

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 777**

51 Int. Cl.:

A61K 31/438	(2006.01)	C07D 413/14	(2006.01)
A61K 31/455	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)
A61K 31/497	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
A61K 31/529	(2006.01)	C07D 417/14	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	C07D 471/08	(2006.01)
C07D 213/74	(2006.01)		
C07D 401/04	(2006.01)		
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 407/12	(2006.01)		
C07D 413/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2010 E 10724657 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2440204**

54 Título: **Compuestos de nicotinamida útiles como moduladores de quinasas**

30 Prioridad:

12.06.2009 US 186417 P

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

26.02.2014

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:

**DELUCCA, GEORGE V. ;
SHI, QING ;
LIU, CHUNJIAN ;
DUAN, JINGWU y
TEBBEN, ANDREW J.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 444 777 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

Compuestos de nicotinamida útiles como moduladores de quinasas

La presente invención se refiere, en general, a compuestos de nicotinamida útiles como moduladores de quinasas, incluyendo la modulación de la tirosina quinasa de Bruton (Btk). En el presente documento se proporcionan determinados compuestos de nicotinamida y compuestos relacionados, composiciones que comprenden dichos compuestos y procedimientos para su uso. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención que son útiles para el tratamiento de afecciones relacionadas con la modulación de quinasas y procedimientos de inhibición de la actividad de quinasas, incluyendo Btk, en un mamífero.

Las proteína quinasas, la mayor familia de enzimas humanas, incluyen mucho más de 500 proteínas. La tirosina quinasa de Bruton (Btk) es un miembro de la familia Tec de tirosina quinasas, y es un regulador del desarrollo temprano de linfocitos B, así como de la activación, señalización y supervivencia de linfocitos B maduros.

La señalización de linfocitos B a través del receptor de linfocitos B (BCR) conduce a una amplia diversidad de resultados biológicos, que a su vez depende de la fase de desarrollo del linfocito B. La magnitud y duración de señales BCR deben regularse de manera precisa. La señalización aberrante mediada por BCR puede producir una activación de linfocitos B mal regulada y/o la formación de autoanticuerpos patógenos que conducen a enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias múltiples. La mutación de Btk en seres humanos produce agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA). Esta enfermedad está asociada con la maduración alterada de linfocitos B, producción de inmunoglobulina disminuida, respuestas inmunitarias independientes de linfocitos T comprometidas y atenuación marcada de la señal de calcio sostenida tras estimulación del BCR.

Se han establecido evidencias de la función de Btk en trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunitarias y/o enfermedades inflamatorias en modelos de ratón con déficit de Btk. Por ejemplo, en modelos preclínicos murinos convencionales de lupus eritematoso sistémico (LES), se ha mostrado que el déficit de Btk produce una mejora notable del avance de la enfermedad. Además, los ratones con déficit de Btk son también resistentes al desarrollo de artritis inducida por colágeno y son menos susceptibles a artritis inducida por estafilococos.

Una gran cantidad de evidencias confirman la función de los linfocitos B y del sistema inmunitario humoral en la patogénesis de enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. Los agentes terapéuticos basados en proteínas (tales como Ritaxan) desarrollados para reducir linfocitos B, representan una estrategia importante para el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. Debido a la función de Btk en la activación de linfocitos B, los inhibidores de Btk pueden ser útiles como inhibidores de la actividad patógena mediada por linfocitos B (tal como producción de autoanticuerpos).

La Btk también se expresa en mastocitos y monocitos y se ha observado que es importante para la función de estas células. Por ejemplo, el déficit de Btk en ratones está asociado con activación alterada de mastocitos mediada por IgE (disminución notable de TNF alfa y otra liberación de citocinas inflamatorias) y el déficit de Btk en seres humanos está asociado con una producción enormemente reducida del TNF alfa por monocitos activados.

Por tanto, la inhibición de la actividad de Btk puede ser útil para el tratamiento de trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias incluyendo, pero sin limitación: LES, artritis reumatoide, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), miastenia grave, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (EM), rechazo de trasplante, diabetes de tipo I, nefritis membranosa, enfermedad inflamatoria intestinal, anemia hemolítica autoinmunitaria, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedades por aglutininas frías y calientes, síndrome de Evan, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica (SUH/PTT), sarcoidosis, síndrome de Sjögren, neuropatías periféricas (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barre), pénfigo vulgar y asma.

Además, se ha informado que la Btk desempeña una función en el control de la supervivencia de linfocitos B en determinados cánceres de linfocitos B. Por ejemplo, se ha demostrado que la Btk es importante para la supervivencia de células de leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B positivos a BCR-Abl. Por tanto la inhibición de la actividad de Btk puede ser útil para el tratamiento de linfoma y leucemia de linfocitos B.

En vista de las numerosas afecciones que se contemplan que se benefician del tratamiento que implica la modulación de las proteína quinasas, es inmediatamente obvio que nuevos compuestos capaces de modular las proteína quinasas, tales como Btk, y procedimientos de uso de estos compuestos deberían proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales a una amplia diversidad de pacientes.

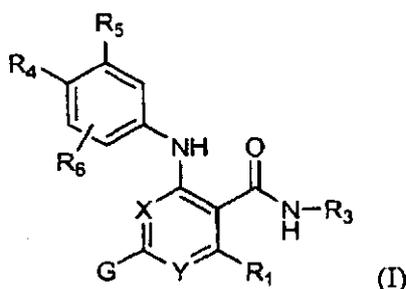
Los inhibidores de proteína quinasas son muy buscados y diversas publicaciones informan sobre compuestos que son eficaces modulando las proteína quinasas. Por ejemplo, las publicaciones de patente WO 2005/047290, WO 2005/014599, WO 2005/005429, WO 2006/099075 y WO 2006/053121 desvelan determinados compuestos de imidazopiracina que se dice que inhiben la actividad de las proteína quinasas, incluyendo la actividad de Btk. La publicación de Patente WO 2008/033858 desvela procedimientos de inhibición de la actividad de Btk con diversos compuestos químicos que se unen a Btk. La publicación de Estados Unidos 2006/0084650 desvela que los compuestos heterocíclicos condensados ilustrados por imidazopirimidinas y pirrolotriacinas pueden usarse como

inhibidores de proteína quinasas. Además, determinados compuestos de imidazolpiridazina e imidazotriazina se desvelan en los documentos WO 2007/038314 (publicado del 5 de abril del 2007) y WO 2008/0045536 (publicado el 21 de febrero del 2008), ambos cedidos al presente cesionario. El documento WO 2005/009443 desvela compuestos con un núcleo de 2-amino-5-carboxamida piridina que actúan contra cáncer, inflamación y alergia.

- 5 La presente invención se refiere a una clase de compuestos de nicotinamida que se ha encontrado son inhibidores eficaces de proteína quinasas, particularmente Btk. Estos compuestos se proporcionan por ser útiles como agentes farmacéuticos con valores deseables de estabilidad, biodisponibilidad, índice terapéutico y toxicidad que son importantes para sus propiedades farmacocinéticas.

Sumario de la invención

- 10 El primer aspecto de la invención proporciona compuestos de nicotinamida de Fórmula (I):



o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

uno de X es N, e Y es CR₂;
G es:

- 15 i) -NR_b(CR_bR_b)_q(fenilo); o
ii) un grupo cíclico seleccionado entre carbocíclico de 1 a 2 anillos, arilo de 1 a 2 anillos, heterocíclico de 1 a 2 anillos y heteroarilo de 1 a 2 anillos, cada uno sustituido con de cero a 3 R_i;

R₁ es H o -OR_a;

R₂ es H, -OCH₃, halo, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ o -CN;

20 R₃ es H o -CH₃;

R₆ es H, alcoxi, halo, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ o -CN;

uno de R₄ y R₅ es H, halo, -CH₃, -CF₃, -CN, -NH₂, -OH, alcoxi, -OCF₃, -NR_dR_d, -NR_bS(O)₂(alquilo), -NR_bS(O)₂(arilo), -NR_bC(O)(fenilo), -NR_bC(O)NR_b(fenilo), -S(O)₂(alquilo C₁₋₄), -NR_bS(O)₂(heterocíclico), -NR_bS(O)₂(haloalquilo C₁₋₄), -NR_bS(O)₂(fluorofenilo), -NR_bS(O)₂(bifenilo), -NR_bS(O)₂(heteroarilo), -NR_bS(O)₂(bencilo), -N(S(O)₂(haloalquilo C₁₋₄))₂, pirrolidin-2,5-diona, -NR_bC(O)O(alquilo) o -L-C(O)-A; y el otro de R₄ y R₅ es:

25

- a) H, halo, -CN o alcoxi;
b) -L-A; o
c) -L-C(O)-A;

en los que L es un enlace o -(CR_cR_c)_r; y A es seleccionada entre A₁, A₂ y A₃, en las que:

30 A₁ es alquilo o cicloalquilo, cada uno independientemente sustituido con 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, =O, alquilo, -OH, alcoxi, -C(O)(alquilo), -C(O)OR_d, -NR_dR_d, -C(O)NR_dR_d, -C(O)NR_b(hidroxialquilo), -C(O)NR_b(heterocíclico), -C(O)NR_b(CR_bR_b)_qNR_dR_d y/o -NR_bC(O)(alquilo);

35 A₂ es heterocíclico o heteroarilo que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y/o S, y está sustituido con cero a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, =O, alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, -C(O)(alquilo), -NR_dR_d, -C(O)NR_dR_d, -C(O)NR_b(hidroxialquilo), -C(O)NR_b(cicloalquilo), -C(O)NR_b(CR_bR_b)_qNR_dR_d, -C(O)NR_b(fenilo), -NR_bC(O)(alquilo), -C(O)O(alquilo) y/o -C(O)O(bencilo);

40 A₃ es -OH, alcoxi, -NR_dR_d, N-óxido de di-(alquilo C₁₋₂), -NR_b(hidroxialquilo), -NR_b(cicloalquilo), -NR_b(CR_bR_b)_qNR_dR_d, -NR_b(fenilo), -NR_bC(O)(alquilo), -S(alquilo), -S(O)₂(alquilo), -S(O)₂(fluoroalquilo), -S(O)₂NR_dR_d, -S(O)₂(CR_bR_b)_qN-R_dR_d, -O(CR_bR_b)_qCR_b(alcoxi)₂, -O(CR_bR_b)_qNR_b(cicloalquilo), -O(CR_bR_b)_qNR_dR_d, -NR_bS(O)₂(alquilo), -NR_bS(O)₂(arilo), -NR_bS(O)₂(heteroarilo), -NR_bC(O)NR_bA₂, -NR_bC(O)A₂, -NR_bA₂, -NR_bC(O)(CR_bR_b)_qA₂ o -O(CR_cR_c)_qA₂;

R_a es H, alquilo, hidroxialquilo o -(CH₂)_nfenilo, en el que dicho fenilo está a su vez sustituido con cero a 4 R_h;

cada R_b es independientemente H y/o -CH₃;

45 cada R_c es independientemente H, -OH, -CH₃, F y/o -CH₂OH;

cada R_d es independientemente H y/o alquilo;

cada R_f es independientemente H, Q_1 , R_g , $-C(O)Q_2$, $-C(O)(CR_bR_b)_tQ_2$, $-C(O)NR_bQ_2$, $-C(O)N(Q_2)_2$, $-NR_bQ_2$, $-NR_bCR_bR_bQ_2$, $-N(Q_2)_2$, $-(CR_bR_b)_tQ_2$, $-(CR_bR_b)_tNR_bC(O)Q_2$, $-C(O)NR_b(CR_bR_b)_tQ_2$, $-NR_bS(O)_2Q_2$, $-NR_bS(O)_2Q_2$, $-(CR_bR_b)_tNR_bQ_2$ y/o heterociclilo de 5 a 6 miembros sustituido con 0-3 R_g ;

5 cada R_g es independientemente Q_2 , =O, = CR_bR_b , -OH, halo, -CN, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, aminoalquilo, fenilo, fenoxi, alcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-NR_dR_d$, $-C(O)$ (alquilo), $-C(O)CR_bR_b$ (fenilo), $-CR_bR_bC(O)$ (fenilo) y/o $-C(O)NR_dR_d$; y/o dos R_g junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 5 a 7 miembros sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, alquilo, cicloalquilo, halo, fluoroalquilo, =O, de 1 a 2 anillos arilo y/o de 1 a 2 anillos heteroarilo;

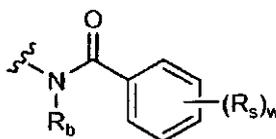
cada Q_1 es independientemente:

10 a) H, -OH, $-C(O)OR_d$, $-C(O)NR_b$ (fenilo), $-C(O)NR_b$ (alquilfenilo), $-OC(O)$ (fenilo), -O(fenilo), fenilo, $-NR_dR_d$, $-NR_b$ (pirimidinilo), $-N$ (pirimidinilo) $_2$, hidroxialquilo, aminoalquilo, $-(CR_bR_b)_qC(O)O$ (alquilo), $-(CR_bR_b)_qNR_bC(O)O$ (alquilo), indolilo, imidazolidinonilo y/o pirrolidinonilo;

b) $-NR_dC(O)-Q_2$;

c) $-NR_bC(O)(CR_bR_b)_t-Q_2$;

15 d)



20 en la que cada R_s es seleccionado independientemente entre alquilo, fluoroalquilo, halo, -OH, $-C(O)$ (alquilo), $-NR_bC(O)$ (alquilo), $-C(O)OR_d$, alcoxi, fluoroalcoxi, $-NR_dR_d$, $-S(O)_2$ (alquilo), $-NR_bC(O)O$ (alquilo), fenoxi, $-CR_bR_bNR_bC(O)$ (alquilo) y/o un grupo cíclico seleccionado independientemente entre arilo, heteroarilo y/o heterociclilo, en el que dicho grupo cíclico está sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, -OH, halo, haloalquilo, $-NR_dR_d$, alcoxi, =O y/o -CN;

e) $-NR_bS(O)_2-Q_2$;

f) $-(CR_bR_b)_tC(O)-Q_2$;

25 g) $NR_bC(O)NR_b-Q_2$; y/o

h) $(CR_bR_b)_tC(O)NR_b-Q_2$.

cada Q_2 es independientemente:

a) H, -OH, alquilo, haloalquilo, $-NR_dR_d$, alcoxi, fenoxi y/o benzofenonilo;

30 b) cicloalquilo, arilo, heterociclilo y/o heteroarilo, estando cada uno de los mismos sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, halo, -CN, -OH, =O, $-NR_dR_d$, alcoxi, fluoroalcoxi, $-C(O)$ (alquilo), $-C(O)O$ (alquilo), fenoxi, -O(cicloalquilo), $-NR_bC(O)$ (alquilo), $-S$ (alquilo), $-S(O)_2$ (alquilo), $-NR_bC(O)O$ (alquilo), $-CR_bR_bNR_bC(O)$ (alquilo) y/o un grupo cíclico seleccionado independientemente entre arilo, heteroarilo y/o heterociclilo, en el que dicho grupo cíclico está sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, -OH, halo, $-NR_dR_d$, alcoxi, =O, -CN y/o haloalquilo; y/o

35 c) $-(CR_bR_b)_qN$ (alquilo) $_2$, $-(CR_bR_b)_q$ (arilo) y/o $-(CR_bR_b)_q$ (heteroarilo);

cada R_h es independientemente -OH, $-NH_2$, alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi y/o haloalcoxi;

n es cero, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

cada q es independientemente 1, 2 y/o 3;

40 cada t es independientemente 1, 2, 3 y/o 4; y

w es cero, 1, 2 o 3.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de nicotinamida de la Fórmula (I), o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

45 La presente invención también proporciona compuestos de la invención para su uso en un procedimiento de inhibición de la actividad de Btk que comprende administrar a un mamífero que lo necesita al menos un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para tratar trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita al menos un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

La presente invención también proporciona compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para tratar el cáncer que comprende administrar a un mamífero que lo necesita al menos un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona los compuestos de Fórmula (I), o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso en terapia.

5 La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de Fórmula (I), estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un trastorno alérgico y/o enfermedad autoinmune y/o inflamatoria.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Estas y otras características de la invención se expondrán más ampliamente según avance la divulgación.

Descripción detallada

10 Las características y ventajas de la invención se entenderán más fácilmente por los expertos en la materia tras la lectura de la siguiente descripción detallada. Se apreciará que determinadas características de la invención que, por razones de claridad, se han descrito anteriormente o se describen más adelante en el contexto de realizaciones separadas, también pueden combinarse para formar una sola realización. Por el contrario, diversas características de la invención que, por motivos de brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, pueden combinarse de
15 manera que formen sub-combinaciones de las mismas. Se pretende que las realizaciones identificadas en el presente documento como ejemplares o preferidas sean ilustrativas y no limitantes.

A menos que se indique expresamente en contra en el presente documento, las referencias hechas en singular también incluyen el plural. Por ejemplo, "un" y "una" pueden referirse tanto a uno, como a uno o más.

