ej.	R	Ar	Nombre	Prep.	MS
3	CH ₃	2-F-3-CF ₃ C ₆ H ₃	2-fluoro-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-fenil]-3-(trifluorometil)-benzamida	Ej. 2	465
4	CH ₃	4-F-3-CF ₃ C ₆ H ₃	4-fluoro-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-fenil]-3-(trifluorometil)benzamida	Ej. 2	465
5	CH ₃	6-F-3-CF ₃ C ₆ H ₃	2-fluoro-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-fenil]-5-(trifluorometil)-benzamida	Ej. 2	465
6	CH ₃	3-F-C ₆ H ₄	3-fluoro-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)-fenil]benzamida	Ej. 1	396
7	CH ₃	2,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃	N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-2,5-bis(trifluorometil)benzamida	Ej. 2	515
8	CH ₃	3-Cl-2-F-5-CF ₃ C ₆ H ₂	3-cloro-2-fluoro-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]-indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida	Ej. 2	499
9	CH ₃	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ C ₃	N-[4-metil-3-(9H-pirimido-[4,5-b]indol-7-il)fenil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	Ej. 2	515
10	CH ₃	4-OCH ₃ -3CF ₃ C ₆ H ₃	4-metoxi-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-fenil]-3-(trifluorometil)-benzamida	Ej. 2	477
11	CH ₃	3-OCH ₃ C ₆ H ₄	3-metoxi-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-fenil]benzamida	Ej. 2	409
12	CH ₃	2-CF ₃ C ₆ H ₄	N-[4-metil-3-(9H-pirimido-[4,5-b]indol-7-il)fenil]-2-(trifluorometil)benzamida	Ej. 2	447
13	F	3-CF ₃ C ₆ H ₄	N-[4-fluoro-3-(9H-pirimido-[4,5-b]indol-7-il)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida	Ej. 2	451
14	H	3-CF ₃ C ₆ H ₄	N-[3-(9H-pirimido[4,5-b]-indol-7-il)fenil]-3-(trifluoro-metil)benzamida	Ej. 2	433
15	CH ₃	3-ClC ₆ H ₄	3-cloro-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-fenil]benzamida	Ej. 2	413
16	CH ₃	3-SF ₅ C ₆ H ₄	N-[4-metil-3-(9H-pirimido-[4,5-b]indol-7-il)fenil]-3-(pentafluoro-h(6)-sulfanil)-benzamida	Ej. 2	505
17	Cl	3-CF ₃ C ₆ H ₄	N-[4-cloro-3-(9H-pirimido-[4,5-b]indol-7-il)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida	Ej. 2	467
18	CH ₃		N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-fenil]-4-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida	Ej. 2	448

5	23	CH ₃		3-(1H-imidazol-1-il)-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida	Ej. 20	513
10	24	CH ₃		N-[4-metil-3-(9H-pirimido-[4,5-b]indol-7-il)fenil]-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida	Ej. 20	514
15	25	CH ₃		3-{4-[(dimetilamino)metil]-1H-imidazol-1-il}-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluoro-metil)benzamida	Ej. 22	570
20	27	CH ₃		N-[4-metil-3-(9H-pirimido-[4,5-b]indol-7-il)fenil]-3-morfolin-4-il-5-(trifluorometil)benzamida	Ej. 26	532
25	28	CH ₃		N-[4-metil-3-(9H-pirimido-[4,5-b]indol-7-il)fenil]-3-piperazin-1-il-5-(trifluorometil)benzamida	Ej. 26	531
30	29	CH ₃		3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida	Ej. 26	546
35	30	CH ₃		3-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida	Ej. 26	546
40	31	CH ₃		N-[4-metil-3-(9H-pirimido-[4,5-b]indol-7-il)fenil]-3-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-5-(trifluorometil)benzamida	Ej. 26	575
45	32	CH ₃		3-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)-benzamida	Ej. 26	575
50	33	CH ₃		3-[[3-(dimetilamino)propil]-amino]-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)-benzamida	Ej. 26	547
55	34	CH ₃		3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-[4-metil-3-(9H-pirimido-[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida	Ej. 26	532
60	35	CH ₃		3-[[3-(1H-imidazol-1-il)-propil]amino]-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)-benzamida	Ej. 26	570
65	36	CH ₃		3-(dimetilamino)-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida	Ej. 26	490

5	37	CH ₃		3-[3-(dimetilamino)-pirrolidin-1-il]-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)-benzamida	Ej. 26	559
10	38	CH ₃		3-[[2-(dimetilamino)etil]-amino]-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)-benzamida	Ej. 26	533

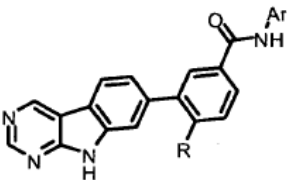
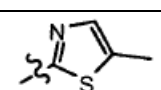
15

Tabla 2

					
Nº de Ej.	R	Ar	Nombre	Prep.	MS
20	42	4-F-3-CF ₃ C ₆ H ₃	4-fluoro-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)-fenil]-3-(trifluorometil)-benzamida	Ej. 41	465
30	43	5-F-3-CF ₃ C ₆ H ₃	3-fluoro-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)-fenil]-5-(trifluorometil)-benzamida	Ej. 41	465
	44	3F-C ₆ H ₄	3-fluoro-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)-fenil]benzamida	Ej. 41	397
35	45	2,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃	N-[4-metil-3-(9H-pirimido-[4,5-b]indol-6-il)fenil]-2,5-bis(trifluorometil)benzamida	Ej. 41	515
	46	3-Cl-2-F-5-CF ₃ C ₆ H ₂	3-cloro-2-fluoro-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)fenil]-5-(trifluorometil)-benzamida	Ej. 41	499

40

Tabla 3

					
Nº de Ej.	R	Ar	Nombre	Prep.	MS
45	52	3-CF ₃ C ₆ H ₄	4-metil-3-(9H-pirimido-[4,5-b]indol-7-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida	Ej. 50	447
55	53	3-CH ₃ C ₆ H ₄	4-metil-N-(3-metil-fenil)-3-(9H-pirimido-[4,5-b]indol-7-il)benzamida	Ej. 50	393
	54	3-CF ₃ OC ₆ H ₄	4-metil-3-(9H-pirimido-[4,5-b]indol-7-il)-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]-benzamida	Ej. 50	463
60	55	3,6-F ₂ C ₆ H ₃ CH ₃	N-(2,5-difluorobencil)-4-metil-3-(9H-pirimido-[4,5-b]indol-7-il)benzamida	Ej. 50	429
	56	3-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	4-metil-3-(9H-pirimido-[4,5-b]indol-7-il)-N-[3-(trifluorometil)bencil]-benzamida	Ej. 50	461
65	57		4-metil-N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-3-(9H-pirimido-[4,5-b]indol-7-il)benzamida	Ej. 50	400

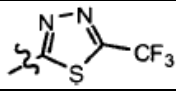
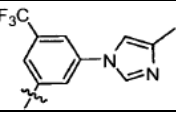
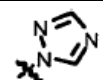
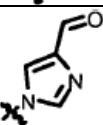
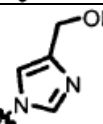
58	Cl	3-CF ₃ C ₆ H ₄	4-cloro-3-(9H-pirimido-[4,5-b]indol-7-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]-benzamida	Ej. 50	467
59	H	3-CF ₃ C ₆ H ₄	3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida	Ej. 50	433
60	CH ₃ O	3-CF ₃ C ₆ H ₄	4-metoxi-3-(9H-pirimido-[4,5-b]indol-7-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]-benzamida	Ej. 50	463
61	CH ₃		4-metil-3-(9H-pirimido-[4,5-b]indol-7-il)-N-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida	Ej. 50	455
62	CH ₃		4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-benzamida	Ej. 50	527
63	CH ₃	(R)-C ₆ H ₅ CH(CH ₃)	4-metil-N-[(1R)-1-feniletil]-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)benzamida	Ej. 50	407
64	CH ₃	(S)-C ₆ H ₅ CH(CH ₃)	4-metil-N-[(1S)-1-feniletil]-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)benzamida	Ej. 50	407
65	CH ₃	3-SF ₅ C ₆ H ₄	4-metil-N-[3-(pentafluoro-λ(6)-sulfanil)fenil]-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-benzamida	Ej. 50	505

Tabla 4

Nº de Ej.	R	Nombre	Prep.	MS
73		N-[6-metil-5-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)piridin-3-il]-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida bis(trifluoroacetato)	Ej. 72	515
74		3-(4-formil)-1H-imidazol-1-il)-N-[6-metil-5-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)piridin-3-il]-5-(trifluorometil)benzamida bis(trifluoroacetato)	Ej. 72	542
75		3-[4-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il]-N-[6-metil-5-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)piridin-3-il]-5-(trifluorometil)benzamida tris(trifluoroacetato)(sal)	Ej. 72	544
76	-NH(CH ₂) ₂ NMe ₂	3-[2-(dimetilamino)etil]amino-N-[6-metil-5-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)piridin-3-il]-5-(trifluorometil)benzamida tris(trifluoroacetato)	Ej. 72	534
77	NH(CH ₂) ₃ NMe ₂	3-[3-(dimetilamino)propil]amino-N-[6-metil-5-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)piridin-3-il]-5-(trifluorometil)benzamida tris(trifluoroacetato)	Ej. 72	548

Ejemplo A: Ensayo de quinasas JAK *in vitro*

Los compuestos del presente documento se ensayaron para determinar la actividad inhibitoria de dianas JAK de acuerdo con el siguiente ensayo *in vitro* descrito en Park *et al.*, Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104. Se expresaron los dominios catalíticos de JAK1 (aa. 837-1142), JAK2 (aa. 828-1132) y JAK3 (aa. 781-1124) humanas con un marcador His N-terminal utilizando baculovirus en células de insecto y se purificaron. Se ensayó la actividad catalítica de JAK1, JAK2 o JAK3 midiendo la fosforilación de un péptido biotinilado. Se detectó el péptido fosforilado por fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF). Se midieron las CI₅₀ de los compuestos para cada quinasa en las reacciones que contienen la enzima, ATP y péptido 500 nM en tampón Tris 50 mM (pH 7,8) con NaCl 100 mM, DTT 5 mM y 0,1 mg/ml (0,01%) de BSA. La concentración de ATP en las reacciones fue de 90 μM para JAK1, 30 μM para JAK2 y 3 μM para JAK3. Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se detuvieron con 20 μl de EDTA 45 mM, SA-APC 300 nM, Eu-PY20 6 nM en tampón de ensayo (Perkin Elmer, Boston, MA). La unión al anticuerpo marcado con europio tuvo lugar durante 40 minutos y se

midió la señal de HTRF en un lector de placas Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA). Los compuestos con una CI_{50} igual o inferior a 10 μM para cualquiera de las dianas JAK anteriormente mencionadas se consideraron activos.

5 Ejemplo B: Ensayos celulares

Se ensayaron uno o más compuestos del presente documento para determinar la actividad inhibitoria de las dianas JAK de acuerdo con al menos uno de los siguientes ensayos celulares.

10 Se sembraron líneas celulares de cáncer dependientes de citocinas y por tanto de la transducción de señales de JAK/STAT, para su crecimiento, a una concentración de 6.000 células por pocillo (formato de placa de 96 pocillos) en RPMI 1640, FBS al 10% y 1 ng/ml de la citocina apropiada. Se añadieron los compuestos a las células en DMSO/medio (concentración final DMSO al 0,2%) y se incubaron durante 72 horas a 37°C, CO₂ al 5%. Se evaluó el efecto del compuesto sobre la viabilidad celular utilizando el CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega) seguido de cuantificación con TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA). Se midieron en paralelo los potenciales efectos inespecíficos de los compuestos utilizando una línea celular no inducida por JAK con la misma lectura de ensayo. Los compuestos con una CI_{50} igual o inferior a 10 μM con selectividad para la proliferación inducida por JAK se consideraron activos. Todos los experimentos se realizaron por duplicado.

20 También pueden utilizarse las líneas celulares anteriormente indicadas para examinar los efectos de los compuestos sobre la fosforilación de las quinasas JAK o potenciales sustratos corriente abajo tales como las proteínas STAT, Akt, Shp2 o Erk. Estos experimentos pueden realizarse después de una privación de citocinas durante toda la noche, seguida de una breve preincubación con el compuesto (2 horas o menos) y estimulación con citocinas de aproximadamente 1 hora o menos. A continuación se extraen las proteínas de las células y se analizan mediante técnicas familiares para los versados en la materia, incluidas la transferencia de Western o los ELISA utilizando anticuerpos que puedan diferenciar entre proteína fosforilada y total. Estos experimentos pueden utilizar células normales o cancerosas para investigar la actividad de los compuestos sobre la biología de la supervivencia de las células tumorales o sobre los mediadores de la enfermedad inflamatoria. Por ejemplo, con respecto a esto último, pueden utilizarse citocinas tales como IL-6, IL-12, IL-23 o IFN para estimular la activación de JAK, lo que da como resultado la fosforilación de la(s) proteína(s) STAT y, potencialmente los perfiles de transcripción (evaluados mediante tecnología de qPCR o de matrices) o la producción y/o secreción de proteínas, tales como la IL-17. Puede medirse la capacidad de los compuestos para inhibir estos efectos mediados por citocinas utilizando técnicas comunes para los versados en la materia.

35 Los compuestos del presente documento también pueden ensayarse en modelos celulares diseñados para evaluar su potencia y actividad frente a JAK mutantes, por ejemplo, la mutación JAK2V617F encontrada en los trastornos proliferativos mieloides. Estos experimentos utilizan con frecuencia células dependientes de citocinas de linaje hematológico (por ejemplo, BaF/3) en las que se expresan ectópicamente las quinasas JAK mutantes o de tipo silvestre (James, C. *et al.*, Nature 434:1144-1148; Staerk, J., *et al.* JBC 280:41893-41899). Los criterios de valoración incluyen los efectos de los compuestos sobre las la supervivencia celular, la proliferación celular y las proteínas Erk, Akt, STAT o JAK fosforiladas.

45 Determinados compuestos del presente documento han sido o pueden ser evaluados para determinar su actividad que inhibe la proliferación de linfocitos T. Un ensayo de este tipo puede considerarse un ensayo de proliferación inducida por una segunda citocina (es decir, JAK) y también un ensayo simplista de la inhibición o supresión inmunitaria de la activación inmunitaria. Lo que sigue es una breve descripción de cómo pueden realizarse tales experimentos. Se prepararon células mononucleares de sangre periférica (CMSP) a partir de muestras de sangre entera humana utilizando el método de separación Ficoll Hypaque y los linfocitos T (fracción 2000) pueden obtenerse de CMSP mediante elutriación. Los linfocitos T humanos recién aislados pueden mantenerse en medio de cultivo (RPMI 1640 complementado con suero de ternera fetal al 10%, 100 U/ml de penicilina, 100 $\mu g/ml$ de estreptomycinina) a una densidad de 2×10^6 células/ml a 37°C durante un máximo de 2 días. Para el análisis de proliferación celular estimulada por IL-2, los linfocitos T se tratan primero con fitohemaglutinina (PHA) a una concentración final de 10 $\mu g/ml$ durante 72 horas. Después de lavar una vez con PBS, se siembran 6.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos y se tratan con los compuestos a diferentes concentraciones en el medio de cultivo en presencia de 100 U/ml de IL-2 humana (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Israel). Se incuban las placas a 37°C durante 72 horas y se evalúa el índice de proliferación utilizando reactivos de CellTiter-Glo Luminescent siguiendo el protocolo sugerido por el fabricante (Promega; Madison, WI).