20 A menos que se indique otra cosa, cualquier heteroátomo con valencias sin satisfacer se asume que tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

Las definiciones expuestas en el presente documento toman precedencia sobre definiciones expuestas en cualquier patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de patente por referencia.

25 A continuación, se enumeran definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos según se usan en la memoria descriptiva (a menos que por el contrario se limiten en casos específicos) tanto de manera individual o como parte de un grupo más grande.

En la memoria, puede seleccionarse grupos y sustituyentes de los mismos por un experto en este campo para proporcionar restos y compuestos estables.

De acuerdo con una convención usada en la técnica,



30 se usa en formas estructurales en el presente documento para representar el enlace que el punto de unión del resto o sustituyente al núcleo o estructura principal.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "hidroxi" se refiere al grupo -OH.

El término "amino" se refiere al grupo -NH₂.

35 En las estructuras químicas que se muestran en el presente documento, una línea de puntos representa un enlace simple o un doble enlace. Por ejemplo,



representa



o



40 Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" o "alquileno" pretende incluir grupos hidrocarburo alifático saturados de cadena ramificada o lineal que contienen, por ejemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e i-propilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo), y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), n-hexilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo y 4-metilpentilo. Cuando aparecen números en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define de manera más específica el número de átomos de carbono que puede contener un grupo en particular. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" representa grupos alquilo
45 de cadena lineal y ramificada con uno a seis átomos de carbono.

El término "hidroxialquilo" incluye grupos alquilo saturado tanto de cadena lineal como ramificada sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Por ejemplo, "hidroxialquilo" incluye $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OK}$ e hidroxialquilo C_{1-4} . "hidroxialquilo C_{1-4} " pretende incluir grupos alquilo C_1 , C_2 , C_3 y C_4 sustituidos con uno o más grupos hidroxilo.

5 El subíndice "0" se refiere a un enlace. Por lo tanto, el término "hidroxialquilo C_{0-2} " incluye hidroxilo, hidroximetilo e hidroxietilo.

10 El término "haloalquilo" incluye grupos hidrocarburo alifático saturados de cadena ramificada o lineal sustituidos con uno o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Por ejemplo, "haloalquilo C_{1-4} " pretende incluir grupos alquilo C_1 , C_2 , C_3 y C_4 sustituidos con uno o más halógenos.

El término "fluoroalquilo", como se usa en el presente documento, pretende incluir grupos hidrocarburo alifático saturados de cadena ramificada o lineal sustituidos con uno o más átomos de flúor. Por ejemplo, "fluoroalquilo C_{1-4} " pretende incluir grupos alquilo C_1 , C_2 , C_3 y C_4 sustituidos con uno o más átomos de flúor.

15 El término "alcoxi" y "-O(alquilo)" representa un grupo alquilo enlazado a través de un engarce de oxígeno. Por ejemplo, "alcoxi C_{1-6} " u "-O(alquilo C_{1-6})" pretenden incluir grupos alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 . Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi y s-pentoxi. De forma análoga, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo enlazado a través de un engarce de azufre; por ejemplo $-\text{S}-\text{CH}_3$ y $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

20 El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo haloalquilo enlazado a través de un engarce de oxígeno (-O-), en el que el grupo haloalquilo tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalcoxi C_{1-6} ", pretende incluir grupos haloalcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 . Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi.

"Fluoroalcoxi" y "-O(fluoroalquilo)" representan un grupo fluoroalquilo como se ha definido anteriormente unido a través de un engarce de oxígeno (-O-). Por ejemplo, "fluoroalcoxi C_{1-4} " pretende incluir grupos fluoroalcoxi C_1 , C_2 , C_3 y C_4 .

25 Los términos "hidroxialcoxi" y "-O(hidroxialquilo)" se refieren a un grupo alcoxi sustituido con con uno solo o más grupos hidroxilo. Por ejemplo, "hidroxialcoxi" incluye $-\text{OCH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ e hidroxialcoxi C_{1-4} .

El término "alquiltio" se refiere a un alquilo enlazado a través de un engarce de azufre (-S-). Por ejemplo, el término "tioalquilo" incluye el grupo $-\text{S}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$.

30 El término "cicloalquilo" se refiere un grupo hidrocarburo totalmente saturado que contiene de 1 a 2 anillos y de 3 a 8 carbonos por anillo. La expresión "cicloalquilo C_{3-7} " pretende incluir grupos cicloalquilo C_3 , C_4 , C_5 , C_6 y C_7 . Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. En la definición de "cicloalquilo", se incluyen grupos cicloalquilo ramificados, tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo.

35 El término "cicloalqueno" se refiere a a un grupo hidrocarburo no aromático, parcialmente insaturado, que contiene de 1 a 2 anillos y de 3 a 8 carbonos por anillo, que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono que puede aparecer en cualquier punto estable a lo largo del anillo. La expresión "cicloalqueno C_{3-7} " pretende incluir grupos cicloalqueno C_3 , C_4 , C_5 , C_6 y C_7 . Los grupos cicloalqueno ejemplares incluyen, pero sin limitación, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno y ciclohepteno. En la definición de "cicloalqueno", se incluyen grupos cicloalqueno ramificados, tales como 1-metilciclopropeno y 2-metilciclopropeno.

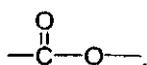
40 El término "aminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos amina. Los grupos aminoalquilo ejemplares incluyen aminometilo, aminoetilo y aminoalquilo C_{1-6} .

El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo alquilo como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, el término "alquilamino" incluye el grupo $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$.

45 El término "dialquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, el término "dialquilamino" incluye el grupo $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{alquilo } \text{C}_{1-12})$.

El término "carbonilo" se refiere a un grupo carbonilo bivalente $-\text{C}(\text{O})-$.

El término " CO_2 " se usa en el presente documento, este hace referencia al grupo



El término "ciano" se refiere al grupo $-\text{CN}$.

El término "nitro" se refiere al grupo $-\text{NO}_2$.

El término "carbamoilo" se refiere al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ que está enlazado en un extremo al resto de la molécula y en el otro a hidrógeno o un resto orgánico, tal como, por ejemplo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, heteroarilo, alquilcarbonilo e hidroxilo.

- 5 El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo cíclico aromáticos que tienen de 1 a 3 anillos aromáticos, especialmente grupos monocíclicos o bicíclicos, tales como, por ejemplo, fenilo, bifenilo, fluorenilo, 1-naftilo y 2-naftilo. Cuando el grupo arilo contiene dos o más anillos aromáticos (por ejemplo, bicíclico, etc.), los anillos aromáticos pueden estar unidos en un solo puto (por ejemplo, bifenilo) o condensados (por ejemplo, naftilo y fenantrenilo). El arilo puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, preferentemente de 1 a 5 sustituyentes, en cualquier posición del anillo disponible y sustituible, o cuando la valencia lo permita, en cualquiera de los anillos condensados o acoplados a los mismos. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, amina, ciano y alcoxi.

- 15 El término "alquilarilo" se refiere a un grupo arilo sustituido con un grupo alquilo. El término "alquilfenilo" se refiere a un grupo fenilo sustituido con un grupo alquilo. Por ejemplo, el término "alquilfenilo" incluye metilfenilo, etilfenilo y alquilfenilo C_{1-4} .

El término "hidroxifenilo" se refiere a un grupo arilo sustituido con un grupo hidroxilo.

El término "halofenilo" se refiere a un grupo arilo sustituido con uno o más grupos halo. Los grupos halofenilo ejemplares incluyen fluorofenilo, difluorofenilo y clorofenilo. Uno o más de los grupos halo pueden estar acoplados en cualquier posición disponible en el fenilo.

- 20 El término "fluoroalquilfenilo" se refiere a un grupo arilo sustituido con un grupo fluoroalquilo, en el que el grupo fluoroalquilo contiene uno o más átomos de flúor. Por ejemplo, el término "fluoroalquilfenilo" incluye monofluorometilfenilo, trifluorometilfenilo y (fluoroalquil C_{1-2})fenilo.

El término "ariloxi" se refiere a un grupo arilo enlazado a través de un engarce de oxígeno ($-\text{O}-$). Por ejemplo, el término "ariloxi" incluye fenoxi ($-\text{O}-$ fenilo).

- 25 El término "bencilo" se refiere un grupo fenilo enlazado a través de un grupo metileno y también se representa por $-\text{CH}_2(\text{fenilo})$.

El término "heteroátomo" se refiere un oxígeno (O), azufre (S) y nitrógeno (N).

- 30 El término "heterociclo" o "heterocicilo" puede usarse de forma intercambiable y se refiere a grupos monocíclicos no aromáticos de 3 a 7 miembros, grupos bicíclicos de 6 a 11 miembros y grupos tricíclicos de 10 a 15 miembros, en los que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N), teniendo dicho anillo que contiene heteroátomo preferentemente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y/o N. Cada anillo de dicho grupo que contiene un heteroátomo, puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o inferior, y con la condición adicional de que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados.
- 35 Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener únicamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. El grupo heterocíclico puede estar unido en cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible. El anillo heterociclo puede contener cero, uno, dos o tres sustituyentes, por ejemplo, sustituyentes seleccionados entre halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alqueno, nitro, ciano, oxo ($=\text{O}$), alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{alquil})-\text{CO}_2(\text{alquilo})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$, arilo y/o cicloalquilo, heterociclo. Según lo permita la valencia, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo, está adicionalmente sustituido opcionalmente con $=\text{O}$ (oxo).

- 45 Los grupos heterocicilo monocíclicos ejemplares incluyen oxetanilo, azetidino, pirrolidino, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, 2-oxopiperazino, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolidino, 2-oxoazepino, azepino, 4-piperidono, tetrahidropirano, morfolino, tiamorfolino, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotieno. Los grupos heterociclo bicíclicos ejemplares incluyen quinuclidino.

- 50 El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos aromáticos, sustituidos y sin sustituir, de 5 o 6 miembros, grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, dicho anillo que contiene heteroátomo tiene preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y/o N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o inferior y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener únicamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de
- 55

- 5 nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo que sean bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo totalmente aromático, pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar unido en cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible de cualquier anillo. El sistema de anillo heteroarilo puede contener cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre los sustituyentes definidos anteriormente para anillos heterociclilo.
- Los grupos heteroarilo monocíclico ejemplares incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tiofenilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo.
- 10 Los grupos heteroarilo bicíclico ejemplares incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo y tetrahidroquinolinilo.
- Los grupos heteroarilo tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo y xantenilo.
- 15 El término "carbociclilo" significa uno o más anillos saturados o parcialmente insaturados en los que todos los átomos de todos los anillos son carbono. Por lo tanto, el término incluye anillos no aromáticos, tales como, por ejemplo, anillos cicloalquilo y cicloalquenilo.
- 20 Cuando se usa la expresión "opcionalmente sustituido" en el presente documento para referirse a un anillo o grupo, el anillo o grupo puede estar sustituido o no sustituido.
- En la memoria, pueden seleccionarse grupos y sustituyentes de los mismos por un experto en este campo para proporcionar restos y compuestos estables y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles en la fabricación de compuestos farmacéuticamente aceptables.
- 25 Debe entenderse que las selecciones para todos los grupos se harán por un experto en este campo para proporcionar compuestos estables.
- Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contiene un átomo sustituido asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente puras o racémicas. Es bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tales como por resolución de las formas racémicas o por síntesis usando materiales de partida ópticamente activos o catalizadores ópticamente activos. También pueden presentarse isómeros geométrico de dobles enlaces, tales como olefinas y dobles enlaces C=N en los compuestos descritos en el presente documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se pretenden todas las formas quirales, racémicas (enantioméricas y diastereoméricas) y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que la estereoquímica específica o forma isomérica se indique específicamente. Cuando no se hace mención específica de la configuración (*cis*, *trans* o R o S) de un compuesto (o de un carbono asimétrico), entonces se pretende uno cualquiera de los isómeros o una mezcla de más de un isómero. Los procedimientos para la preparación pueden usar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Todos los procedimientos usados para preparar compuestos de la presente invención e intermedios fabricados en los mismos se considera que son parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por procedimientos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Los compuestos de la presente invención, y sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se reordenan en consecuencia. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en la que puedan existir, se incluyen en la invención.
- 30 35 40 45
- El peso molecular de los compuestos de la presente invención es preferentemente inferior a aproximadamente 800 gramos por mol.
- Los compuestos de la presente invención pretenden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado que se se emplea en caso contrario.
- 50 55 Los compuestos de Fórmula (I) pueden formar sales que están dentro del alcance de la presente invención. A menos que se indique otra cosa, la referencia a un compuesto de la invención se entiende que incluye referencias a sales del mismo. El término "sal (es)" representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u

orgánicos. Además, el término "sal (es)" puede incluir zwitteriones (sales internas), por ejemplo, cuando un compuesto de Fórmula (I) contiene tanto un resto básico, tal como una amina o piridina o un anillo imidazol, como un resto ácido, tal como un ácido carboxílico. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), tales como, por ejemplo, sales de metal y amina aceptables en las que el catión no contribuye significativamente a la toxicidad o actividad biológica de la sal. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles, por ejemplo, en las etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación, y por tanto, se incluyen dentro del alcance de la invención. Pueden formarse sales de los compuestos de la fórmula (I), por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (I) con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio, tal como uno en el que la sal precipite o en un medio acuoso, seguido de liofilización.

Las sales de adición de ácidos ejemplares incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, benzenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con bromuro de hidrógeno), yodhidratos, maleatos (formados con ácido maleico), 2-hidroxi-etanosulfonatos, lactatos, metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los que se mencionan en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos, tales como tosilatos, undecanoatos y similares.

Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio; sales de bario, cinc y aluminio; sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como trialkilaminas, tales como trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibencil-etilén-diamina, dehidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, dicitclohexilamina o aminas farmacéuticamente aceptables similares y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Pueden cuaternizarse grupos básicos que contienen nitrógeno con agentes, tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenitilo) y otros. Las sales preferidas incluyen monoclóhidrato, hidrógenosulfato, metanosulfonato, fosfato o sales nitrato.

También se proporcionan profármacos y solvatos de los compuestos de la invención. El término "profármaco" indica un compuesto que, tras la administración a un sujeto, sufre una transformación química por procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de la Fórmula (I), y/o una sal y/o un solvato del mismo. Cualquier compuesto que se transforme *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de Fórmula (I)) es un profármaco dentro del ámbito y espíritu de la invención. Por ejemplo, los compuestos que contienen un grupo carboxilo pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos por hidrolizarse en el organismo para producir por sí mismos los compuestos de Fórmula (I). Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral ya que, en muchos casos, la hidrólisis se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. La administración parenteral puede usarse cuando el éster por sí mismo es activo, o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Como ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de Fórmula (I) se incluyen C₁₋₆ alquibencilo, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, C₁₋₆alcanoiloxi-C₁₋₆ alquilo, por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo, C₁₋₆ alcoxicarboniloxi-C₁₋₆alquilo, por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarbonil-oximetilo, glicoloximetil, fenilglicoloximetil, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos utilizados, por ejemplo, en la técnica de la penicilina y cefalosporina. Dichos ésteres pueden prepararse por técnicas convencionales conocidas en el campo técnico.

En la técnica se conocen bien diversas formas de profármacos. Como ejemplos de dichos derivados de profármacos, véanse:

- a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier (1985), and Methods in Enzymology, 112:309-396, K. Widder y col., eds., Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs," A Textbook of Drug Design and Development, págs. 113-191, P. Krosgaard-Larsen y col., eds., Harwood Academic Publishers (1991); y
- c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992),

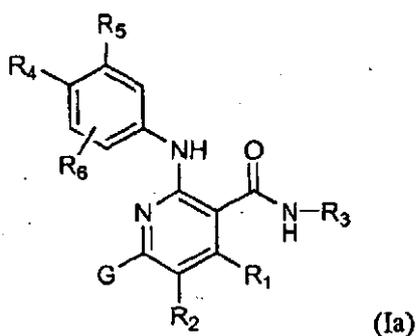
cada uno de ellos incorporado por referencia en el presente documento.

Los compuestos de la Fórmula (I) y sales de los mismos pueden existir en sus formas tautoméricas, en las que átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se reordenan en consecuencia. Debe entenderse que las totalidad de las formas tautoméricas, en la medida en la que puedan existir, se incluyen dentro de la invención. Además, algunos compuestos de la invención pueden tener isómeros *trans* y *cis* y pueden contener uno o más centros quirales, existiendo por tanto en formas enantioméricas y diastereoméricas. La invención incluye la totalidad de dichos isómeros, así como mezclas de isómeros *cis* y *trans*,

mezclas de diastereómeros y mezclas racémicas de enantiómeros (isómeros ópticos). Cuando no se hace mención específica de la configuración (*cis*, *trans* o R o S) de un compuesto (o de un carbono asimétrico), entonces se pretende uno cualquiera de los isómeros o una mezcla de más de un isómero. Los procedimientos para la preparación pueden usar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por procedimientos convencionales, por ejemplo, cromatográficos o cristalización fraccionada. Los compuestos de la invención pueden estar en la forma libre o de hidrato.