60 Ejemplo C: Eficacia antitumoral *in vivo*

Los compuestos del presente documento pueden evaluarse en modelos de xenoinjerto de tumores humanos en ratones inmunodeprimidos. Por ejemplo, puede utilizarse una variante tumorigena de la línea celular de plasmocitoma INA-6 para inocular ratones SCID por vía subcutánea (Burger, R., *et al.* Hematol J. 2:42-53, 2001). A continuación, los animales portadores de tumores pueden ser asignados al azar a grupos de tratamiento con fármaco o con vehículo y pueden administrarse diferentes dosis de los compuestos por muchas de las vías habituales, incluidas la oral, la intraperitoneal o la infusión continua utilizando bombas implantables. Se sigue el crecimiento del tumor a lo largo del tiempo utilizando calibradores. Además, pueden recogerse las muestras de

tumor en cualquier momento después de iniciado el tratamiento para el análisis como se ha descrito anteriormente (Ejemplo B) para evaluar los efectos del compuesto sobre la actividad de JAK y las vías de señalización corriente abajo. Además, puede evaluarse la selectividad del compuesto o compuestos utilizando modelos de xenoinjerto de tumores que son inducidos por otras quinasas conocidas (por ejemplo, BCR-ABL1), tales como el modelo de tumor K562.

Ejemplo D: Ensayo de respuesta de hipersensibilidad cutánea retardada en ratones

Los compuestos del presente documento también pueden ensayarse para determinar su eficacia (para inhibir dianas JAK) en el modelo de ensayo de hipersensibilidad retardada en ratones inducida por linfocitos. La respuesta de hipersensibilidad cutánea retardada en ratones (DTH) se considera un modelo válido de dermatitis de contacto clínica y otros trastornos inmunitarios de la piel mediados por linfocitos T, tales como la psoriasis (Immunol Today 1998 enero;19 (1):37-44). La DTH murina comparte múltiples características con la psoriasis, incluidos el infiltrado inmunitario, el consiguiente aumento de las citocinas inflamatorias y la hiperproliferación de los queratinocitos. Además, muchas clases de agentes que son eficaces en el tratamiento de la psoriasis en la práctica clínica también son inhibidores eficaces de la respuesta DTH en ratones (Agents Actions. 1993 enero; 38(1-2):116-21).

Los Días 0 y 1, se sensibilizan ratones Balb/c con una aplicación tópica en el abdomen afeitado con el antígeno 2,4 dinitro-fluorobenceno (DNFB). El día 5, se mide el grosor de las orejas utilizando un micrómetro de ingeniero. Esta medición se registra y se utiliza como una medida basal. Se someten a provocación ambas orejas de los animales mediante una aplicación tópica de DNFB en un total de 20 µl (10 µl en el pabellón auditivo interno y 10 µl en el pabellón auditivo externo) a una concentración del 0,2%. Veinticuatro a setenta y dos horas después de la provocación, se miden de nuevo las orejas. Se proporcionó el tratamiento con los compuestos de ensayo durante las fases de sensibilización y de provocación (día -1 a día 7) o antes de y durante la fase de provocación (por lo general la tarde del día 4 al día 7). Se administró un tratamiento de los compuestos de ensayo (a diferentes concentraciones) por vía sistémica o por vía tópica (aplicación tópica del tratamiento en las orejas). La eficacia de los compuestos de ensayo se indica mediante una reducción de la hinchazón de la oreja en comparación con la situación sin el tratamiento. Los compuestos que provocan una reducción igual o superior al 20% se consideraron eficaces. En algunos experimentos, los ratones fueron provocados pero no sensibilizados (control negativo).

Se puede confirmar el efecto inhibitor (activación de la inhibición de las vías de JAK-STAT) de los compuestos de ensayo mediante análisis inmunohistoquímico. La activación de la(s) vía(s) de JAK-STAT da como resultado la formación y translocación de factores de transcripción funcionales. Además, la afluencia de células inmunitarias y el aumento de la proliferación de los queratinocitos también proporcionan cambios únicos del perfil de expresión en la oreja que pueden ser investigados y cuantificados. Los cortes de oreja fijados en formalina y embebidos en parafina (recogidos después de la fase de provocación en el modelo DTH) se someten a análisis inmunohistoquímico utilizando un anticuerpo que interacciona específicamente con la STAT3 fosforilada (clon 58E12, Cell Signaling Technologies). Las orejas de los ratones se tratan con compuestos de ensayo, vehículo o dexametasona (un tratamiento clínicamente eficaz para la psoriasis) o sin ningún tratamiento, en el modelo DTH para las comparaciones. Los compuestos de ensayo y la dexametasona pueden producir cambios similares en la transcripción tanto cualitativa como cuantitativamente, y los compuestos de ensayo y la dexametasona pueden reducir el número de células infiltrantes. La administración sistémica y la administración tópica de los compuestos de ensayo pueden producir efectos inhibitorios, es decir, la reducción del número de células infiltrantes y la inhibición de los cambios en la transcripción.

Ejemplo E: Actividad antiinflamatoria *in vivo*

Los compuestos del presente documento pueden ser o han sido evaluados en modelos de roedores o no roedores diseñados para replicar una respuesta a la inflamación simple o compleja. Por ejemplo, pueden utilizarse modelos de artritis en roedores para evaluar el potencial terapéutico de los compuestos administrados de manera preventiva o terapéutica. Estos modelos incluyen, pero no se limitan a, la artritis inducida por colágeno en ratón o rata, la artritis inducida por adyuvante en rata y la artritis inducida por anticuerpos anti-colágeno. También pueden utilizarse enfermedades autoinmunitarias, incluidas pero no limitadas a, la esclerosis múltiple, la diabetes mellitus tipo I, la uveorretinitis, la tiroiditis, la miastenia grave, las nefropatías por inmunoglobulina, la miocarditis, la sensibilización de las vías respiratorias (asma), el lupus o la colitis para evaluar el potencial terapéutico de los compuestos del presente documento. Estos modelos están bien establecidos en la comunidad científica y son familiares para los versados en la materia (Current Protocols in Immunology, Vol. 3, Coligan, JE *et al*, Wiley Press; Methods in Molecular Biology: Vol. 225, Inflammation Protocols, Winyard, P.G. y Willoughby, D.A., Humana Press, 2003).

Ejemplo F: Ensayos de ABL1 y T315I basados en células

Se ensayaron uno o más compuestos del presente documento para determinar la actividad inhibitoria de dianas ABL1 de acuerdo con al menos uno de los siguientes ensayos celulares.

Se sembraron líneas celulares de cáncer dependientes de la actividad de la quinasa ABL1 para la proliferación y/o la supervivencia a una concentración de 3.000 células por pocillo (formato de placa de 96 pocillos) en RPMI 1640 y

5 FBS al 10%. Se añadieron los compuestos a las células en DMSO/medio (concentración final DMSO al 0,2%) y se incubaron durante 72 horas a 37°C, CO₂ al 5%. Se evaluó el efecto del compuesto sobre la viabilidad celular utilizando el CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega) seguido de cuantificación con TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA). Las líneas celulares dependientes de ABL1 pueden incluir aquellas naturalmente dependientes de la actividad de ABL1 o aquellas obtenidas por ingeniería genética para ser dependientes de la actividad de ABL1 (por ejemplo, las células BaF/3). Estas últimas puede generarse utilizando ABL1 de tipo silvestre o ABL1 mutante (tal como ABL1 T3151), de modo que pueda evaluarse la actividad de los compuestos frente a diferentes variantes de la quinasa ABL1. Se midieron en paralelo los potenciales efectos inespecíficos de los compuestos utilizando una línea celular no inducida por ABL1 con la misma lectura de ensayo. Los compuestos con una CI₅₀ de igual o inferior a 10 M con selectividad para la proliferación inducida por JAK se consideraron activos. Todos los experimentos se realizaron por duplicado o más veces.

15 También pueden utilizarse las líneas celulares anteriormente indicadas para examinar los efectos de los compuestos sobre la fosforilación de ABL1 y/o sustratos de ABL1, tales como proteínas STAT, Akt, Erk o Crkl. Estos experimentos pueden realizarse después de la incubación de las células con el compuesto o compuestos durante un período de tiempo variable (por lo general de 10 minutos a 4 horas), dependiendo de una serie de factores (por ejemplo, la semivida de las fosfoproteínas de interés). A continuación se extrajeron las proteínas de las células y se analizaron mediante técnicas familiares para los versados en la materia, incluidas la transferencia de Western o los ELISA utilizando anticuerpos que pueden diferenciar entre proteína fosforilada y la total. Estos experimentos pueden utilizar células normales o cancerosas para investigar la actividad de los compuestos en las células normales y en las cancerosas.

25 Pueden utilizarse estas mismas líneas celulares para examinar los efectos de la inhibición de las quinasas JAK y ABL con un único o el mismo compuesto. Por ejemplo, pueden utilizarse células BaF/3 que expresan BCR-ABL1 (mutante o de tipo silvestre) para evaluar los efectos de los compuestos sobre el crecimiento, la supervivencia y la señalización de células inducidas por la quinasa ABL1. Sin embargo, si se cultivan estas mismas células en presencia de citocinas específicas (por ejemplo, IL-3) que activan las quinasas JAK, puede evaluarse el impacto de los compuestos en células en las que las quinasas ABL y las JAK contribuyen a la viabilidad y proliferación de las células tumorales.

30 **Ejemplo G: Ensayo HTRF de ABL1 y ABL1 T3151**

35 Se ensayaron los compuestos descritos en el presente documento para determinar la actividad inhibidora de la quinasa ABL1 (de tipo silvestre y mutante T3151) como se describe más adelante. Se marcaron los dominios catalíticos de la quinasa ABL1 (restos 27 hasta los extremos C-terminales) con His en el extremo N-terminal y fueron expresados por baculovirus en células de insecto y purificados. Estos se adquirieron en forma purificada en Upstate Cell Signaling Solutions. ABL1 y ABL1 T3151 catalizan la fosforilación de p28. La p28 fosforilada se detecta mediante fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (Homogeneous Time Resolved Fluorescence: HTRF). Se midieron las CI₅₀ de los compuestos para cada quinasa en las reacciones que contenían: ABL1 o ABL1 T3151 1 nM-2 nM, péptido 500 nM, ATP 35 μM para ABL1 y ATP 10 μM para ABL1 T3151, DMSO al 2,0% en tampón de ensayo que contenía Tris 50 mM, pH 7,8, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 5 mM, 0,6 mg/ml de BSA. Las reacciones continuaron a temperatura ambiente durante una hora y media y se detuvieron añadiendo 20 μl de NaCl 50 mM adicional, 0,4 mg/ml de BSA, EDTA 45 mM, SA-APC 200 nM, Eu-PY20 4 nM en tampón de ensayo. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 40 minutos y a continuación se midió la HTRF en un lector de placas.

50 Pueden llevarse a cabo otros ensayos de quinasas de manera similar utilizando quinasas y sustratos disponibles en el mercado y/o a través de proveedores de servicios contractuales tales como Invitrogen, Cerep o Upstate Biosciences.

55 **Ejemplo H: Eficacia antitumoral *in vivo***

60 Los compuestos del presente documento pueden evaluarse en modelos de xenoinjerto de tumores humanos en ratones inmunocompetentes o inmunocomprometidos. Por ejemplo, puede utilizarse una variante tumorigénica de la línea celular BaF/3 que ha sido transformada con BCR-ABL1 (de tipo silvestre o mutante) para inocular ratones Balb/c o Balb/c nu/nu por vía subcutánea o por vía intravenosa. A continuación, los animales portadores de células tumorales pueden ser asignados al azar a grupos de tratamiento con fármaco o con vehículo y pueden administrarse diferentes dosis de los compuestos por muchas de las vías habituales, incluidas la oral, la intraperitoneal o la infusión continua utilizando bombas implantables. Se sigue el crecimiento de las células tumorales en el tiempo utilizando calibradores (para las inoculaciones subcutáneas) y también puede hacerse seguimiento de la supervivencia de los animales (para las inoculaciones intravenosas). Además, pueden recogerse las muestras de células tumorales en cualquier momento después de iniciado el tratamiento para el análisis como se ha descrito anteriormente para evaluar los efectos del compuesto sobre la actividad quinasa (JAK, ABL u otra) y las vías de señalización corriente abajo. Además, puede evaluarse la selectividad del compuesto o compuestos utilizando modelos de xenoinjerto de tumor que son activados por otras quinasas "inespecíficas".

Ejemplo I: Datos Biológicos

5 A continuación se proporcionan los datos de la actividad seleccionada de acuerdo con el ensayo indicado para determinados compuestos de la invención, en las Tablas 1 y 2.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 1: datos^a Cl₅₀

Ejemplo	EJEMPLO A HTS-JAK2 HTRF- 2 Cl ₅₀ (nM)	EJEMPLO B JAK2_INA6 1 Cl ₅₀ (nM)	EJEMPLO A JAK2-JAK1 HTRF-2 Cl ₅₀ (nM)	EJEMPLO A JAK2-JAK3 HTRF-2 Cl ₅₀ (nM)	EJEMPLO F JAK2-TF1-BC RABL 1 Cl ₅₀ (nM)
5	1	+	+	+	+
	2	+	++	+	+
10	3		+	+	+
	4	+	-	+	+
	5	+	-	+	+
	6	+	++	+	+
15	7	+++	+++	+	++
	8	+	-	+	+
	9	+	-	+	+
	10	+	-	+	+
20	11	++	+++	+	+
	12	+++	+++	+	++
	13	+	+	+	+
	14	+	+++	+	+
25	15	+	+	+	+
	16	+	++	+	+
	17	+	-	+	+
	18	+	-	+	+
	19	+	+	+	+
30	20	+	-	+	+
	21	+	-	+	+
	22	+	-	+	+
	23	+	-	+	+
35	24	+	-	+	+
	25	+	-	+	+
	26	+	-	+	+
	27	+	-	+	+
40	28	+	++	+	+
	29	+		+	+
	30	+	-	+	+
	31		-	+	+
	32	+	-	+	+
45	33	+	-	+	+
	34	+	-	+	+
	35	+	-	+	+
	36	+	-	+	+
50	37	+	-	+	+
	38	+	++	+	+
	40	+	+	+	+
	42	+	+++	+	+
	43	+	++	++	+
55	44	+++	+++	+	++
	45	+++	+++	+	++
	46	+	+++	+	+
	47	++	+++	+	+
60	48	+++	++	+	+
	51	+	+++	+	+
	52	+	++	+	+
	53	+	++	+	+
65	54	+	++	+	+

55	+++	++	+++	+	++
56	+++	+++	+++	+	+
57	+++	+++	+	+++	+
58	+	++	+	+	+
59	+	+++	+	+++	++
60	+	+++	+	++	+
61	+++	+++	+++	+	++
62	+	++	+	+	+
63	+++	+++	+++	++	++
64	+++	+++	+++	+	++
65	+	++	+	+	+
66	+	++	+	+	+
67	+	-	+	+	+
68	+	+++	+	+	+
70	+	++	+	+	+
71	+	-	+	+	+
72	+	-	+	+	+
73	+	-	+	+	+
74	+	-	+	+	+
75	+ -	-	+	+	+
76	+	-	+	+	+
77	+	-	+	+	+
^a + = ≤ 500 nM; ++ = 500 -1.000 nM; +++=> 1.000 nM					

30

Tabla 2

Ejemplo	EJEMPLO G WT Abi Cl ₅₀ (nM)	EJEMPLO G T3151 Abi Cl ₅₀ (nM)	EJEMPLO H TF1_BCRABL Cl ₅₀ (nM)	
35	40	<200	<190	<180
	52	<200	<190	<180
	58	<200	<190	<180
	66	<200	<190	<180
40	26	<200	<190	<180

40

Para los expertos en la materia resultarán evidentes diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en el presente documento, a partir de la descripción anterior. Tales modificaciones también pertenecen al alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cada referencia citada en la presente solicitud se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