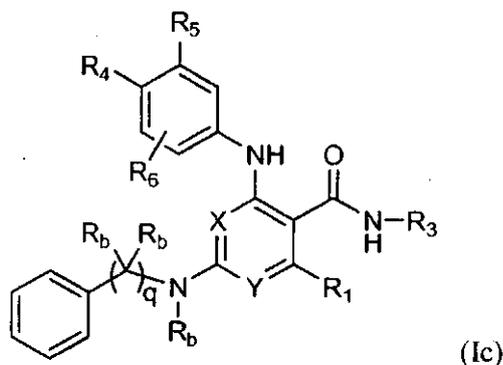
Debe entenderse además que solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de Fórmula (I) también están dentro del alcance de la presente invención. Generalmente, los procedimientos de solvatación se conocen en la técnica.

10 Los compuestos de Fórmula (I) tienen estructuras representadas por la Fórmula (Ia):



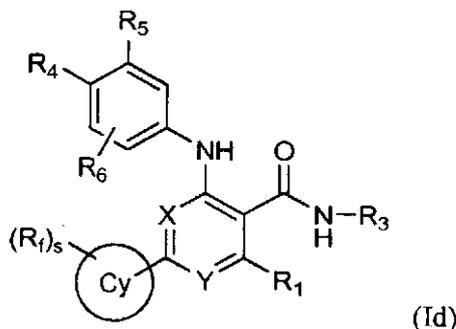
o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que G, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se han definido en el primer aspecto anteriormente en el presente documento. Preferentemente, R₃ es H.

15 En una realización, se proporcionan los compuestos de Fórmula (I) en la que G es -NR_b(CR_bR_b)_q(fenilo). Los compuestos de esta realización tienen estructuras representadas por la Fórmula (Ic):



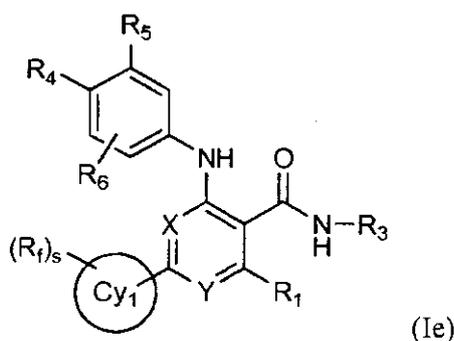
o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: X, Y, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R_b y q se han definido anteriormente en el primer aspecto en el presente documento. Preferentemente, R₃ es H.

20 En una realización, se proporcionan los compuestos de Fórmula (I) en la que G es un grupo cíclico. Los compuestos de esta realización tienen estructuras representadas por Fórmula (Id):



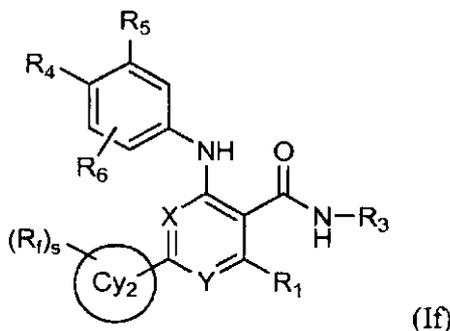
5 o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: Cy es un grupo cíclico seleccionado entre carbociclilo de 1 a 2 anillos, arilo de 1 a 2 anillos, heterociclilo de 1 a 2 anillos y heteroarilo de 1 a 2 anillos, y s es cero, 1, 2 o 3. Preferentemente, R₃ es H. En un ejemplo de esta realización, X es N e Y es CR₂. En otro ejemplo de esta realización, X es CR₂ e Y es N. X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R_f se han definido anteriormente en el primer aspecto en el presente documento.

En una realización, se proporcionan los compuestos de Fórmula (I) en la que G es un un grupo carbociclo mono o bicíclico, cada uno sustituido con cero a 3 R_f. Los compuestos de esta realización tienen estructuras representadas por Fórmula (Ie):



10 o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: Cy₁ es un grupo cíclico seleccionado entre carbociclilo de 1 a 2 anillos ; y s es cero, 1, 2 o 3, X, Y, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆ y R_f se han definido anteriormente en el primer aspecto en el presente documento. Los ejemplos de grupos carbociclilo de 1 anillo adecuados incluyen grupos ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. Los ejemplos de grupos carbociclilo bicíclicos incluyen grupos biciclo[2,1,1]hexilo, biciclo[2,2,1]heptanilo, biciclo[2,2,2]octanilo, biciclo[2,1,1]hexenilo, biciclo[2,2,1]heptenilo y biciclo[2,2,2]octenilo. Preferentemente, R₃ es H. En un ejemplo de esta realización, X es N e Y es CR₂. En otro ejemplo de esta realización, X es CR₂ e Y es N. R₂ se ha definido anteriormente en el primer aspecto en el presente documento.

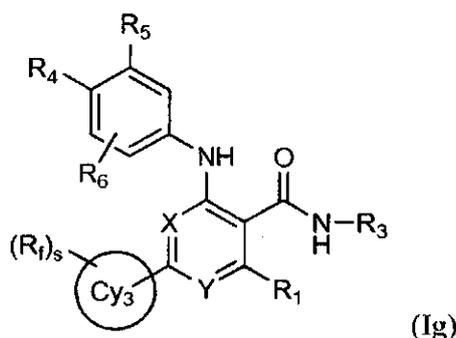
En una realización, se proporcionan los compuestos de Fórmula (I) en la que G es uno grupo arilo de 1 a 2 anillos, cada uno sustituido con cero a 3 R_f. Los compuestos de esta realización tienen estructuras representadas por Fórmula (If):



20 o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: Cy₂ es un grupo cíclico seleccionado entre grupos arilo de 1 a 2 anillos; s es cero, 1, 2 o 3; y X, Y, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆ y R_f se han definido anteriormente en el primer aspecto en el presente documento. Los ejemplos de grupos arilo monocíclicos adecuados incluyen fenilo. Los ejemplos de grupos arilo bicíclicos adecuados incluyen naftalenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, 1,2-dihidronaftalenilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo y 1H-indenilo. Preferentemente, R₃ es H. En un ejemplo de esta realización, X es N e Y es CR₂. En otro ejemplo de esta realización, X es CR₂ e Y es N. R₂ se ha definido anteriormente en el primer aspecto en el presente documento.

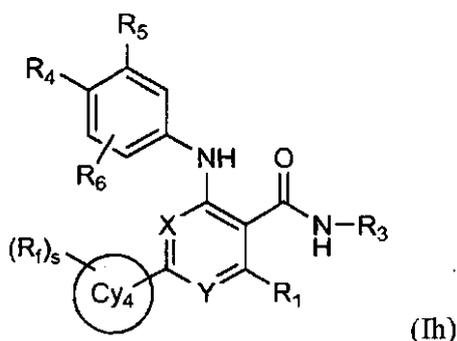
25

En una realización, se proporcionan los compuestos de Fórmula (I) en la que G es un grupo heterociclilo mono o bicíclico. Los compuestos de esta realización tienen estructuras representadas por la Fórmula (Ig):



o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: Cy_3 es un grupo cíclico seleccionado entre de 1 a 2 anillos heterociclilo, cada uno sustituido con cero a 3 R_f ; s es cero, 1, 2 o 3; y X, Y, R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_f se han definido anteriormente en el primer aspecto en el presente documento. Los ejemplos de grupos heterociclilo monocíclicos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo bicíclicos de 6 a 10 miembros adecuados incluyen 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, indolinilo, isoindolinilo y 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano. Preferentemente, R_3 es H. En un ejemplo de esta realización, X es N e Y es CR_2 . En otro ejemplo de esta realización, X es CR_2 e Y es N. R_2 se ha definido anteriormente en el primer aspecto en el presente documento.

En una realización, se proporcionan los compuestos de Fórmula (I) en la que G es un grupo heteroarilo de 1 a 2 anillos, cada uno sustituido con cero a 3 R_f . Los compuestos de esta realización tienen estructuras representadas por Fórmula (Ih):

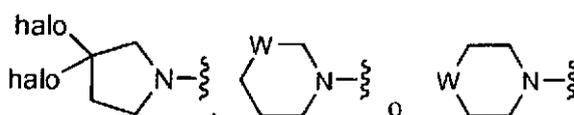


o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: Cy_4 es un grupo cíclico seleccionado entre grupos heteroarilo de 1 anillo y grupos heteroarilo de 2 anillos; s es cero, 1, 2 o 3; y X, Y, R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_f se han definido anteriormente en el primer aspecto en el presente documento. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 1 anillo adecuados incluyen tiofenilo, pirazolilo, tiazolilo y piridinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 2 anillos adecuados incluyen indolilo y benzofuranilo. Preferentemente, R_3 es H. En un ejemplo de esta realización, X es N e Y es CR_2 . En otro ejemplo de esta realización, X es CR_2 e Y es N. R_2 se ha definido anteriormente en el primer aspecto en el presente documento.

Otra realización proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

G es:

- i) $-NR_b(CR_bR_b)_q$ (fenilo);
- ii) heteroarilo de 1 a 2 anillos o heterociclilo de 1 a 2 anillos sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, fenilo, $-NR_dR_d$, $-NR_dC(O)O$ (alquilo), $-C(O)$ (alquilo), $-C(O)$ (fenilo) y/o $-C(O)$ (bencilo);
- iii)



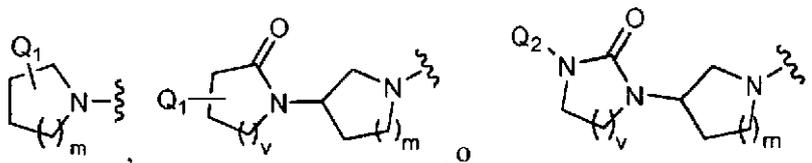
en las que W es CR_b(OR_b), C=CR_bR_b, NR_d o NC(O)CR_bR_b(fenilo); o W es CR_gR_g y

a) cada R_g es halo; o

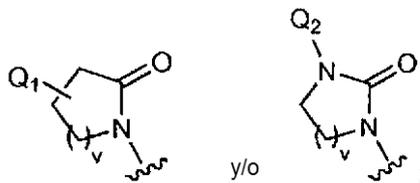
b) R_g y R_g junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 5 a 7 miembros sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, alquilo, cicloalquilo, halo, -CF₃, =O, -C(O)OH, -C(O)(alquilo C₁₋₆), de 1 a 2 anillos arilo y/o de 1 a 2 anillos heteroarilo;

iv) naftalenilo; o fenilo sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, alquilo, fluoroalquilo, halo, -CN, -NR_bR_b, -C(O)OH, alcoxi, -CR_bR_bO(alquilo), -CH₂NR_bC(O)(alquilo), -CH₂NR_bC(O)(fenilo), -C(O)(alquilo), -C(O)(heterociclilo), fenoxi, -C(O)O(alquilo), -C(O)NR_b(alquilo), -C(O)N(alquil)₂, -C(O)NR_b- CR_bR_b(heteroarilo), -NR_bS(O)₂(alquilo), -NR_bS(O)₂(fenilo), -NR_bC(O)(fenilo), -NR_bC(O)(alquil fenilo) y/o -NR_bC(O)NR_b(fenilo); o

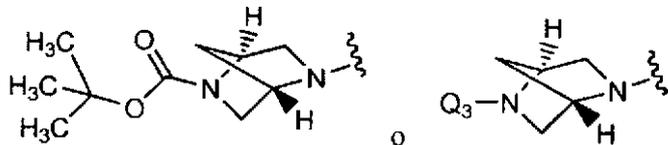
v)



vi) cicloalquilo o cicloalqueno sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, halo, -CF₃, =O, -OC(O)(fenilo), -NR_bC(O)(fenilo), -NR_bCR_bR_b(metoxifenilo), -NR_bC(O)NR_b(tiazolilo),



vii)



Q₃ es H, -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -C(O)NR_b(alquilo C₁₋₄) o -C(O)NR_b(heteroarilo de 1 anillo);

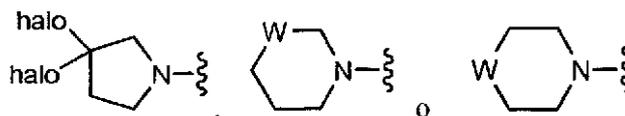
cada R_d es independientemente H y/o alquilo C₁₋₆; m es 1 o 2; v es 1 o 2; y X, Y, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R_b, R_f, R_g, Q₁, Q₂, y q se han definido anteriormente en el primer aspecto en el presente documento. Preferentemente, R₃ es H. En un ejemplo de esta realización, X es N e Y es CR₂. En otro ejemplo de esta realización, X es CR₂ e Y es N.

Otra realización proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

G es:

i) heteroarilo de 1 a 2 anillos o heterociclilo de 1 a 2 anillos sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, fenilo, -NR_dR_d, -NR_dC(O)O(alquilo), -C(O)(alquilo), -C(O)(fenilo) y/o -C(O)(bencilo);

ii)



en las que W es CR_b(OR_b), C=CR_bR_b, NR_d o NC(O)CR_bR_b(fenilo); o W es CR_gR_g y

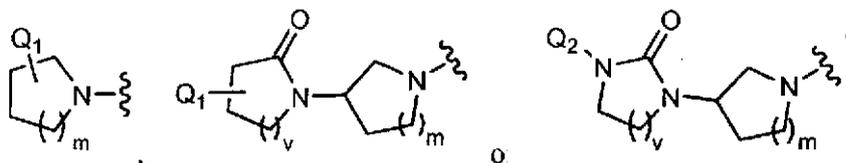
a) cada R_g es halo; o

b) R_g y R_g junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 5 a 7 miembros sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, alquilo, cicloalquilo, halo, -CF₃, =O, de 1 a 2 anillos arilo y/o de 1 a 2 anillos heteroarilo;

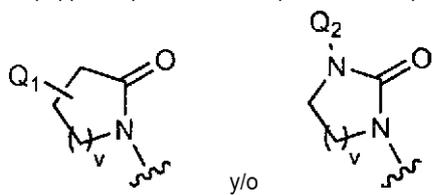
iii) naftalenilo; o fenilo sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, alquilo, fluoroalquilo, halo, -CN, -NR_bR_b, alcoxi, -CR_bR_bO(alquilo), -CH₂NR_bC(O)(alquilo), -CH₂NR_bC(O)(fenilo), -C(O)(alquilo), -C(O)(heterociclilo), fenoxi, -C(O)O(alquilo), -C(O)NR_b(alquilo), -C(O)N(alquil)₂, -C(O)NR_bCR_bR_b(heteroarilo), -NR_bS(O)₂(alquilo), -NR_bS(O)₂(fenilo), -NR_bC(O)(fenilo), -NR_bC(O)(alquilo fenilo) y/o -NR_bC(O)NR_b(fenilo);

5

iv)

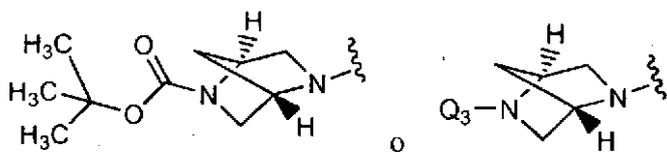


v) cicloalquilo o cicloalqueno sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, halo, -CF₃, =O, -OC(O)(fenilo), -NR_bC(O)(fenilo), -NR_bCR_bR_b(metoxifenilo), -NR_bC(O)NR_b(tiazolilo),



10

o
vi)



15

Q₃ es H, -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -C(O)NR_b(alquilo C₁₋₄) o -C(O)NR_b(heteroarilo de 1 anillo); cada R_d es independientemente H y/o alquilo C₁₋₆; m es 1 o 2; v es 1 o 2; y X, Y, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R_b, R_f, R_g, Q₁, Q₂, y q se han definido anteriormente en el primer aspecto en el presente documento. Preferentemente, R₃ es H. En un ejemplo de esta realización, X es N e Y es CR₂. En otro ejemplo de esta realización, X es CR₂ e Y es N.