45

50

55

60

65

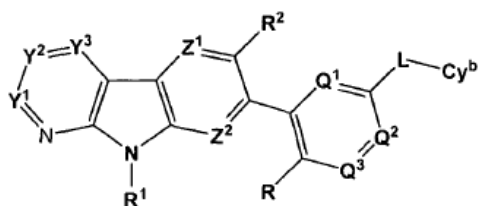
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula IVa o IVb:

5

10

15

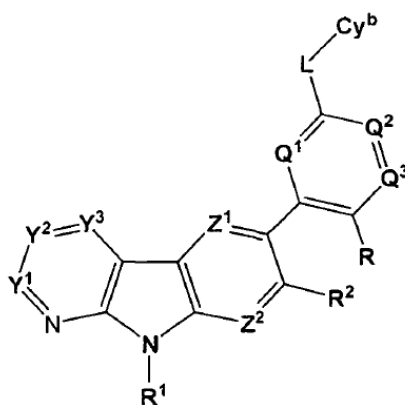


IVa

20

25

30



IVb

35

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

40

R está seleccionado de entre H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

45

Q¹, Q² y Q³ están seleccionados independientemente de entre CR^Q y N;

50

R^Q está seleccionado independientemente de entre H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

55

Cy^b está seleccionado de entre arilo C₆₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NRⁱ)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NRⁱ)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NRⁱ)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NRⁱ)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2},

60

65

$\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$;

L es un resto divalente seleccionado de entre alquileo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, (alquileo C₁₋₆)_p-(cicloalquileo C₃₋₁₀)-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-(heterocicloalquileo C₃₋₁₀)-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-(arileno C₆₋₁₀)-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-(heteroarileno C₃₋₁₀)-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-O-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-S-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-NR^{c3}-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-C(O)-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-OC(O)-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-C(O)NR^{c3}-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-OC(O)NR^{c3}-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-S(O)-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-S(O)₂-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-S(O)NR^{c3}-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-S(O)₂NR^{c3}-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-NR^{c3}C(O)NR^{d3}-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-NR^{c3}S(O)NR^{d3}-(alquileo C₁₋₆)_q y (alquileo C₁₋₆)_p-NR^{c3}S(O)₂NR^{a3}-(alquileo C₁₋₆)_q, en el que cada uno de los alquileo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquileo C₃₋₁₀, arileno C₆₋₁₀, heterocicloalquileo C₃₋₁₀ y heteroarileno C₃₋₁₀ está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄, alqueniilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, cicloalquilo, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, halo, CN, NO₂, SCN, OH, haloalquilo C₁₋₄, halosulfanilo, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ y dialquilamino C₂₋₈;

en el que L está orientado en cualquier dirección con respecto a su fijación a Cy^b y el anillo que contiene Q¹, Q² y Q³;

Y¹ está seleccionado de entre CR³ y N;

Y² está seleccionado de entre CR⁴ y N;

Y³ está seleccionado de entre CR⁵ y N;

siempre que al menos uno de entre Y¹ e Y² sea distinto de N;

Z¹ está seleccionado de entre CR⁶ y N;

Z² está seleccionado de entre CR⁷ y N;

R¹ está seleccionado de entre H, alquilo C₁₋₆ y C(O)alquilo C₁₋₆;

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ están seleccionados independientemente de entre H, halo, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy¹, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NRⁱ)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NRⁱ)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre CN, NO₂, Cy¹, Cy¹-(alquilo C₁₋₆)-, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NRⁱ)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NRⁱ)NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

Cy, Cy¹ y Cy² están seleccionados independientemente de entre arilo C₆₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, N₃, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NRⁱ)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NRⁱ)NR^{c5}R^{d5}, P(R^{f5})₂, P(OR^{e5})₂, P(O)R^{e5}R^{f5}, P(O)OR^{e5}OR^{f5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, N₃, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NRⁱ)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NRⁱ)NR^{c5}R^{d5}, P(R^{f5})₂, P(OR^{e5})₂, P(O)R^{e5}R^{f5}, P(O)OR^{e5}OR^{f5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

R^{a1}, R^{a2} y R^{a4} están seleccionados independientemente de entre H, Cy², -(alquilo C₁₋₆)-Cy², alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y C(O)-hidrocarbilo C₁₋₇, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, hidrocarbilo C₁₋₇ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi C₁₋₆, CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo C₆₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀;

R^{b1}, R^{b2} y R^{b4} están seleccionados independientemente de entre H, Cy², -(alquilo C₁₋₆)-Cy², alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi C₁₋₆, CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo C₆₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀;

R^{c1}, R^{c2} y R^{c4} están seleccionados independientemente de entre H, Cy², -(alquilo C₁₋₆)-Cy², alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi C₁₋₆, CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo C₆₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀;

R^{d1}, R^{d2} y R^{d4} están seleccionados independientemente de entre H, Cy², -(alquilo C₁₋₆)-Cy², alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi C₁₋₆, CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo C₆₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀; o,

R^{d1}, R^{d2} y R^{d4} están seleccionados independientemente de entre H, Cy², -(alquilo C₁₋₆)-Cy², alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi C₁₋₆, CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo C₆₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀; o,

- uno o más de R^{c1} y R^{d1}, R^{c2} y R^{d2}, y R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo de N al que están fijados, forman opcionalmente un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi C₁₋₆, CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo C₆₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀; R^{c3} y R^{d3} están seleccionados independientemente de entre H, Cy², -(alquilo C₁₋₆)-Cy², alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi C₁₋₆, CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo C₆₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₀₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀; R⁵⁵ es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, cicloalquilo, heteroarilo C₁₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, en el que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, cicloalquilo, heteroarilo C₁₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y haloalcoxi C₁₋₆; R⁵⁵ es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, cicloalquilo, heteroarilo C₁₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, en el que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, cicloalquilo, heteroarilo C₁₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆; R⁵⁵ y R⁵⁵ están seleccionados independientemente de entre H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, cicloalquilo, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀, y heterocicloalquilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, en el que dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, cicloalquilo, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆; o R⁵⁵ y R⁵⁵ junto con el átomo de N al que están fijados forman un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆; R⁵⁵ es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, cicloalquilo, heteroarilo C₁₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀; R⁵⁵ es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, cicloalquilo, heteroarilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀; R¹ es H, CN, NO₂, C(O)NH₂ o alquilo C₁₋₆; p es 0 ó 1; y q es 0 ó 1.
2. Compuesto según la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y¹ es N e Y² es CR⁴.
3. Compuesto según la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y² es N e Y¹ es CR³.
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
- Y² es N o CR⁴; y/o
 Y³ es N o CR⁵; y/o
 Z¹ es N o CR⁶; y/o
 Z² es N o CR⁷.
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es H.
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es H.
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo que contiene Q¹, Q² y Q³ es:

L es C(O)NH-(alquileo C₁₋₆); o
L es NHCONH.

14. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre:

- 5
N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida;
3-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida;
3-fluoro-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)-benzamida;
3-(4-formil-1H-imidazol-1-il)-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida;
10 3-[4-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il]-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-fenil]-5-(trifluorometil)benzamida;
3-4-[(metilamino)metil]-1H-imidazol-1-il-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida;
3-(4-metilpiperazin-1-il)-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida;
N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida;
15 4-fluoro-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)fenil]-3-(trifluorometil)-benzamida;
N-[4-inetil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-N-[3-(trifluoroetil)fenil]urea;
N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)fenil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]urea;
4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida;
4-cloro-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida;
20 4-ciano-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-N-[3-(trifluoroetil)fenil]benzamida;
2-fluoro-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-3-(trifluorometil)-benzamida;
4-fluoro-N-[4-inetil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-3-(trifluorometil)-benzamida;
2-fluoro-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)-benzamida;
3-fluoro-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)fenil]benzamida;
25 N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-2,5-bis(trifluorometil)benzamida;
3-cloro-2-fluoro-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)-benzamida;
N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
4-metoxi-N-[4-inetil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-3-(trifluorometil)-benzamida;
30 3-metoxi-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]benzamida;
N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-2-(trifluorometil)benzamida;
N-[4-fluoro-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida;
N-[3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida;
3-cloro-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]benzamida;
N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-3-(pentafluoro-λ(6)-sulfanil)-benzamida;
35 N-[4-cloro-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida;
N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-4-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida;
3-(1H-imidazol-1-il)-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida;
N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida;
3-{4-[(dimetilamino)metil]-1H-imidazol-1-il}-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida;
40 N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-3-morfolin-4-il-5-(trifluorometil)-benzamida;
N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-3-piperazin-1-il-5-(trifluoroetil)-benzamida;
3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida;
3-(3-hidroxipiperidin-1-il)-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida;
45 N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-3-[(2-morfolin-4-ilet)amino]-5-(trifluorometil)benzamida;
3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida;
3-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida;
3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida;
3-[[3-(1H-imidazol-1-il)-propil]amino]-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida;
50 3-(dimetilamino)-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida;
3-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida;
3-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)fenil]-5-(trifluorometil)benzamida;
4-fluoro-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)fenil]-3-(trifluorometil)-benzamida;
55 3-fluoro-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)fenil]-5-(trifluorometil)-benzamida;
3-fluoro-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)fenil]benzamida;
N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)fenil]-2,5-bis(trifluorometil)benzamida;
3-cloro-2-fluoro-N-[4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-6-il)fenil]-5-(trifluorometil)-benzamida;
4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida;
60 4-metil-N-(3-metil-fenil)-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)benzamida;
4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]benzamida;
N-(2,5-difluorobencil)-4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)benzamida;
4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-N-[3-(trifluorometil)bencil]benzamida;
4-metil-N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)benzamida;
65 4-cloro-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida;
3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida;

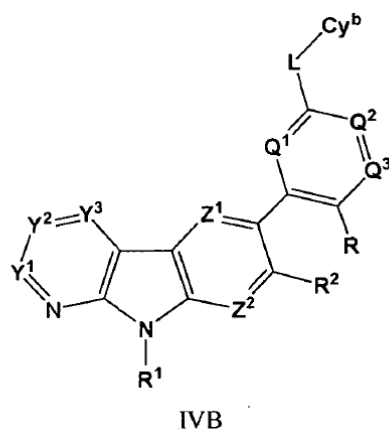
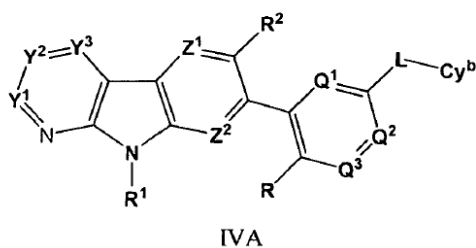
- 4-metoxi-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida;
 4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-N-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-benzamida;
 4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)benzamida;
 4-metil-N-[(1R)-1-feniletil]-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)benzamida;
 4-metil-N-[(1S)-1-feniletil]-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)benzamida;
 4-metil-N-[3-(pentafluoro-λ(6)-sulfanil)fenil]-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-benzamida;
 4-metil-3-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-N-[5-trifluorometil]piridin-3-il]benzamida;
 N-[3-(2-amino-9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)-4-metilfenil]-3-(trifluorometil)-benzamida;
 4-metil-3-(9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida;
 4-metil-3-(9H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]-benzamida;
 N-[6-metil-5-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)piridin-3-il]-3-(trifluorometil)benzamida;
 3-fluoro-N-[6-metil-5-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)piridin-3-il]-5-(trifluorometil)benzamida;
 3-(1H-imidazol-1-il)-N-[6-metil-5-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)piridin-3-il]-5-(trifluorometil)benzamida;
 N-[6-metil-5-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)piridin-3-il]-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida;
 3-(4-formil-1H-imidazol-1-il)-N-[6-metil-5-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)piridin-3-il]-5-(trifluorometil)benzamida;
 3-[4-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il]-N-[6-metil-5-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)piridin-3-il]-5-(trifluorometil)benzamida;
 3-[2-(dimetilamino)etil]amino-N-[6-metil-5-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)piridin-3-il]-5-(trifluorometil)benzamida;
 3-[3-(dimetilamino)propil]amino-N-[6-metil-5-(9H-pirimido[4,5-b]indol-7-il)piridin-3-il]-5-(trifluorometil)benzamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15. Composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Composición según la reivindicación 15 que es adecuada para la administración tópica.

17. Compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, trastorno cutáneo, cáncer o trastorno mieloproliferativo en un paciente, en el que el compuesto es de Fórmula IVA o IVb:



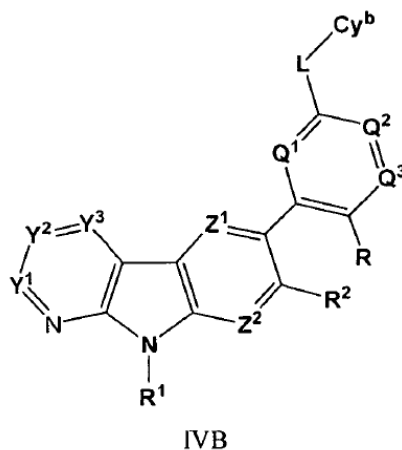
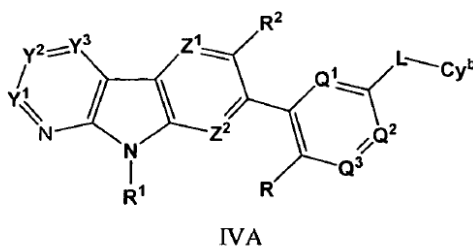
o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R está seleccionado de entre H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)R^{c1}R^{d1}, C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1},

- $\text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};
- Q¹, Q² y Q³ están seleccionados independientemente de entre CR^Q y N;
- R^Q está seleccionado independientemente de entre H, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};
- Cy^b está seleccionado de entre arilo C₆₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NRⁱ)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NRⁱ)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NRⁱ)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NRⁱ)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2};
- L es un resto divalente seleccionado de entre alqueno C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, (alqueno C₁₋₆)_p-(cicloalqueno C₃₋₁₀)-(alqueno C₁₋₆)_q, (alqueno C₁₋₆)_p-(heterocicloalqueno C₃₋₁₀)-(alqueno C₁₋₆)_q, (alqueno C₁₋₆)_p-(arileno C₆₋₁₀)-(alqueno C₁₋₆)_q, (alqueno C₁₋₆)_p-(heteroarileno C₃₋₁₀)-(alqueno C₁₋₆)_q, (alqueno C₁₋₆)_p-O-(alqueno C₁₋₆)_q, (alqueno C₁₋₆)_p-S-(alqueno C₁₋₆)_q, (alqueno C₁₋₆)_p-NR^{c3}-(alqueno C₁₋₆)_q, (alqueno C₁₋₆)_p-C(O)-(alqueno C₁₋₆)_q, (alqueno C₁₋₆)_p-OC(O)-(alqueno C₁₋₆)_q, (alqueno C₁₋₆)_p-C(O)NR^{c3}-(alqueno C₁₋₆)_q, (alqueno C₁₋₆)_p-OC(O)NR^{c3}-(alqueno C₁₋₆)_q, (alqueno C₁₋₆)_p-S(O)-(alqueno C₁₋₆)_q, (alqueno C₁₋₆)_p-S(O)₂-(alqueno C₁₋₆)_q, (alqueno C₁₋₆)_p-S(O)NR^{c3}-(alqueno C₁₋₆)_q, (alqueno C₁₋₆)_p-S(O)₂NR^{c3}-(alqueno C₁₋₆)_q, (alqueno C₁₋₆)_p-NR^{c35}-(O)NR^{d3}-(alqueno C₁₋₆)_q, (alqueno C₁₋₆)_p-NR^{c3}S(O)NR^{d3}-(alqueno C₁₋₆)_q y (alqueno C₁₋₆)_p-NR^{c3}S(O)₂NR^{d3}-(alqueno C₁₋₆)_q, en el que cada uno de los alqueno C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalqueno C₃₋₁₀, arileno C₆₋₁₀, heterocicloalqueno C₃₋₁₀ y heteroarileno C₃₋₁₀ está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, cicloalquilo, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, halo, CN, NO₂, SCN, OH, haloalquilo C₁₋₄, halosulfanilo, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ y dialquilamino C₂₋₈;
- en el que L está orientado en cualquier dirección con respecto a su fijación a Cy^b y el anillo que contiene Q¹, Q² y Q³;
- Y¹ está seleccionado de entre CR³ y N;
- Y² está seleccionado de entre CR⁴ y N;
- Y³ está seleccionado de entre CR⁵ y N;
- siempre que al menos uno de entre Y¹ e Y² sea distinto de N;
- Z¹ está seleccionado de entre CR⁶ y N;
- Z² está seleccionado de entre CR⁷ y N;
- Rⁱ está seleccionado de entre H, alquilo C₁₋₆ y C(O)alquilo C₁₋₆;
- R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ están seleccionados independientemente de entre H, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, Cy¹, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NRⁱ)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NRⁱ)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre CN, NO₂, Cy¹, Cy¹-(alquilo C₁₋₆)-, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NRⁱ)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NRⁱ)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, S(O)R^{b4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};
- Cy, Cy¹ y Cy² están seleccionados independientemente de entre arilo C₆₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, N₃, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NRⁱ)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NRⁱ)NR^{c5}R^{d5}, P(R^{e5})₂, P(OR^{e5})₂, P(O)R^{e5}, P(O)OR^{e5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, N₃, OR^{a5}, SR^{a5},