Una realización proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

20 R_a es H, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_nfenilo, en el que dicho fenilo está a su vez sustituido con cero a 4 R_n;

25 uno de R₄ y R₅ es H, halo, -CH₃, -CF₃, -CN, -NH₂, -OH, alcoxi C₁₋₃, -OCF₃, -C(O)NR_b(alquilo C₁₋₂), -NR_b(alquilo C₁₋₂), -NR_bS(O)₂(alquilo C₁₋₂), -NR_bS(O)₂(fenilo), -NR_bC(O)(fenilo), pirrolidin-2,5-diona, -NR_bC(O)NR_b(fenilo), -NR_bS(O)₂(pirrolidinilo), -S(O)₂(alquilo C₁₋₄), -NR_bS(O)₂(alquilo C₁₋₄), -NR_bS(O)₂(fluorofenilo), -NR_bS(O)₂(bifenilo), -NR_bS(O)₂(naftalenilo), -NR_bS(O)₂(imidazolilo), -NR_bS(O)₂(clorotiofenilo), NR_bS(O)₂(bencilo), -NR_bS(O)₂(pridinilo), -NR_b(S(O)₂(haloalquilo C₁₋₄), -N(S(O)₂(haloalquilo C₁₋₄))₂ o -NR_bC(O)O(alquilo C₁₋₄);

y el otro de R₄ y R₅ es:

- 30 a) H, halo, -CN o alcoxi C₁₋₆;
b) -L-A; o
c) -L-C(O)-A;

en los que L es un enlace o -(CR_cR_c)_i; y A es seleccionada entre A₁, A₂ y A₃, en los que:

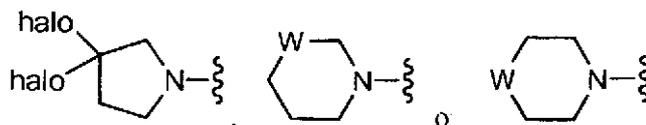
35 A₁ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₅₋₇, cada uno independientemente sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -NH₂, alcoxi C₁₋₃, -C(O)NH₂, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)OR_b, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)NR_b(alquilo C₁₋₆), -C(O)NR_b(hidroxialquilo C₁₋₆), -C(O)NR_b(heterociclilo), -NR_bC(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)NR_b(CR_bR_b)_qNH(alquilo C₁₋₆) y/o -C(O)NR_b(CR_bR_b)_qN(alquilo C₁₋₆)₂;

40 A₂ es heterociclilo de 4 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y/o S, y está sustituido con cero a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, =O, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)NR_b(alquilo C₁₋₆), -C(O)NR_b(hidroxialquilo C₁₋₆), -C(O)NR_b(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)NR_b(CR_bR_b)_qNH(alquilo C₁₋₆), -C(O)NR_b(fenilo), -C(O)NR_b(CR_bR_b)_qN(alquil C₁₋₆)₂, -C(O)NR_bR_b,

-NR_bC(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₄) y/o -C(O)O(bencilo);
 A₃ es -OH, -NH₂, alcoxi C₁₋₆, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, N-óxido de di-(alquilo C₁₋₂), -NR_b(hidroxialquilo C₁₋₆), -NR_b(cicloalquilo C₃₋₇), -NR_b(CR_bR_b)_qNH(alquilo C₁₋₆), -NR_b(CR_bR_b)_qN(alquilo C₁₋₆)₂, -NR_b(fenilo),
 5 -NR_bC(O)(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(fluoroalquilo C₁₋₄), -S(O)₂NR_dR_d,
 -S(O)₂(CR_bR_b)_qN(alquilo C₁₋₂)₂, -O(CR_bR_b)_qCR_b(alcoxi C₁₋₂)₂, -O(CR_bR_b)_qNR_b(cicloalquilo C₃₋₆),
 -O(CR_bR_b)_qN(alquilo C₁₋₂)₂, -NR_bC(O)NR_bA₂, -NR_bC(O)A₂, -NR_bA₂, -NR_bC(O)(CR_bR_b)_qA₂ o -O(CR_cR_c)_qA₂;

G es:

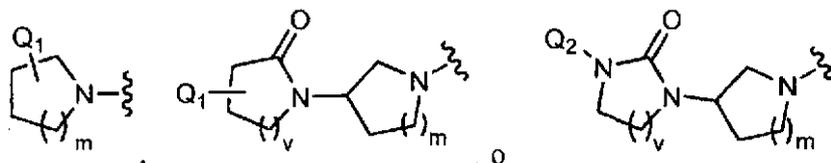
i) -NR_b(CR_bR_b)_q(fenilo);
 ii) heteroarilo de 1 a 2 anillos o heterociclilo de 1 a 2 anillos sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados
 10 independientemente entre -OH, =O, alquilo C₁₋₆, -CR_bR_bC(O)OH, -CR_bR_bC(O)O(alquilo C₁₋₄),
 -CR_bR_bC(O)NH(fenilo), -CR_bR_bS(O)₂(fenilo), fenilo, -NR_b(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)C(O)O(alquilo C₁₋₆),
 -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)(fenilo) y/o -C(O)(bencilo);
 iii)



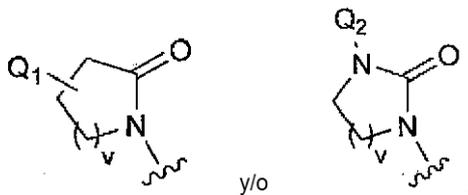
15 en las que W es CR_b(OR_b), C=CR_bR_b, NH, N(alquilo C₁₋₆) o NC(O)CR_bR_b(fenilo); o W es CR_gR_g y

a) cada R_g es halo; o
 b) R_g y R_g junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo de
 20 5 a 7 miembros sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH,
 -C(O)OH, -C(O)(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, halo, -CF₃, =O, arilo de 1 a 2 anillos y/o
 heteroarilo de 1 a 2 anillos;

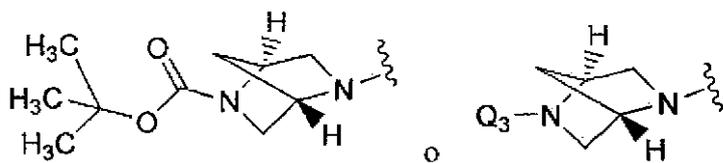
iv) naftalenilo; o fenilo sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH,
 alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, halo, -CN, -NR_bR_b, alcoxi C₁₋₄, -C(O)OH, -CR_bR_bO(alquilo C₁₋₆),
 -CH₂NR_bC(O)(alquilo C₁₋₆), -CH₂NR_bC(O)(fenilo), -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(heterociclilo), fenoxi,
 25 -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)NR_b(alquilo C₁₋₆), -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)NR_bCR_bR_b(heteroarilo),
 -NR_bS(O)₂(alquilo C₁₋₆), -NR_bS(O)₂(fenilo), -NR_bC(O)(fenilo), -NR_bC(O)(alquilo C₁₋₆) y/o
 -NR_bC(O)NR_b(fenilo); o
 v)



vi) cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalqueno C₄₋₆ sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados
 30 independientemente entre -OH, halo, -CF₃, =O, -OC(O)(fenilo), -NR_bC(O)(fenilo), -NR_bCR_bR_b(metoxifenilo),
 -NR_bC(O)NR_b(tiazolilo),



vii)



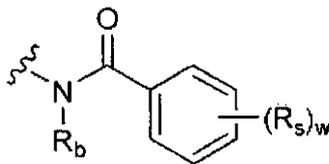
35 Q₁ es:

a) H, -OH, -C(O)OR_b, -C(O)NR_b(fenilo), -C(O)NR_b(alquilfenilo C₁₋₆), -OC(O)(fenilo), -O(fenilo), fenilo, -NR_bR_b, -NR_b(pirimidinilo), -N(pirimidinilo)₂, hidroxialquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, -(CR_bR_b)_qC(O)O(alquilo C₁₋₄), -(CR_bR_b)_qNR_bC(O)O(alquilo C₁₋₄), indolilo, imidazolidinonilo o pirrolidinonilo;

b) -NR_bC(O)-Q₂;

c) -NR_bC(O)CR_bR_b-Q₂;

d)



en la que cada R_s es seleccionado independientemente entre alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, halo, -OH, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -NR_bC(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, fluoroalcoxi C₁₋₆, -NR_bR_b, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -NR_bC(O)O(alquilo C₁₋₆), fenoxi, -CR_bR_bNR_bC(O)(alquilo C₁₋₆) y/o un grupo cíclico seleccionado independientemente entre arilo, heteroarilo y/o heterociclilo, en el que dicho grupo cíclico está sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, -OH, halo, haloalquilo C₁₋₂, -NR_bR_b, alcoxi C₁₋₄, =O y/o -CN;

e) -NR_bS(O)₂-Q₂; o

f) -NR_bC(O)NR_b-Q₂,

Q₂ es:

a) H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, alcoxi C₁₋₆, fenoxi o benzofenonilo;

b) cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterociclilo o heteroarilo, estando cada uno de los mismos sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, halo, -CN, -OH, =O, -NR_bR_b, fluoroalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -S(alquilo C₁₋₆), -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -O(cicloalquilo C₃₋₇), alquilfenilo C₁₋₆, hidroxifenilo, halofenilo, (fluoroalquilo C₁₋₆)fenilo y/o piridinilo; o

c) -(CR_bR_b)_qN(alquilo C₁₋₆)₂, -(CR_bR_b)_q(fenilo) o -(CR_bR_b)_q(furanilo); y

cada R_h es independientemente -OH, -NH₂, alquilo C₁₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y/o haloalcoxi C₁₋₆;

m es 1 o 2; v es 1 o 2; y R_b, R_c, n, c, t, v y w se han definido anteriormente en el primer aspecto en el presente documento. Preferentemente, R₃ es H. En un ejemplo de esta realización, X es N e Y es CR₂. En otro ejemplo de esta realización, X es CR₂ e Y es N.

Una realización proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

R₆ es H o alcoxi C₁₋₂;

uno de R₄ y R₅ es H, halo, alcoxi C₁₋₂, -C(O)NR_b(alquilo C₁₋₂), -NR_b(alquilo C₁₋₂), -NR_bS(O)₂(alquilo C₁₋₂), -NR_bS(O)₂(fenilo), -C(O)NH(alquilo C₁₋₂), -N(CH₃)C(O)(fenilo), pirrolidin-2,5-diona, -NR_bC(O)NR_b(fenilo), -CH₂S(O)₂(pirrolidinilo), -S(O)₂(alquilo C₁₋₂), -NR_bS(O)₂(alquilo C₁₋₂), -NR_bS(O)₂(fluorofenilo), -NR_bS(O)₂(bifenilo), NR_bS(O)₂(naftalenilo), -NR_bS(O)₂(imidazolilo), -NR_bS(O)₂(clorotiofenilo), NR_bS(O)₂(bencil), -NR_bS(O)₂(piridinilo), -NR_b(S(O)₂(cloroalquilo C₁₋₄), -N(S(O)₂(cloroalquilo C₁₋₄))₂ o -NR_bC(O)O(alquilo C₁₋₄);

y el otro de R₄ y R₅ es:

a) H, halo, -CN o alcoxi C₁₋₂;

b) -L-A; o

c) -L-C(O)-A;

en las que L es un enlace o -(CR_cR_c)_r; y A es seleccionada entre A₁, A₂ y A₃, en las que:

A₁ es alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₅₋₇, cada uno independientemente sustituido con 0 to 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -NH₂, alcoxi C₁₋₂, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)OR_b, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)NR_b(alquilo C₁₋₆), -C(O)NR_b(hidroxialquilo C₁₋₆), -C(O)NR_b(heterociclilo), -C(O)NR_b(CR_bR_b)_qNH(alquilo C₁₋₆), -C(O)NR_b(CR_bR_b)_qN(alquilo C₁₋₆)₂ y/o -NR_bC(O)(alquilo C₁₋₆);

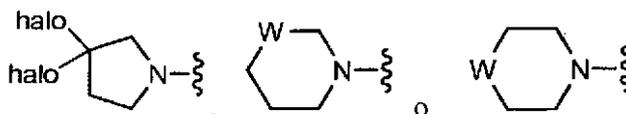
A₂ es heterociclilo de 4 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y/o S, and sustituido con cero a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, =O, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, -C(O)(alquilo C₁₋₄), -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -C(O)NR_b(alquilo C₁₋₄), -C(O)NR_b(hidroxialquilo C₁₋₄), -C(O)NR_b(cicloalquilo C₃₋₄), -C(O)NR_b(CR_bR_b)_qNH(alquilo C₁₋₄), -C(O)NR_b(fenilo), -C(O)NR_b(CR_bR_b)_qN(alquilo C₁₋₄)₂, -C(O)NR_bR_b, -NR_bC(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)O(alquilo C₁₋₄) y/o -C(O)O(bencilo);

A₃ es -OH, -NH₂, alcoxi C₁₋₄, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, di(alquilo C₁₋₂) N-óxido, -NR_b(hidroxialquilo C₁₋₄), -NR_b(cicloalquilo C₃₋₆), -NR_b(CR_bR_b)_qNH(alquilo C₁₋₄), -NR_b(CR_bR_b)_qN(alquilo C₁₋₄)₂, -NR_b(fenilo), -NR_bC(O)(alquilo C₁₋₄), -NR_bC(O)(alquilo C₁₋₄), -S(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂(fluoroalquilo C₁₋₃),

$-S(O)_2NR_dR_d$, $-S(O)_2(CR_bR_b)_qN(\text{alquilo } C_{1-2})_2$, $-O(CR_bR_b)_qCR_b(\text{alcoxi } C_{1-2})_2$, $-O(CR_bR_b)_qNR_b(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$,
 $-O(CR_bR_b)_qN(\text{alquilo } C_{1-2})_2$, $-NR_bC(O)NR_bA_2$, $-NR_bC(O)A_2$, $-NR_bA_2$, $-NR_bC(O)(CR_bR_b)_qA_2$ o $-O(CR_cR_c)_qA_2$;

G es:

- 5 i) $-NR_b(CR_bR_b)_q(\text{fenilo})$;
 ii) heteroarilo o heterociclilo de 1 a 2 anillos sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OH$, $=O$, alquilo C_{1-6} , $-CR_bR_bC(O)OH$, $-CR_bR_bC(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CR_bR_bC(O)NH(\text{fenilo})$, $-CR_bR_bS(O)_2(\text{fenilo})$, fenilo, $-NR_b(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})C(O)O(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-C(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-C(O)(\text{fenilo})$ y/o $-C(O)(\text{bencilo})$;
 iii)



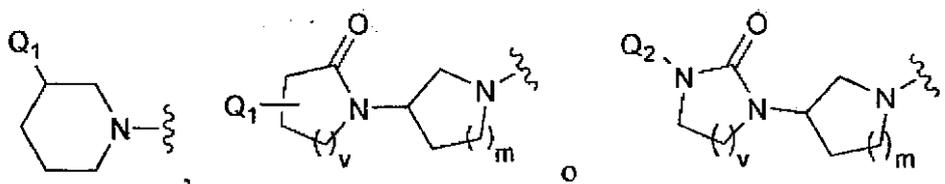
10 en las que W es $CR_b(OR_b)$, $C=CR_bR_b$, NH , $N(\text{alquilo } C_{1-6})$ o $NC(O)CR_bR_b(\text{fenilo})$; o W es CR_gR_g y

a) cada R_g es halo; o

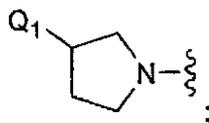
15 b) R_g y R_g junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 5 a 7 miembros sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4} , $-C(O)OH$, $-C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $=O$, de 1 a 2 anillos arilo y/o de 1 a 2 anillos heteroarilo;

- 20 iv) naftaleno; o fenilo sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OH$, alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-2} , halo, $-CN$, $-NR_bR_b$, alcoxi C_{1-4} , $-C(O)OH$, $-CR_bR_bO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CH_2NR_bC(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CH_2NR_bC(O)(\text{fenilo})$, $-C(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-C(O)(\text{heterociclilo})$, fenoxi, $-C(O)O(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-C(O)NR_b(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-C(O)N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-C(O)NR_bCR_bR_b(\text{heteroarilo})$, $-NR_bS(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-NR_bS(O)_2(\text{fenilo})$, $-NR_bC(O)(\text{fenilo})$, $-NR_bC(O)(\text{alquilfenilo } C_{1-6})$ y/o $-NR_bC(O)NR_b(\text{fenilo})$; o

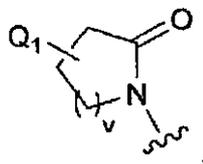
v)



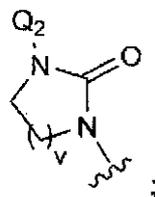
vi)



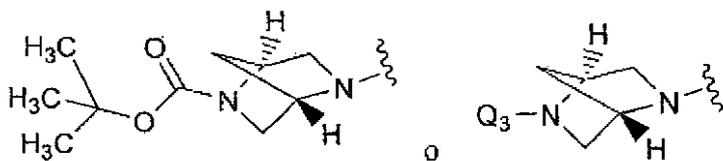
- 25 vii) ciclohexilo o ciclohexenilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OH$, $=O$, $-OC(O)(\text{fenilo})$, $-NR_bC(O)(\text{fenilo})$, $-NR_bCR_bR_b(\text{metoxifenilo})$, $-NR_bC(O)NR_b(\text{tiazolilo})$,



y/o

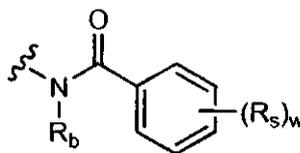


30 o
viii)



en las que Q₁ es:

- a) H, -OH, -C(O)OR_b, -C(O)NR_b(fenilo), -C(O)NR_b(alquilfenilo C₁₋₆), -OC(O)(fenilo), -O(fenilo), fenilo, -NR_bR_b, -NR_b(pirimidinilo), -N(pirimidinilo)₂, hidroxialquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, -(CR_bR_b)_qC(O)O(alquilo C₁₋₄), -(CR_bR_b)_qNR_bC(O)O(alquilo C₁₋₄), indolilo, imidazolidinonilo o pirrolidinonilo;
- b) -NR_bC(O)-B₁, en la que B₁ es alquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄; fenoxi; benzofenonilo; o arilo de 1 a 3 anillos opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₂ o alcoxi C₁₋₄;
- c) -NR_bC(O)-B₂, en el que B₂ es heterociclilo o heteroarilo de 1 a 2 anillos sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, -NR_bR_b, halo, fluoroalquilo C₁₋₂, -CN, =O, alcoxi C₁₋₄, -C(O)(alquilo C₁₋₄) y/o piridinilo;
- d) -NR_bC(O)CR_bR_b-B₃, en el que B₃ es -N(alquilo C₁₋₆)₂, fenilo o de 1 a 2 anillos heteroarilo sustituidos con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, -OH, -CN, halo y/o alcoxi C₁₋₄;
- e)



- en la que cada R_s es seleccionado independientemente entre alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₂, halo, -OH, -C(O)(alquilo C₁₋₄), -NR_bC(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄, -NR_bR_b, -N(alquilo C₁₋₄)₂, -S(O)₂(alquilo C₁₋₄), -NR_bC(O)O(alquilo C₁₋₆), -CR_bR_bNR_bC(O)(alquilo C₁₋₆), fenoxi y/o un grupo cíclico seleccionado independientemente entre arilo, heteroarilo y/o heterociclilo, en el que dicho grupo cíclico está sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, -OH, halo, haloalquilo C₁₋₂, -NR_bR_b, alcoxi C₁₋₄, =O y/o -CN;
- f) -NHS(O)₂-B₄, en el que B₄ es fenilo o heteroarilo de 1 anillo sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, halo, -NR_bR_b, alcoxi C₁₋₄ y/o fluoroalquilo C₁₋₂;
- g) -NR_bC(O)NR_b-B₅, en el que B₅ es fenilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, -CN, -NR_bR_b, fluoroalquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₄, -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₂), -C(O)(alquilo C₁₋₄) y/o -O(cicloalquilo C₃₋₆);
- h) -NR_bC(O)NR_b-B₆, en el que B₆ es un heteroarilo de 1 anillo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, halo, fluoroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, -S(alquilo C₁₋₃) y/o -C(O)O(alquilo C₁₋₄); o
- i) -NR_bC(O)NR_b-B₇, en el que B₇ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, -(CR_bR_b)_q(fenilo) o -(CR_bR_b)_q(furanilo); y

cada R_h es independientemente -OH, -NH₂, alquilo C₁₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y/o haloalcoxi C₁₋₄; m es 1 o 2;

v es 1 o 2; y R_b, R_c, c, t, v y w se han definido anteriormente en el primer aspecto en el presente documento.

Preferentemente, R₃ es H. En un ejemplo de esta realización, X es N e Y es CR₂. En otro ejemplo de esta realización, X es CR₂ e Y es N.

Una realización proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

R₁ es H;

R₂ es H, F o Br;

R₆ es alcoxi C₁₋₂, R₅ es H y R₄ es H; o

R₆ es H, R₅ es halo, y R₄ es heterociclilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y/o S, y está sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y/o -C(O)(alquilo C₁₋₄); o

R₆ es H, R₅ es H, -OCH₃, -NH(CH₃), -C(O)NHCH₃, -N(CH₃)C(O)(fenilo), pirrolidin-2,5-diona, -N(CH₃)C(O)NH(fenilo), -CH₂S(O)₂(pirrolidinilo), -S(O)₂CH₃, -NR_bS(O)₂CH₃, -NR_bS(O)₂CH₂CH₃, -NR_bS(O)₂(fenilo), -NR_bS(O)₂(fluorofenilo), -NR_bS(O)₂(bifenilo), -NR_bS(O)₂(naftalenilo), -NR_bS(O)₂(clorotiofenilo), -NR_bS(O)₂(imidazolilo), NR_bS(O)₂(bencilo), -NR_bS(O)₂(piridinilo), -NR_b(S(O)₂CH₂CH₂CH₂Cl), -N(S(O)₂CH₂CH₂CH₂Cl)₂ o -NR_bC(O)O(butilo) y R₄ es:

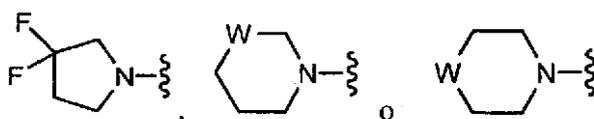
- a) H, halo o -CN;
- b) -L-A; o
- c) -L-C(O)-A;

en los que L es un enlace o $-(CR_cR_c)_r$; y A es seleccionada entre A₁, A₂ y A₃; en el que:

- 5 A₁ es alquilo C₁₋₄ sustituido con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -NH₂, -OCH₃, -C(O)OH, -NH(alquilo C₁₋₂) y/o -N(alquilo C₁₋₂)₂;
- A₂ es heterociclilo de 4 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y/o S, y sustituido con cero a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, =O, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₄, -C(O)(alquilo C₁₋₂),
- 10 -C(O)O(alquilo C₁₋₄) y/o -C(O)O(bencilo);
- A₃ es -OH, -NH₂, alcoxi C₁₋₄, -OCH₂CH(OCH₂CH₃)₂, -OCH₂CH₂NH(ciclopropilo), -OCH₂CH₂(pirrolidinilo), -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, óxido de N,N-dimetiletamina, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₂)₂, -NH(hidroxialquilo C₁₋₂), -NH(cicloalquilo C₃₋₆), -NH(CH₂)_qNH(alquilo C₁₋₄), -NH(CH₂)_qN(alquilo C₁₋₂)₂, -NH(fenilo), -NHC(O)(alquilo C₁₋₂), -S(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂(fluoroalquilo C₁₋₂), -S(O)₂NR_dR_d, -S(O)₂(CH₂)_qN(alquilo C₁₋₂)₂, -NHC(O)A₂, -NHA₂, -NHC(O)(CH₂)_qA₂ o -O(CH₂)_qA₂;
- 15

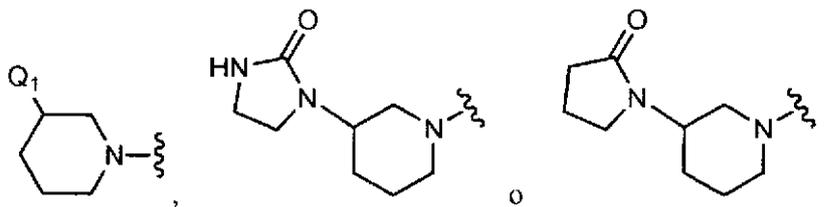
G es:

- i) -NR_b(CR_bR_b)_q(fenilo);
 - ii) heteroarilo o heterociclilo de 1 a 2 anillos sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, =O, alquilo C₁₋₄, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH(fenilo), -CH₂C(O)O(alquilo C₁₋₂), -CH₂S(O)₂(fenilo), fenilo, -NR_b(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)C(O)O(alquilo C₁₋₄), -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)(fenilo) y/o -C(O)(bencilo);
 - iii)
- 20

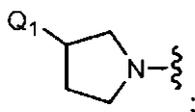


en las que W es CH(OH), C=CH₂, NH, N(alquilo C₁₋₄) o NC(O)CR_bR_b(fenilo); o W es CR_gR_g y

- a) cada R_g es halo; o
 - b) R_g y R_g junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo 5 a 6 miembros o anillo heterociclilo sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -C(O)OH, -CH(CH₃)₂, -C(O)OCH₂CH₃, =O, fenilo, piridinilo y/o naftalenilo;
 - iv) naftalenilo; o fenilo sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₂, halo, -CN, -NR_bR_b, alcoxi C₁₋₄, -CH₂O(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHC(O)(alquilo C₁₋₄), -CH₂NR_bC(O)(fenilo), -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)(heterociclilo), fenoxi, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -C(O)NR_b(alquilo C₁₋₂), -C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -C(O)NR_bCR_bR_b(furanilo), -NR_bS(O)₂(alquilo C₁₋₄), -NR_bS(O)₂(fenilo), -NR_bC(O)(fenilo), -NR_bC(O)(alquilfenilo C₁₋₄) y/o -NR_bC(O)NR_b(fenilo);
 - v)
- 30

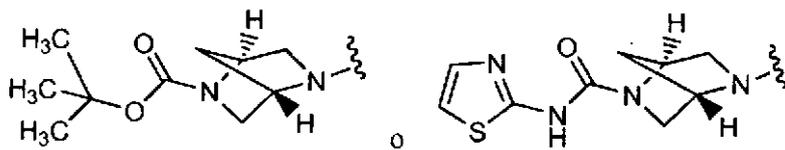


- vi)
- 35

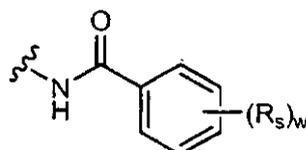


- vii) ciclohexilo o ciclohexenilo sustituido con cero a 1 sustituyente seleccionado entre -OH, =O, -OC(O)(fenilo), -NHC(O)(fenilo), -NHCH(CH₃)(metoxifenilo) o -NHC(O)NH(tiazolilo); o
- 40

viii)

en las que Q₁ es:

- 5 a) H, -OH, -C(O)OH, -C(O)NR_b(fenilo), -C(O)NR_b(alquilfenilo C₁₋₄), -OC(O)(fenilo), -O(fenilo), -NR_bR_b, -NR_b(pirimidinilo), -N(pirimidinilo)₂, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂C(O)OCH₂CH₃, -CH₂NHC(O)O(butilo), -CH₂CH₂NHC(O)O(butilo), fenilo, indolilo, imidazolidinonilo o pirrolidinonilo;
- 10 b) -NHC(O)-B₁, en el que B₁ es alquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄; fenoxi; benzofenonilo; o arilo de 2 o 3 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;
- c) -NHC(O)-B₂, en el que B₂ es heterociclilo o heteroarilo de 1 a 2 anillos sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, -NR_bR_b, halo, fluoroalquilo C₁₋₂, -CN, =O, alcoxi C₁₋₄, -C(O)O(alquilo C₁₋₄) y/o piridinilo;
- d) -NHC(O)CH₂-B₃, en el que B₃ es un -N(alquilo C₁₋₄)₂, fenilo, heteroarilo de 1 a 2 anillos sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, -OH, -CN, halo y/o alcoxi C₁₋₃;
- e)



- 15 en la que cada R_s es independientemente alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₂, halo, -OH, -C(O)(alquilo C₁₋₄), -NR_bC(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), alcoxi C₁₋₄, -O(fluoroalquilo C₁₋₄), -NH₂, -N(alquilo C₁₋₄)₂, -S(O)₂(alquilo C₁₋₂), -NR_bC(O)O(alquilo C₁₋₄), -CR_bR_bNR_bC(O)(alquilo C₁₋₄), fenoxi, fenilo, heterociclilo de 1 a 3 miembros, o heteroarilo de 1 a 3 miembros, en el que dicho fenilo, dicho heterociclilo y dicho heteroarilo están sustituidos con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, -OH, halo, haloalquilo C₁₋₂, -NR_bR_b, alcoxi C₁₋₄, =O y/o -CN;
- 20 f) -NHS(O)₂-B₄, en el que B₄ es fenilo o heteroarilo de 1 anillo sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, halo, -NR_bR_b, alcoxi C₁₋₄ y/o fluoroalquilo C₁₋₂;
- 25 g) -NHC(O)NH-B₅, en el que B₅ es fenilo sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, -CN, -NR_bR_b, fluoroalquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₄, -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -S(alquilo C₁₋₂), -C(O)(alquilo C₁₋₄) y/o -O(cicloalquilo C₃₋₆);
- h) -NHC(O)NH-B₆, en el que B₆ es heteroarilo de 1 anillo sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, halo, fluoroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, -S(alquilo C₁₋₂) y/o -C(O)O(alquilo C₁₋₄);
- 30 i) -NHC(O)NH-B₇, en el que B₇ es alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, bencilo, -CR_bR_bCR_bR_b-(fenilo) o -CR_bR_b-(furanilo);

cada R_c es independientemente H, -CH₃ y/o -CH₂OH;

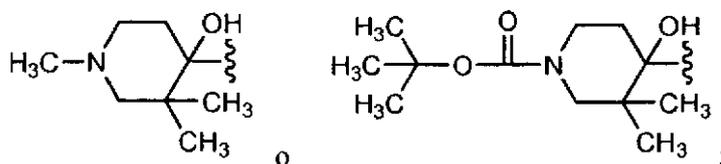
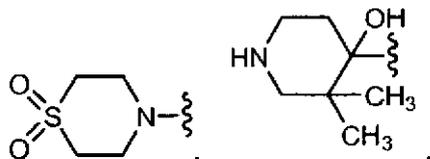
cada q es independientemente 1 o 2; y

- 35 t es 1 o 2; y R_b y w se han definido anteriormente en el primer aspecto en el presente documento. Preferentemente, R₃ es H. En un ejemplo de esta realización, X es N e Y es CR₂. En otro ejemplo de esta realización, X es CR₂ e Y es N.

Una realización proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

- 40 R₆ es -OCH₃, R₅ es H, y R₄ es H; o
 R₆ es H, R₅ es F y R₄ es morfolinilo o N-metil piperazinilo; o
 R₆ es H, R₅ es -OCH₃, y R₄ es H, -OCH₂CH(OCH₂CH₃)₂, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OCH₂CH₂NH(ciclopropilo) o -OCH₂CH₂(pirrolidinilo); o
 R₆ es H, R₅ es -NH(CH₃), -C(O)NHCH₃, -N(CH₃)C(O)(fenilo), pirrolidin-2,5-diona, -N(CH₃)C(O)NH(fenilo), -CH₂S(O)₂(pirrolidinilo), -S(O)₂CH₃, -NR_bS(O)₂CH₃, -NR_bS(O)₂CH₂CH₃, -NR_bS(O)₂(fenilo),
 45 -N(CH₃)S(O)₂(fluorofenilo), -N(CH₃)S(O)₂(bifenilo), -N(CH₃)S(O)₂(naftalenilo), -N(CH₃)S(O)₂(imidazolilo), -N(CH₃)S(O)₂(clorotiofenilo), -N(CH₃)S(O)₂(bencil), -N(CH₃)S(O)₂(piridinilo), -NH(S(O)₂CH₂CH₂CH₂Cl), -N(S(O)₂CH₂CH₂CH₂Cl)₂ o -N(CH₃)C(O)O(butilo) y R₄ es H o -C(O)(morfolinilo); o
 R₆ es H, R₅ es H y R₄ es H, F, -CN, etilo, butilo, hidroxietilo, dimetilaminoetilo, óxido de N,N-dimetiletamina, -OCH₃, -NHC(O)CH₃, -NH₂, -N(etilo)₂, -C(O)CH₃, -C(O)OH, -C(O)O(butilo), -C(O)NH(ciclopropilo), -C(O)NH(butilo),
 50 -C(O)NH(fenilo), -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)N(etilo)₂, -C(O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)NH(hidroxietilo), -C(CH₃)₂CH₂OH, -C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃, -CH₂CH₂NH(butilo), -CH₂CH₂(azetidínilo), -CH₂CH₂(imidazolilo), -CH₂CH₂(pirrolidinilo), -C(CH₃)₂C(O)NH(oxetanilo), -CH₂CH(CH₂OH)NHC(O)(pirrolidinilo), -CH₂CH(CH₂OH)NHC(O)(piperidinilo),

- 5
- C(CH₃)₂C(O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₂(pirrolidinilo), -C(CH₃)₂C(O)NH(ciclopropilo),
 -C(CH₃)₂C(O)NHCH₂CH₂OH, -S(O)₂N(CH₃)₂, -C(CH₃)₂C(O)OH, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂CF₃, -S(O)₂CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂,
 pirrolidinilo, oxazolilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, 4-hidroximorfolinilo, morfolinonilo, piperidinilo,
 N-metilpiperidinilo, N-(butil-OC(O))piperidinilo, 1-(etil-OC(O))-4-metilpiperidinilo, 1,4-dimetilpiperidinilo,
 N-acetilpiperazinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, N-etilpiperazinilo, N-propilpiperazinilo,
 N-ciclopropilpiperazinilo, N-ciclobutilpiperazinilo, N-(bencil-OC(O))piperazinilo, -C(O)(azetidinilo),
 -C(O)(pirrolidinilo), -C(O)(morfolinilo), -C(O)(piperidinilo), -C(O)(N-metilpiperazinilo),
 -C(O)(N-hidroxietilpiperazinilo), -CH₂(morfolinilo), -CH₂(oxazolidinonilo),