Rⁱ es H, CN, NO₂, C(O)NH₂ o alquilo C₁₋₆;
 p es 0 ó 1; y
 q es 0 ó 1.

- 5 18. Compuesto según la reivindicación 17 para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide.
 19. Compuesto según la reivindicación 17 para su uso en el tratamiento de la psoriasis.
 20. Compuesto según la reivindicación 17 para su uso en el tratamiento de un tumor sólido o un cáncer hematológico.
 10 21. Compuesto según la reivindicación 17 para su uso en el tratamiento de la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE), la metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM), la leucemia mielógena crónica (LMC), la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), el síndrome hipereosinofílico (SHE), la mielofibrosis idiopática (MI) o la mastocitosis sistémica (MS).
 15 22. Compuesto de Fórmula IVA o IVb:



55 o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R está seleccionado de entre H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, CCO)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};
 60 Q¹, Q² y Q³ están seleccionados independientemente de entre CR^q y N;
 65

- 5 R^Q está seleccionado independientemente de entre H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};
- 10 Cy^b está seleccionado de entre arilo C₆₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NRⁱ)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NRⁱ)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NRⁱ)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NRⁱ)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2};
- 15 L es un resto divalente seleccionado de entre alquilenilo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆, alquinileno C₂₋₆, (alquilenilo C₁₋₆)_p-(cicloalquilenilo C₃₋₁₀)-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-(heterocicloalquilenilo C₃₋₁₀)-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-(arileno C₆₋₁₀)-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-(heteroarileno C₃₋₁₀)-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-O-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-S-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-NR^{c3}-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-C(O)-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-OC(O)-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-C(O)NR^{c3}-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-OC(O)NR^{c3}-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-S(O)-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-S(O)₂-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-S(O)NR^{c3}-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-S(O)₂NR^{c3}-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-NR^{c3}C(O)NR^{d3}-(alquilenilo C₁₋₆)_q, (alquilenilo C₁₋₆)_p-NR^{c3}S(O)NR^{d3}-(alquilenilo C₁₋₆)_q y (alquilenilo C₁₋₆)_p-NR^{c3}S(O)₂NR^{d3}-(alquilenilo C₁₋₆)_q, en el que cada uno de los alquilenilo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆, alquinileno C₂₋₆, cicloalquilenilo C₃₋₁₀, arileno C₆₋₁₀, heterocicloalquilenilo C₃₋₁₀ y heteroarileno C₃₋₁₀ está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, cicloalquilo, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, halo, CN, NO₂, SCN, OH, haloalquilo C₁₋₄, halosulfanilo, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ y dialquilamino C₂₋₈;
- 20 en el que L está orientado en cualquier dirección con respecto a su fijación a Cy^b y el anillo que contiene Q¹, Q² y Q³;
- 25 Y¹ está seleccionado de entre CR³ y N;
- Y² está seleccionado de entre CR⁴ y N;
- Y³ está seleccionado de entre CR⁵ y N;
- 40 siempre que al menos uno de entre Y¹ e Y² sea distinto de N;
- Z¹ está seleccionado de entre CR⁶ y N;
- Z² está seleccionado de entre CR⁷ y N;
- R¹ está seleccionado de H, alquilo C₁₋₆ y C(O)alquilo C₁₋₆;
- 45 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ están seleccionados independientemente de entre H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy¹, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NRⁱ)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NRⁱ)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre CN, NO₂, Cy¹, Cy¹-(alquilo C₁₋₆)-, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, CCO)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NRⁱ)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NRⁱ)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};
- 50 Cy , Cy^1 y Cy^2 están seleccionados independientemente de entre arilo C₆₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, N₃, OR^{a5}, SR^{a5}, CCO)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NRⁱ)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NRⁱ)NR^{c5}R^{d5}, P(R^{f5})₂, P(OR^{e5})₂, P(O)R^{e5}R^{f5}, P(O)OR^{e5}OR^{f5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, N₃, OR^{a5}, SR^{a5}, CCO)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NRⁱ)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NRⁱ)NR^{c5}R^{d5}, P(R^{f5})₂, P(OR^{e5})₂, P(O)R^{e5}R^{f5}, P(O)OR^{e5}OR^{f5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5};
- 55 R^{a1}, R^{a2} y R^{a4} están seleccionados independientemente de entre H, Cy^2 , -(alquilo C₁₋₆)- Cy^2 , alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y C(O)-hidrocarbilo C₁₋₇, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, hidrocarbilo C₁₋₇ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi C₁₋₆, CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C₁₋₆,
- 65

haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo C₆₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀;

R^{b1}, R^{b2} y R^{b4} están seleccionados independientemente de entre H, Cy², -(alquilo C₁₋₆)-Cy², alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alqueno C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi C₁₋₆, CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo C₆₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀;

R^{c1}, R^{c2} y R^{c4} están seleccionados independientemente de entre H, Cy², -(alquilo C₁₋₆)-Cy², alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alqueno C₂₋₆, está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi C₁₋₆, CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo C₆₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀;

R^{d1}, R^{d2} y R^{d4} están seleccionados independientemente de entre H, Cy², -(alquilo C₁₋₆)-Cy², alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alqueno C₂₋₆, está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi C₁₋₆, CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo C₆₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀; o, uno o más de R^{c1} y R^{d1}, R^{c2} y R^{d2}, y R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo de N al que están fijados, forman opcionalmente un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi C₁₋₆, CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo C₆₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀;

R^{e3} y R^{e3} están seleccionados independientemente de entre H, Cy², -(alquilo C₁₋₆)-Cy², alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alqueno C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi C₁₋₆, CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo C₆₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀;

R^{f5} es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, cicloalquilo, heteroarilo C₁₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, en el que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, cicloalquilo, heteroarilo C₁₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, C₁₋₂₀olieteroaiyl alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

R^{g5} es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, cicloalquilo, heteroarilo C₁₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, en el que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, cicloalquilo, heteroarilo C₁₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

R^{h5} y R^{h5} están seleccionados independientemente de entre H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, cicloalquilo, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀, y heterocicloalquilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, en el que dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, cicloalquilo, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

Rⁱ⁵ y Rⁱ⁵ junto con el átomo de N al que están fijados forman un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

R^{j5} es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, cicloalquilo, heteroarilo C₁₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀;

R^{k5} es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, cicloalquilo, heteroarilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀;

R^l es H, CN, NO₂, C(O)NH₂ o alquilo C₁₋₆;

p es 0 ó 1; y

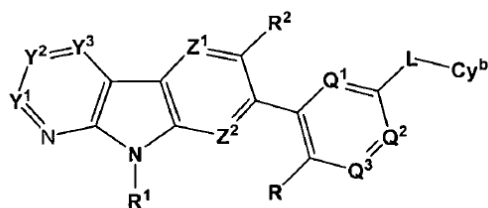
q es 0 ó 1;

para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, un trastorno cutáneo, un cáncer o un trastorno mieloproliferativo en un paciente, junto con uno o más compuestos de Fórmula IVa o IVb.