10

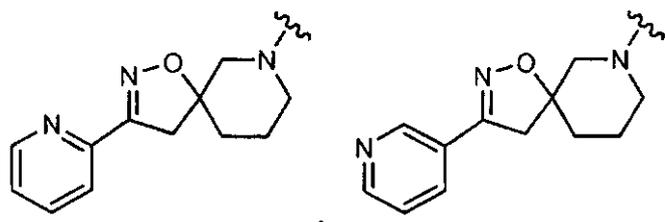
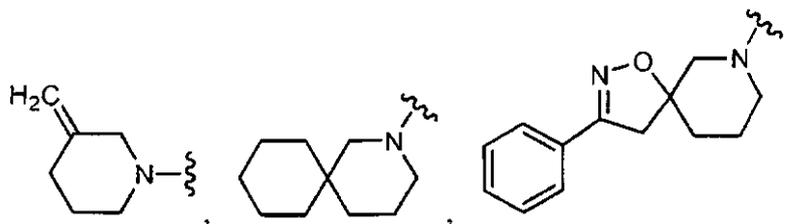
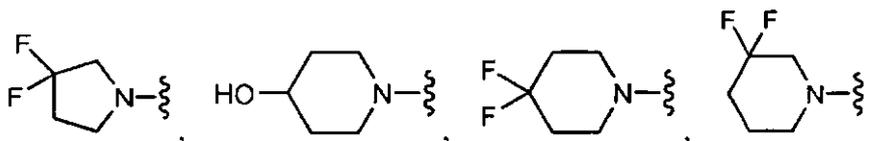
G es:

i) -NR₆CH₂-(fenilo) o -NR₆CH₂CH₂-(fenilo);

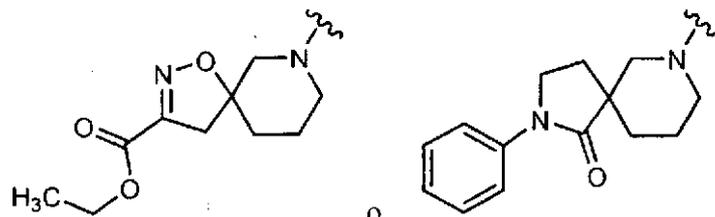
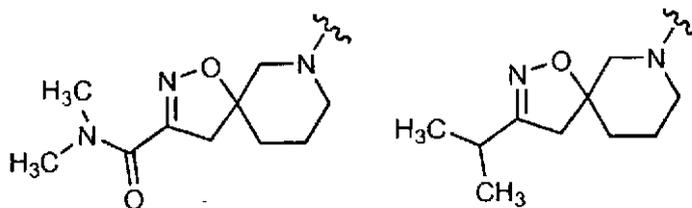
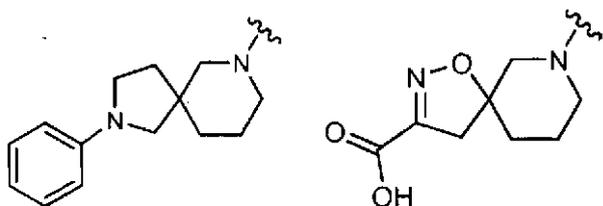
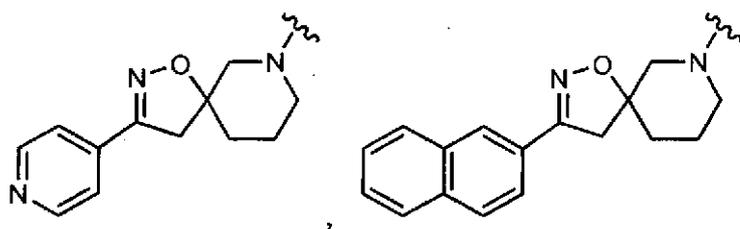
15

ii) tiofenilo; metilpirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, piridinilo; indolilo; isoindolinilo; benzofuranilo; N-metilpirazolilo; dimetilmorfolinilo; morfolinilo opcionalmente sustituido con fenilo, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH(fenilo) o -CH₂S(O)₂(fenilo), piperizinilo opcionalmente sustituido con =O, -CH₂C(O)OCH₃ o -C(O)(bencilo); N-metilpiperazinilo sustituido con -CH₂C(O)OCH₃; tiazolilo sustituido con -NH(propilo) o -N(propilo)(C(O)(O-butilo)); o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo sustituido con cero o un sustituyente seleccionados entre -C(O)(fenilo), -C(O)CH₃ o -C(O)butilo;

iii)

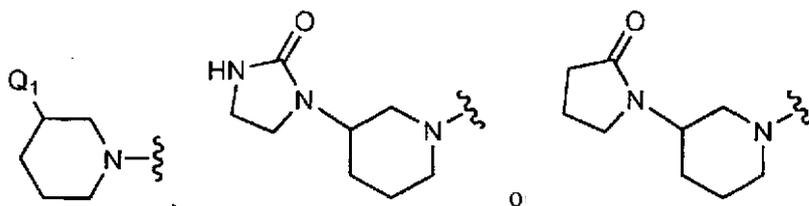


20



5 vi) naftalenilo; o fenilo sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -CH₃, propilo, F, Cl, -CF₃, -CN, -NH₂, alcoxi C₁₋₃, -CH₂OCH₃, -CH₂NHC(O)CH₃, -CH₂NHC(O)(fenilo), -C(O)CH₃, -C(O)-(pirrolidinilo), fenoxi, -C(O)OH, -C(O)O-(t-butilo), -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂(furanilo), -NHS(O)₂(CH₃), -NHS(O)₂(fenilo), -NHC(O)(fenilo), -NHC(O)(t-butil fenilo) y/o -NHC(O)NH(fenilo);

v)



en las que

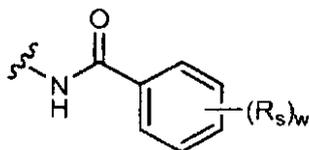
Q₁ es:

- 10 a) H, -C(O)OH, -C(O)NH(t-butilfenilo), -O(fenilo), -NH₂, -NH(pirimidinilo), -N(pirimidinilo)₂, -N(CH₃)C(O)(fenilo), -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂C(O)OCH₂CH₃, -CH₂NHC(O)O(butilo), -CH₂CH₂NHC(O)O(butilo) o indolilo;
- 15 b) -NHC(O)-B₁, en el que B₁ es -CH₃, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, butilciclohexilo, t-butoxi, fenoxi, benzofenonilo, naftalenilo, metoxinaftalenilo o antracenoilo;
- c) -NHC(O)-B₂, en el que B₂ es piperidinilo, furanilo, morfolinilo, pirazinilo, indolilo, benzotiazolilo,

benzotriazolilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, quinolinonilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidrobendodioxinilo, fluorenonilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo o pirimidinilo, estando cada uno de los mismos sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -CH₃, propilo, butilo, -NH₂, Cl, -CF₃, -C(O)O(butilo) y/o piridinilo;

5 d) -NHC(O)CH₂-B₃, en el que B₃ es un -N(CH₃)₂, fenilo, piridinilo o metilindolilo;

e)



10 en la que cada R_s es independientemente -CH₃; butilo; -CF₃; halo; -OH; -C(O)CH₃; -NHC(O)CH₃; -C(O)OCH₃; -C(O)OCH₂CH₃; -OCH₃; propoxi; -OCF₂CHF₂; -N(CH₃)₂; -S(O)₂CH₃; -NHC(O)O(butilo); -CH₂NHC(O)(t-butilo); fenoxi; pirrolilo; tiofenilo; pirazolilo; imidazolilo; metiloxadiazolilo; triazolilo; tetrazolilo; metiltetrazolilo; piridinilo; pirimidinilo; piridinonilo; N-metilpiperizinilo, indolilo, benzoimidazolilo, cromenonilo o fenilo sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -CH₃, -OH, F y/o Cl;

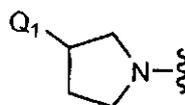
15 f) -NHS(O)₂-B₄, en el que B₄ es fenilo, trifluorometilfenilo, tiofenilo, dimetilisoxazolilo o metilimidazolilo;

g) -NHC(O)NH-B₅, en el que B₅ es fenilo sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -CH₃, etilo, butilo, -CN, -CF₃, -OCH₃, -C(O)O(etilo), -C(O)O(t-butilo), -SCH₃, -C(O)CH₃ y/o -O(ciclopentilo);

20 h) -NHC(O)NH-B₆, en el que B₆ es pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo o piridinilo, estando cada uno de los mismos sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -CH₃, butilo, Br, -CF₃, ciclopropilo, -S(etilo) y/o -C(O)O(etilo); o

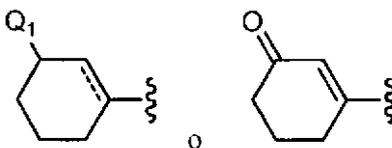
i) -NHC(O)NH-B₇, en el que B₇ es propilo, cloroetilo, cicloalquilo C₅₋₆, bencilo, -CH₂CH₂-(fenilo) o -CH₂-(furanilo);

vi)



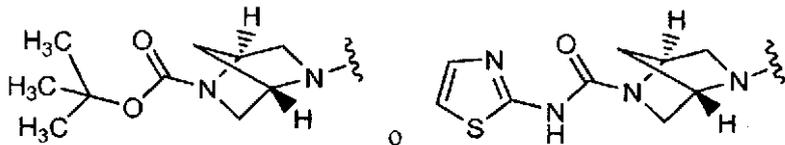
25 en la que Q₁ es H, -NH₂, fenilo, -C(O)OH, -NHC(O)(t-butilo), -NHC(O)(fenilo), -NHC(O)(trifluorometilfenilo), -NHC(O)O(t-butilo), -C(O)NH(fenilo), -C(O)NH(t-butil fenilo) o -NHC(O)NH(metilthiazolilo);

vii)



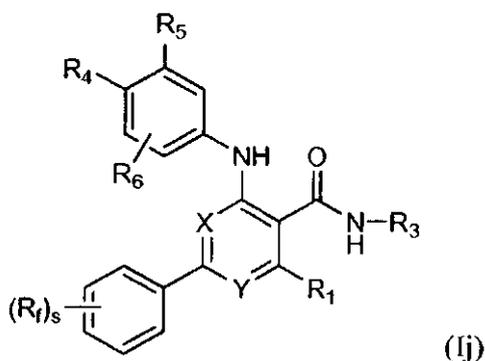
30 en las que Q₁ es H, -OH, -OC(O)(fenilo), -NHC(O)(fenilo), -NHCH(CH₃)(metoxifenilo) o -NHC(O)NH(thiazolilo); o

viii)

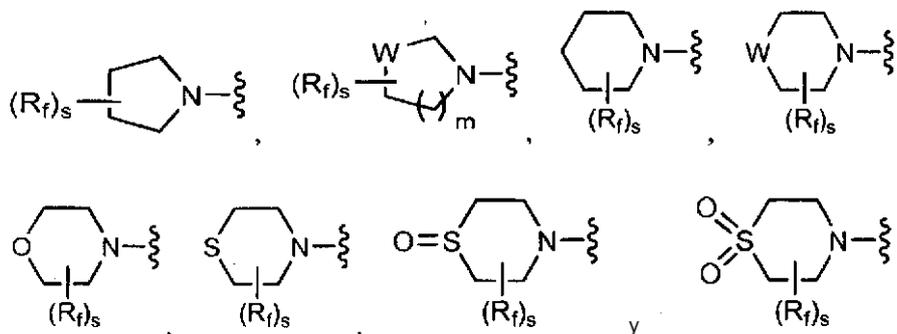


35 en las que R_b es H o CH₃. Preferentemente, R₃ es H. En un ejemplo de esta realización, X es N e Y es CR₂. En otro ejemplo de esta realización, X es CR₂ e Y es N.

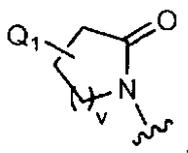
Otra realización proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que G es: fenilo sustituido con cero a 3 sustituyentes. Los compuestos de esta realización tienen estructuras representadas por Fórmula (Ij):



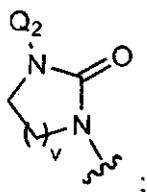
- o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que cada R_f es seleccionado independientemente entre -OH, alquilo, fluoroalquilo, halo, -CN, -NR_bR_b, -C(O)OH, alcoxi, -CR_bR_bO(alquilo), -CH₂NR_bC(O)(alquilo), -CH₂NR_bC(O)(fenilo), -C(O)(alquilo), -C(O)(heterociclilo), fenoxi, -C(O)O(alquilo), -C(O)NR_b(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NR_bCR_bR_b(heteroarilo), -NR_bS(O)₂(alquilo), -NR_bS(O)₂(fenilo), -NR_bC(O)(fenilo), -NR_bC(O)(alquilfenilo) y/o -NR_bC(O)NR_b(fenilo);
- 5 cada R_b es independientemente H y/ -CH₃; s es cero, 1, 2 o 3; y X, Y, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, y R_b, se han definido anteriormente en el primer aspecto en el presente documento. Preferentemente, cada R_f es seleccionado independientemente entre -OH, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, halo, -CN, -NR_bR_b, alcoxi C₁₋₄, -C(O)OH, -CR_bR_bO(alquilo C₁₋₆), -CH₂NR_bC(O)(alquilo C₁₋₆), -CH₂NR_bC(O)(fenilo), -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(heterociclilo), fenoxi, -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)NR_b(alquilo C₁₋₆), -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)NR_bCR_bR_b(heteroarilo), -NR_bS(O)₂(alquilo C₁₋₆), -NR_bS(O)₂(fenilo), -NR_bC(O)(fenilo), -NR_bC(O)(alquilfenilo C₁₋₆) y/o -NR_bC(O)NR_b(fenilo). Preferentemente, R₃ es H. En un ejemplo de esta realización, X es N e Y es CR₂. En otro ejemplo de esta realización, X es CR₂ e Y es N.
- 10
- 15 Otra realización proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que G es un heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros sustituido con cero a 3 R_f. Los ejemplos de grupos heterociclilo monocíclicos de 5 a 6 miembros adecuados incluyen:



- en las que W es CH(OH), C=CR_bR_b, NH, N(alquilo), NC(O)(fenilo), NC(O)CR_bR_b(fenilo) o W es CR₉R₉;
- 20 cada R₉ es halo; o R₉ y R₉ junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 5 a 7 miembros sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, alquilo, cicloalquilo, halo, -CF₃, =O, de 1 a 2 anillos arilo y/o de 1 a 2 anillos heteroarilo;
- m es 1 o 2; y s es cero, 1, 2 o 3, con la condición de que el número total de sustituyentes para el heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros es 3 o inferior; y X, Y, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R_b y R_f se han definido anteriormente en el primer aspecto en el presente documento. Preferentemente, R₃ es H. En un ejemplo de esta realización, X es N e Y es CR₂. En otro ejemplo de esta realización, X es CR₂ e Y es N. Los ejemplos de grupos R_f adecuados incluyen Q₁, alquilo C₁₋₆, fenilo, -NR_b(alquilo C₁₋₆), -N(alquil C₁₋₆)C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)(fenilo) y/o -C(O)(bencilo),
- 25



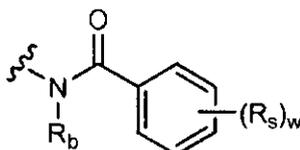
y



en la que:

Q₁ es:

- 5 a) H, -OH, -C(O)OR_b, -C(O)NR_b(fenilo), -C(O)NR_b(alquilfenilo C₁₋₆), -OC(O)(fenilo), -O(fenilo), fenilo, -NR_bR_b, -NR_b(pirimidinilo), -N(pirimidinilo)₂, hidroalquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, -(CR_bR_b)_qC(O)O(alquilo C₁₋₄), -(CR_bR_b)_qNR_bC(O)O(alquilo C₁₋₄), indolilo, imidazolidinonilo o pirrolidinonilo;
 b) -NR_bC(O)-Q₂;
 c) -NR_bC(O)CR_bR_b-Q₂;
 d)



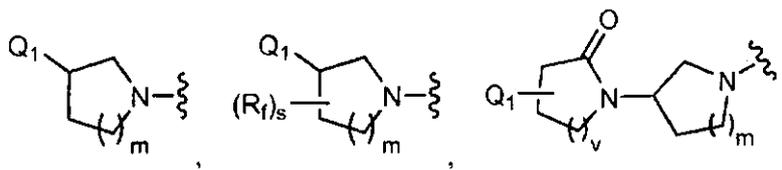
- 10 en la que cada R_s es seleccionado independientemente entre alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, halo, -OH, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -NR_bC(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, fluoroalcoxi C₁₋₆, -NR_bR_b, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -NR_bC(O)O(alquilo C₁₋₆), fenoxi, -CR_bR_bNR_bC(O)(alquilo C₁₋₆) y/o un grupo cíclico seleccionado independientemente entre arilo, heteroarilo y/o heterociclilo, en el que dicho grupo cíclico está sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, -OH, halo, haloalquilo C₁₋₂, -NR_bR_b, alcoxi C₁₋₄, =O y/o -CN;
 15 e) -NR_bS(O)₂-Q₂; o
 f) -NR_bC(O)NR_b-Q₂;

Q₂ es:

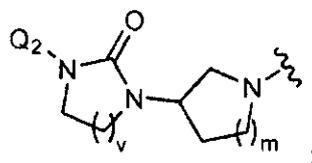
- 20 a) H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, alcoxi C₁₋₆, fenoxi o benzofenonilo;
 b) cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterociclilo o heteroarilo, estando cada uno de los mismos sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, halo, -CN, -OH, =O, -NR_bR_b, fluoroalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -S(alquilo C₁₋₆), -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -O(cicloalquilo C₃₋₇), alquilfenilo C₁₋₆, hidroxifenilo, halofenilo, (fluoroalquil C₁₋₆)fenilo y/o piridinilo; o
 25 c) -(CR_bR_b)_qN(alquilo C₁₋₆)₂, -(CR_bR_b)_q(fenilo) o -(CR_bR_b)_q(furanilo); y

cada q es independientemente 1, 2 y/o 3; y

v es 1 o 2. Se incluyen en esta realización compuestos en los que G es:



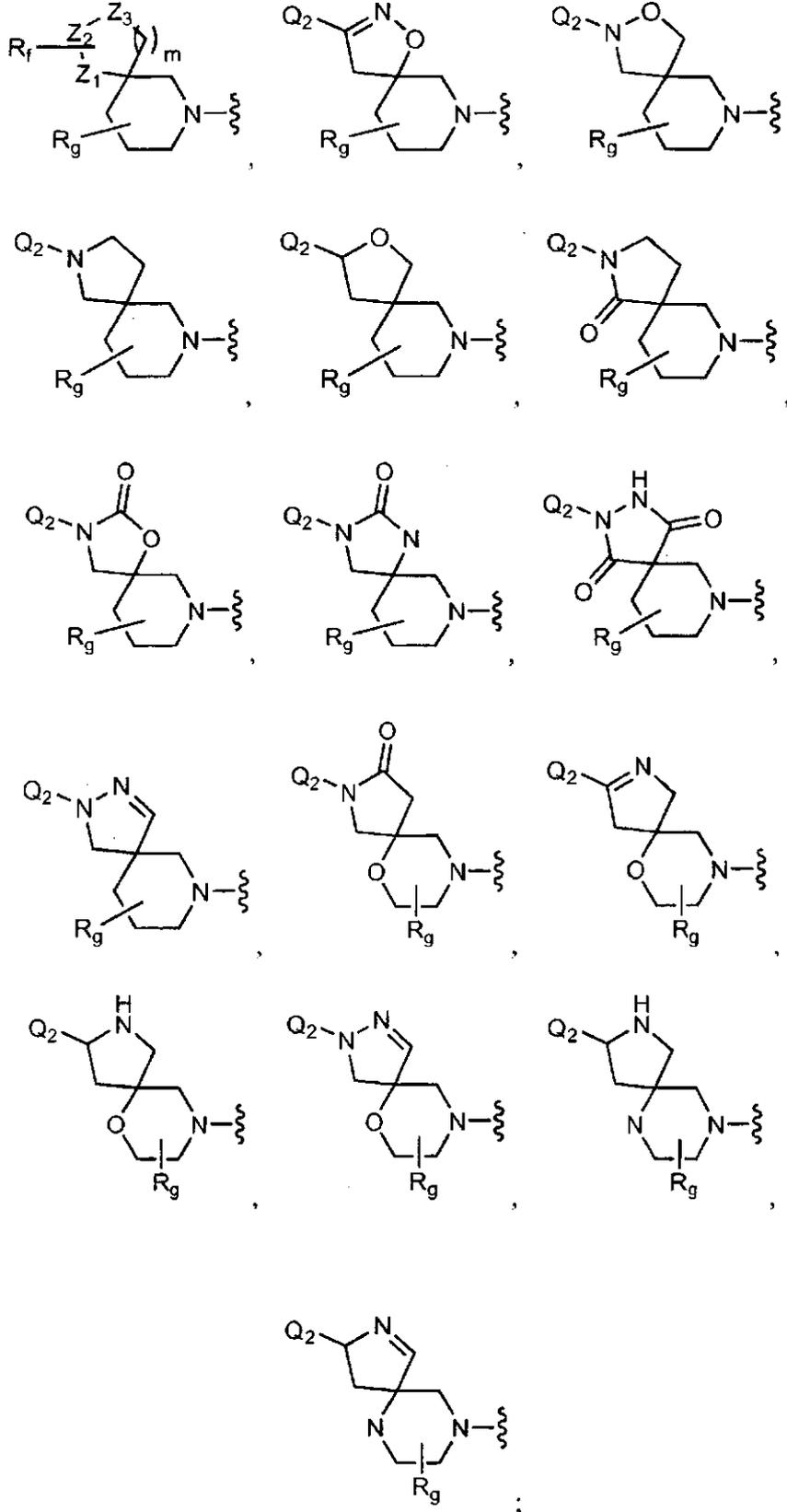
o



- 30 en la que s es cero, 1, 2 o 3, con la condición de que el número total de sustituyentes para el heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros es 3 o inferior.

Otra realización proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

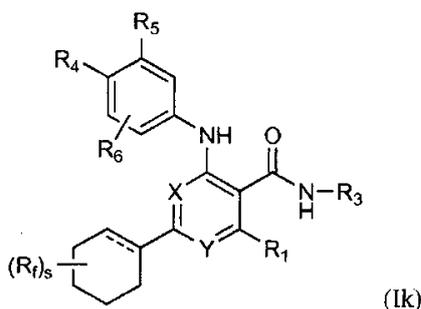
G es:



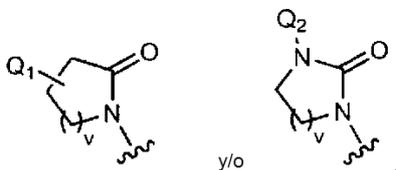
5

o

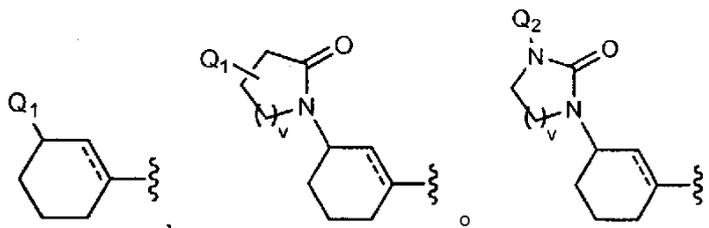
- en las que m es 1 o 2; Z₁, Z₂ y Z₃ son independientemente CH₂, CHR_f, NH, NR_f, O y/o S, y son seleccionados para proporcionar un anillo heterocíclico estable; Q₂ es: a) H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, alcoxi C₁₋₆ fenoxi o benzofenonilo; b) cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocíclico o heteroarilo, estando cada uno de los mismos sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, halo, -CN, -OH, =O, -NR_bR_b, fluoroalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -S(alquilo C₁₋₆), -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -O(cicloalquilo C₃₋₇), alquilfenilo C₁₋₆, hidroxifenilo, halofenilo, (fluoroalquil C₁₋₆)fenilo y/o piridinilo; o c) -(CR_bR_b)_qN(alquilo C₁₋₆)₂, -(CR_bR_b)_q(fenilo) o -(CR_bR_b)_q(furanilo); y R_b, R_f, R_g y q se han definido anteriormente en el primer aspecto en el presente documento. Preferentemente, R₃ es H. En un ejemplo de esta realización, X es N e Y es CR₂. En otro ejemplo de esta realización, X es CR₂ e Y es N.
- 10 Otra realización proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que G es ciclohexilo o ciclohexenilo sustituido con cero a 3 R_f. Los compuestos de esta realización incluyen compuestos que tienen estructuras representadas por la Fórmula (Ik):



- 15 o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que s es cero, 1, 2 o 3; y X, Y, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆ y R_f se han definido anteriormente en el primer aspecto en el presente documento. Preferentemente, R₃ es H. En un ejemplo de esta realización, X es N e Y es CR₂. En otro ejemplo de esta realización, X es CR₂ e Y es N. Los grupos R_f adecuados incluyen Q₁, -OH, halo, -CF₃, =O, -OC(O)(fenilo), -NR_bC(O)(fenilo), -NR_bCR_bR_b(metoxifenilo), -NR_bC(O)NR_b(tiazolilo),



- 20 en las que v es 1 o 2, y Q₁ y Q₂ se han definido anteriormente en el primer aspecto en el presente documento. Por ejemplo, la presente realización incluye compuestos en los que G es:



en las que v es 1 o 2; y Q₁ y Q₂ se han definido anteriormente en el primer aspecto en el presente documento.

- 25 Una realización proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

- 30 X es N e Y es CR₂;
 R₃ es H;
 R₆ es H;
 uno de R₄ y R₅ es H, halo, alcoxi C₁₋₂, -C(O)NR_b(alquilo C₁₋₂), -NR_b(alquilo C₁₋₂), -NR_bS(O)₂(alquilo C₁₋₂), -NR_bS(O)₂(fenilo), -C(O)NH(alquilo C₁₋₂), -N(CH₃)C(O)(fenilo), pirrolidin-2,5-diona, -NR_bC(O)NR_b(fenilo), -CH₂S(O)₂(pirrolidinilo), -S(O)₂(alquilo C₁₋₂), -NR_bS(O)₂(alquilo C₁₋₂), -NR_bS(O)₂(fluorofenilo), -NR_bS(O)₂(bifenilo), -NR_bS(O)₂(naftalenilo), -NR_bS(O)₂(imidazolilo), -NR_bS(O)₂(clorotiofenilo), -NR_bS(O)₂(bencilo), -NR_bS(O)₂(piridinilo), NR_b(S(O)₂(cloroalquilo C₁₋₄), -N(S(O)₂(cloroalquilo C₁₋₄)₂ o -NR_bC(O)O(alquilo C₁₋₄);

y el otro de R₄ y R₅ es:

- a) H, halo, -CN o alcoxi C₁₋₂;
 b) -L-A; o
 c) -L-C(O)-A;

5 en las que L es un enlace o -(CR_cR_c)_r; y

A es seleccionada entre A₁, A₂ y A₃, en las que:

10 A₁ es alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₅₋₇, cada uno independientemente sustituido con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -NH₂, -OCH₃, -C(O)NH₂, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)OR_b, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)NR_b(alquilo C₁₋₆), -C(O)NR_b(hidroxialquilo C₁₋₆), -C(O)NR_b(heterociclilo), -C(O)NR_bR_b, -C(O)NR_b(CR_bR_b)_qNH(alquilo C₁₋₆), -C(O)NR_b(CR_bR_b)_qN(alquilo C₁₋₆)₂ y/o -NR_bC(O)(alquilo C₁₋₆);

15 A₂ es heterociclilo 4 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y/o S, y sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre =O, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₅, -C(O)(alquilo C₁₋₄), -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -C(O)NR_b(alquilo C₁₋₄), -C(O)NR_b(hidroxialquilo C₁₋₄), -C(O)NR_b(cicloalquilo C₃₋₄), -C(O)NR_b(CR_bR_b)_qNH(alquilo C₁₋₄), -C(O)NR_b(fenilo), -C(O)NR_b(CR_bR_b)_qN(alquilo C₁₋₄)₂, -C(O)NR_bR_b, -NR_bC(O)(alquilo C₁₋₄) y/o -C(O)O(bencilo);

20 A₃ es -OH, -NH₂, alcoxi C₁₋₄, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NR_b(hidroxialquilo C₁₋₄), -NR_b(cicloalquilo C₃₋₆), -NR_b(CR_bR_b)_qNH(alquilo C₁₋₄), NR_b(CR_bR_b)_qN(alquilo C₁₋₄)₂, -NR_b(fenilo), -NR_bC(O)(alquilo C₁₋₄), -S(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂(fluoroalquilo C₁₋₃), -S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₆), -NR_bS(O)₂(alquilo), -NR_bS(O)₂(arilo), -NR_bS(O)₂(heteroarilo), -NR_bC(O)NR_bA₂, -NR_bC(O)A₂, -NR_bA₂, -NR_bC(O)(CR_bR_b)_qA₂ o -O(CR_cR_c)_qA₂;

G es:

25 i) heteroarilo de 1 a 2 anillos o heterociclilo de 1 a 2 anillos sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, fenilo, -NR_b(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)(fenilo) y/o -C(O)(bencilo); o

30 ii) naftalenilo; o fenilo sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, halo, -CN, -NR_bR_b, alcoxi C₁₋₄, -CR_bR_b(alcoxi C₁₋₆), -CH₂NR_bC(O)(alquilo C₁₋₆), -CH₂NR_bC(O)(fenilo), -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(heterociclilo), fenoxi, -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)NR_b(alquilo C₁₋₆), -C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -C(O)NR_bCR_bR_b(heteroarilo), -NR_bS(O)₂(alquilo C₁₋₆), -NR_bS(O)₂(fenilo), -NR_bC(O)(fenilo), -NR_bC(O)(alquilfenilo C₁₋₆) y/o -NR_bC(O)NR_b(fenilo);

en la que R₁, R_b, R_c, m, c, s, t, v y w se han definido anteriormente en el primer aspecto en el presente documento.

Una realización proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

35 R₁ es H;
 R₆ es H;
 R₂ es H, F, Br, -CH₃ o -CN;
 R₅ es halo y R₄ es heterociclilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente N, O y/o S, y sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y/o -C(O)(alquilo C₁₋₄); o
 40 R₅ es H, -NH(CH₃), -C(O)NHCH₃, -N(CH₃)C(O)(fenilo), pirrolidin-2,5-diona, -N(CH₃)C(O)NH(fenilo), -CH₂S(O)₂(pirrolidinilo), -S(O)₂CH₃, -NR_bS(O)₂CH₃, -NR_bS(O)₂CH₂CH₃, -NR_bS(O)₂(fenilo), -NR_bS(O)₂(fluorofenilo), -NR_bS(O)₂(bifenilo), -NR_bS(O)₂(naftalenilo), -NR_bS(O)₂(clorotiofenilo), -NR_bS(O)₂(imidazolilo), -NR_bS(O)₂(bencilo), -NR_bS(O)₂(piridinilo), -NR_b(S(O)₂CH₂CH₂CH₂Cl), -N(S(O)₂CH₂CH₂CH₂Cl)₂ o -NR_bC(O)O(butilo); y R₄ es H; o
 45 R₅ es H o -OCH₃ y R₄ es:

- a) H, halo o -CN;
 b) -L-A; o
 c) -L-C(O)-A;

en las que L es un enlace o -(CR_cR_c)_r; y A es seleccionada entre A₁, A₂ y A₃; en las que:

50 A₁ es alquilo C₁₋₄ sustituido con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -NH₂, -OCH₃, -C(O)OH, -NH(alquilo C₁₋₂) y/o -N(alquilo C₁₋₂)₂;

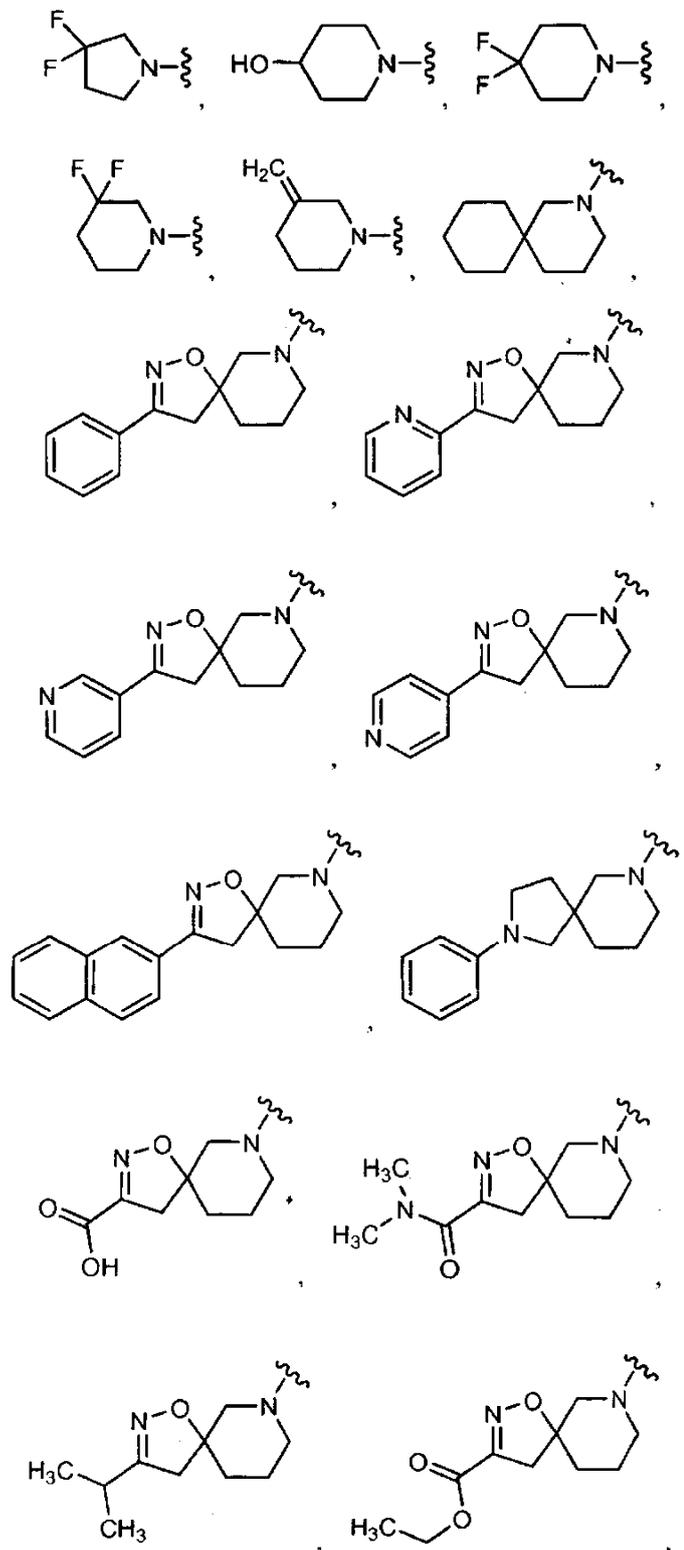
55 A₂ es heterociclilo de 4 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y/o S, y sustituido con cero a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, =O, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₄, -C(O)(alquilo C₁₋₂), -C(O)O(alquilo C₁₋₄) y/o -C(O)O(bencilo);