23. Compuesto según la Fórmula IVa o IVb:

5

10



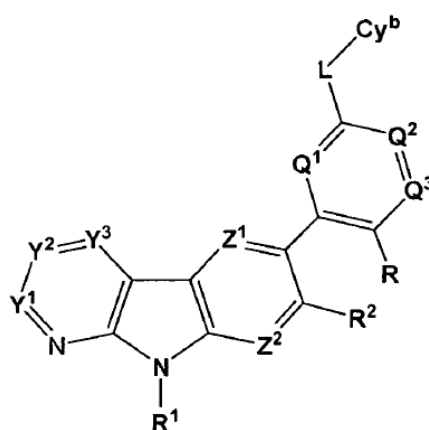
IVa

15

20

25

30



IVb

35

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

40

R está seleccionado de entre H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1R^{d1}}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1R^{d1}}, C(=NRⁱ)NR^{c1R^{d1}}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1R^{d1}}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1R^{d1}}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1R^{d1}}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1R^{d1}}; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1R^{d1}}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1R^{d1}}, C(=NRⁱ)NR^{c1R^{d1}}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1R^{d1}}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1R^{d1}}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1R^{d1}}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1R^{d1}};

45

Q¹, Q² y Q³ están seleccionados independientemente de entre CR^Q y N;

50

R^Q está seleccionado independientemente de entre H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1R^{d1}}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1R^{d1}}, C(=NRⁱ)NR^{c1R^{d1}}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1R^{d1}}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1R^{d1}}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1R^{d1}}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1R^{d1}}; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₁₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1R^{d1}}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1R^{d1}}, C(=NRⁱ)NR^{c1R^{d1}}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1R^{d1}}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1R^{d1}}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1R^{d1}}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1R^{d1}};

55

Cy^b está seleccionado de entre arilo C₆₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2R^{d2}}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2R^{d2}}, C(=NRⁱ)NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2}C(=NRⁱ)NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2R^{d2}}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2R^{d2}}; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2R^{d2}}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2},

65

OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NRⁱ)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NRⁱ)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

5 L es un resto divalente seleccionado de entre alquileo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquinileno C₂₋₆, (alquileo C₁₋₆)_p-(cicloalquileo C₃₋₁₀)-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-(heterocicloalquileo C₃₋₁₀)-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-(arileno C₆₋₁₀)-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-(heteroarileno C₃₋₁₀)-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-O-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-S-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-NR^{c3}-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-C(O)-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-OC(O)-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-C(O)NR^{c3}-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-OC(O)NR^{c3}-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-S(O)-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-S(O)₂-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-S(O)NR^{c3}-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-S(O)₂NR^{c3}-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-NR^{c3}C(O)NR^{d3}-(alquileo C₁₋₆)_q, (alquileo C₁₋₆)_p-NR^{c3}S(O)NR^{d3}-(alquileo C₁₋₆)_q y (alquileo C₁₋₆)_p-NR^{c3}S(O)₂NR^{d3}-(alquileo C₁₋₆)_q, en el que cada uno de los alquileo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquinileno C₂₋₆, cicloalquileo C₃₋₁₀, arileno C₆₋₁₀, heterocicloalquileo C₃₋₁₀ y heteroarileno C₃₋₁₀ está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄, alqueniilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, cicloalquilo, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, halo, CN, NO₂, SCN, OH, haloalquilo C₁₋₄, halosulfanilo, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄ y dialquilamino C₂₋₈;

10 en el que L está orientado en cualquier dirección con respecto a su fijación a Cy^b y el anillo que contiene Q¹, Q² y Q³;

20 Y¹ está seleccionado de entre CR³ y N;

Y² está seleccionado de entre CR⁴ y N;

Y³ está seleccionado de entre CR⁵ y N;

siempre que al menos uno de entre Y¹ e Y² sea distinto de N;

25 Z¹ está seleccionado de entre CR⁶ y N;

Z² está seleccionado de entre CR⁷ y N;

R¹ está seleccionado de entre H, alquilo C₁₋₆ y C(O)alquilo C₁₋₆;

30 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ están seleccionados independientemente de entre H, halo, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆, Cy¹, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NRⁱ)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NRⁱ)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ o alquiniilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre CN, NO₂, Cy¹, Cy¹-(alquilo C₁₋₆)-, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NRⁱ)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NRⁱ)NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

35 Cy, Cy¹ y Cy² están seleccionados independientemente de entre arilo C₆₋₂₀, heteroarilo C₆₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, N₃, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NRⁱ)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NRⁱ)NR^{c5}R^{d5}, P(R^{f5})₂, P(OR^{e5})₂, P(O)R^{e5}R^{f5}, P(O)OR^{e5}OR^{f5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ y alquiniilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, CN, NO₂, N₃, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NRⁱ)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NRⁱ)NR^{c5}R^{d5}, P(R^{f5})₂, P(OR^{e5})₂, P(O)R^{e5}R^{f5}, P(O)OR^{e5}OR^{f5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

40 R^{a1}, R^{a2} y R^{a4} están seleccionados independientemente de entre H, Cy², -(alquilo C₁₋₆)-Cy², alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆ y C(O)- hidrocarbilo C₁₋₇, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, hidrocarbilo C₁₋₇ o alquiniilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi C₁₋₆, CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo C₆₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀;

45 R^{b1}, R^{b2} y R^{b4} están seleccionados independientemente de entre H, Cy², -(alquilo C₁₋₆)-Cy², alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ o alquiniilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi C₁₋₆, CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo C₆₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀;

50 R^{c1}, R^{c2} y R^{c4} están seleccionados independientemente de entre H, Cy², -(alquilo C₁₋₆)-Cy², alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₁₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ o alquiniilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi C₁₋₆, CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo C₆₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀;

55 R^{d1}, R^{d2} y R^{d4} están seleccionados independientemente de entre H, Cy², -(alquilo C₁₋₆)-Cy², alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ o alquiniilo C₂₋₆, está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi

60

65

C₁₋₆, CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo C₆₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀; o, uno o más de R^{c1} y R^{d1}, R^{c2} y R^{d2}, y R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo de N al que están fijados, forman

5 opcionalmente un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi C₁₋₆, CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo C₆₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀; R^{c3} y R^{d3} están seleccionados independientemente de entre H, Cy², -(alquilo C₁₋₆)-Cy², alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está

10 opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alcoxi C₁₋₆, CN, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo C₆₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo C₁₋₂₀; R^{ae} es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, cicloalquilo, heteroarilo C₁₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, en el que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, cicloalquilo, heteroarilo C₁₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

20 R^{be} es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, cicloalquilo, heteroarilo C₁₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, en el que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, cicloalquilo, heteroarilo C₁₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

25 R^{ce} y R^{de} están seleccionados independientemente de entre H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, cicloalquilo, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀, y heterocicloalquilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, en el que dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀, cicloalquilo, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆; o

30 R^{ce} y R^{de} junto con el átomo de N al que están fijados forman un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y haloalcoxi C₁₋₆;

35 R^{be} es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, cicloalquilo, heteroarilo C₁₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀, cicloalquilo alquilo C₁₋₂₀, heteroarilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀ alquilo C₁₋₂₀;

40 R^{fe} es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₂₀, cicloalquilo, heteroarilo C₁₋₂₀ o heterocicloalquilo C₁₋₂₀;

45 R^l es H, CN, NO₂, C(O)NH₂ o alquilo C₁₋₆;
 p es 0 ó 1; y
 q es 0 ó 1;

para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, un trastorno cutáneo, un cáncer o un trastorno mieloproliferativo en un paciente, en combinación con un inhibidor de quinasas adicional.