A₃ es -OH, -NH₂, alcoxi C₁₋₄, -OCH₂CH(OCH₂)CH₃, -OCH₂CH₂NH(ciclopropilo), -OCH₂CH₂(pirrolidinilo),

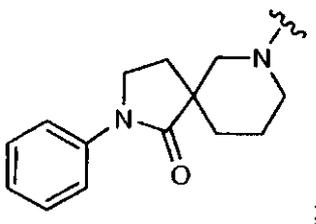
-OCH₂CH₂N(CH₃)₂, óxido de N,N-dimetiletamina, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₂)₂, -NH(hidroalquilo C₁₋₂), -NH(cicloalquilo C₃₋₆), -NH(CH₂)_qNH(alquilo C₁₋₄), -NH(CH₂)_qN(alquilo C₁₋₂)₂, -NH(fenilo), -NHC(O)(alquilo C₁₋₂), -S(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂(fluoroalquilo C₁₋₂), -S(O)₂NR_dR_d, -S(O)₂(CH₂)_qN(alquilo C₁₋₂)₂, -NHC(O)A₂, -NHA₂, -NHC(O)(CH₂)_qA₂ o -O(CH₂)_qA₂;

5 G es:

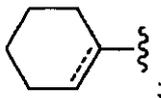
i)



o



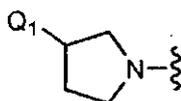
ii)



o

5

iii)



en las que Q₁ es H, -NH₂, fenilo, -C(O)OH, -NHC(O)(alcoxi C₁₋₄), -NHC(O)(fenilo), -NHC(O)(trifluorometilfenilo),
 -C(O)NH(fenilo), -C(O)NH(alquilofenilo C₁₋₄) o -NHC(O)NH(metiltiazolilo);
 cada R_c es independientemente H, -CH₃ y/o -CH₂OH;
 cada q es independientemente 1 o 2;
 t es 1 o 2; y R_c, s y w se han definido anteriormente en el primer aspecto en el presente documento.
 Preferentemente, R₃ es H. En un ejemplo de esta realización, X es N e Y es CR₂.

10

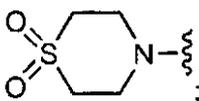
Una realización proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

15

X es N e Y es CR₂:

R₁ es H; R₃ es H; R₆ es H;
 R₂ es H, F, Br, -CH₃, o CN;
 R₅ es F, y R₄ es morfolinilo o W-metil piperazinilo; o R₅ es -OCH₃, y R₄ es H o -OCH₂CH₂(pirrolidinilo); o
 R₅ es H, y R₄ es H, F, -CN, etilo, hidroxietilo, dimetilaminoetilo, -OCH₃, -NHC(O)CH₃, -NH₂, -N(etil)₂, -C(O)CH₃,
 -C(O)OH, -C(O)O(butilo), -C(O)NH(ciclopropilo), -C(O)NH(butilo), -C(O)NH(fenilo), -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)N(etil)₂,
 -C(O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)NH(hidroxietilo), -CH₂CH(CH₂OH)NHC(O)(pirrolidinilo),
 -CH₂CH(CH₂OH)NHC(O)(piperidinilo), -C(CH₃)₂C(O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(CH₃)₂C(O)NH(oxetanilo),
 -C(CH₃)₂C(O)NH(pirrolidinilo), -C(CH₃)₂C(O)NH(ciclopropilo), -C(CH₃)₂C(O)NHCH₂CH₂OH,
 -CH₂C(CH₃)₂C(O)OH, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -S(O)₂CF₃, -S(O)₂CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂, -NHS(O)₂CH₃,
 -NCH₃S(O)₂CH₃ -NCH₃S(O)₂fenilo, pirrolidinilo, oxazolilo, morfolinilo, morfolinonilo, piperidinilo, N-metil
 piperidinilo, N-acetil piperazinilo, piperazinilo, N-metil piperazinilo, N-etil piperazinilo, N-propil piperazinilo,
 N-ciclopropil-piperazinilo, N-ciclobutilpiperazinilo, N-(bencil-OC(O))piperazinilo, -C(O)(azetidino),
 -C(O)(pirrolidinilo), -C(O)(morfolinilo), -C(O)(piperidinilo), -C(O)(N-metil piperazinilo),
 -C(O)(N-hidroxietilpiperazinilo), -CH₂(morfolinilo) o

30

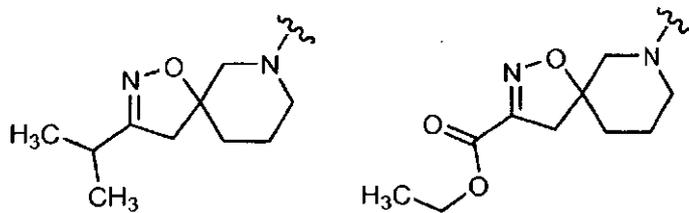
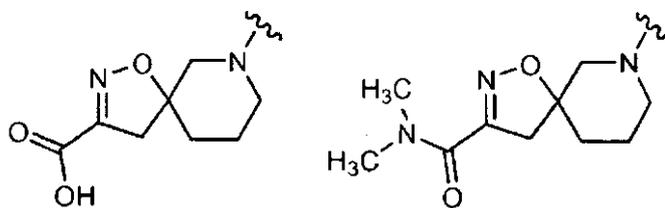
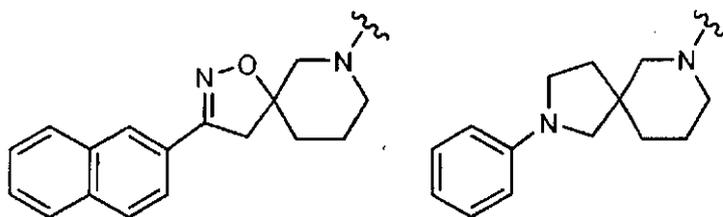
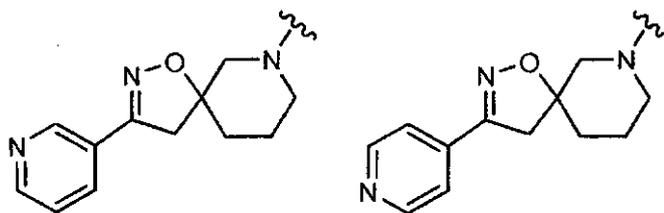
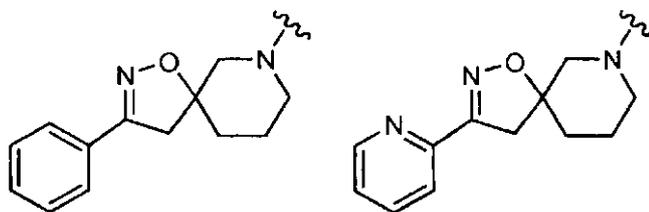
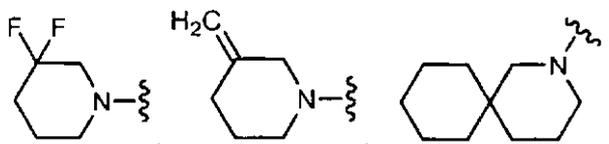
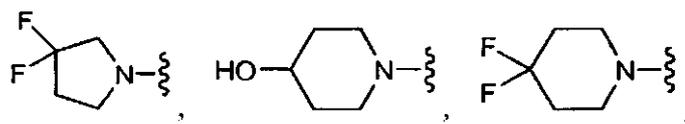


G es:

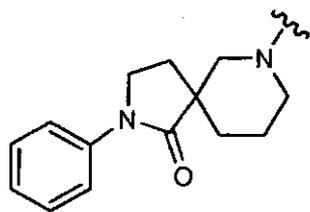
35

i) tiofenilo; piridinilo; indolilo; isoindolinilo; benzofuranilo; N-metil pirazolilo; morfolinilo; dimetil morfolinilo; fenilo
 morfolinilo; piperizinilo opcionalmente sustituido con -C(O)(bencilo); tiazolilo sustituido con -NH(propil) o
 -N(propil)(C(O)O(butilo)); NR_b(bencilo); o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo sustituido con cero o un sustituyente
 seleccionado entre -C(O)(fenilo), -C(O)CH₃ o -C(O)butilo;

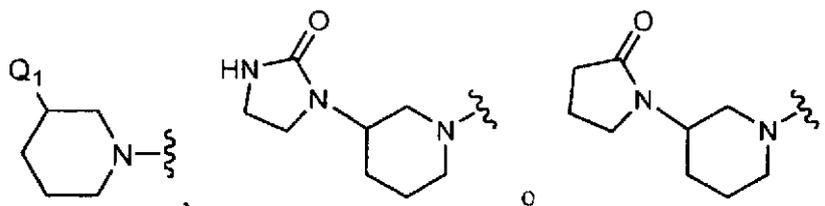
ii)



o



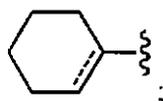
iii)



o

5

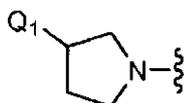
iv)



en las que Q₁ es

- 10 a) H, -C(O)OH, -C(O)NH(t-butilfenilo), -O(fenilo), -NH₂, -NH(pirimidinilo), -N(pirimidinilo)₂, -N(CH₃)C(O)(fenilo), -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂C(O)OCH₂CH₃, -CH₂NHC(O)O(butilo), -CH₂CH₂NHC(O)O(butilo) o indolilo;
- 15 b) -NHC(O)-B₁, en la que B₁ es -CH₃, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, butilciclohexilo, t-butoxi, fenoxi, benzofenonilo, naftalenilo, metoxinaftalenilo, antraceno o piperidinilo opcionalmente sustituido con -C(O)O(t-butilo);
- 20 c) -NHC(O)-B₂, en la que B₂ es piperidinilo, furanilo, morfolinilo, pirazinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, quinolinonilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidrobenzodioxinilo, fluorenonilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo o pirimidinilo, estando cada uno de los mismos sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -CH₃, propilo, butilo, -NH₂, Cl, -CF₃, -C(O)O(butilo) y/o piridinilo;
- 25 d) -NHC(O)CH₂-B₃, en la que B₃ es un -N(CH₃)₂, fenilo, piridinilo o metilindolilo;
- e) -NHS(O)₂-B₄, B₄ es fenilo, trifluorometil fenilo, tiofenilo, dimetil isoxazolilo o metil imidazolilo;
- f) -NHC(O)NH-B₅, en la que B₅ es fenilo sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -CH₃, etilo, butilo, -CN, -CF₃, -OCH₃, -C(O)O(etilo), -C(O)O(t-butilo), -SCH₃, -C(O)CH₃ y/o -O(ciclopentilo);
- 30 g) -NHC(O)NH-B₆, en la que B₆ es pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo o piridinilo, estando cada uno de los mismos sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -CH₃, butilo, Br, -CF₃, ciclopropilo, -S(etilo) y/o -C(O)O(etilo);
- h) -NHC(O)NH-B₇, en la que B₇ es propilo, cloroetilo, cicloalquilo C₅₋₆, bencilo, -CH₂CH₂-(fenilo) o -CH₂-(furanilo); o

v)



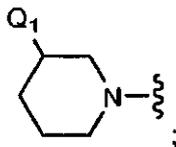
30

en la que Q₁ es H, -NH₂, fenilo, -C(O)OH, -NHC(O)(t-butilo), -NHC(O)(fenilo), -NHC(O)(trifluorometil fenilo), -C(O)NH(fenilo), -C(O)NH(t-butil fenilo) o -NHC(O)NH(metil tiazolilo). Preferentemente, R₃ es H.

En una realización, se proporcionan los compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

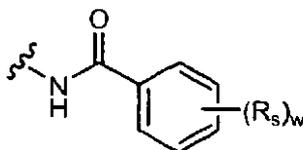
35

G es:



y
Q₁ es:

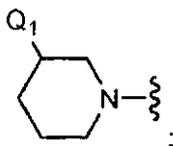
5 a)



- 10 en las que cada R_s es independientemente -CH₃; butilo; -CF₃; halo; -OH; -C(O)CH₃; -NHC(O)CH₃; -C(O)OCH₃; -C(O)OCH₂CH₃; -OCH₃; propoxi; -OCF₂CHF₂; -N(CH₃)₂; -S(O)₂CH₃; -NHC(O)O(butilo); -CH₂NHC(O)(t-butilo); fenoxi; pirrolilo; tiofenilo; pirazolilo; imidazolilo; metil oxadiazolilo; triazolilo; tetrazolilo; metil tetrazolilo; piridinilo; pirimidinilo; piridinonilo; *N*-metilpiperizinilo; indolilo; benzoimidazolilo, cromenonilo o fenilo sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -CH₃, -OH, F y/o Cl; y w es cero, 1, 2 o 3;
- 15 b) -NHC(O)NH-B₅, en la que B₅ es fenilo sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -CH₃, etilo, butilo, -CN, -CF₃, -OCH₃, -C(O)O(etilo), -C(O)O(t-butilo), -SCH₃, -C(O)CH₃ y/o -O(ciclopentilo); o
- 20 c) -NHC(O)NH-B₆, en la que B₆ es pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo o piridinilo, estando cada uno de los mismos sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -CH₃, butilo, Br, -CF₃, ciclopropilo, -S(etilo) y/o -C(O)O(etilo). Preferentemente, R₂ es H, F, Cl, -CH₃ o -CN. Preferentemente, R₃ es H. Preferentemente, R₅ es H. Preferentemente, R₆ es H. En un ejemplo de esta realización, X es N e Y es CR₂. En otro ejemplo de esta realización, X es CR₂ e Y es N.

En una realización, se proporcionan los compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

G es:

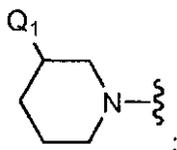


25 y Q₁ es:

- a) -NHC(O)NH-B₅, en la que B₅ es fenilo sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -CH₃, etilo, butilo, -CN, -CF₃, -OCH₃, -C(O)O(etilo), -C(O)O(t-butilo), -SCH₃, -C(O)CH₃ y/o -O(ciclopentilo); o
- 30 b) -NHC(O)NH-B₆, en la que B₆ es pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo o piridinilo, estando cada uno de los mismos sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -CH₃, butilo, Br, -CF₃, ciclopropilo, -S(etilo) y/o -C(O)O(etilo). Preferentemente, R₂ es H, F, Cl, -CH₃ o -CN. Preferentemente, R₃ es H. Preferentemente, R₅ es H. Preferentemente, R₆ es H. En un ejemplo de esta realización, X es N e Y es CR₂. En otro ejemplo de esta realización, X es CR₂ e Y es N.

35 En una realización, se proporcionan los compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

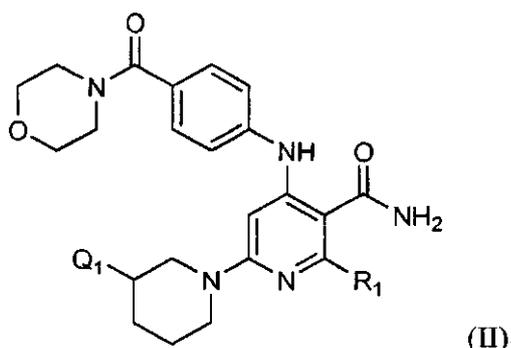
G es:



y

- 5 Q₁ es -NHC(O)NH-B₆, en la que B₆ es pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo o piridinilo, estando cada uno de los mismos sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -CH₃, butilo, Br, -CF₃, ciclopropilo, -S(etilo) y/o -C(O)O(etilo). Preferentemente, R₂ es H, F, Cl, -CH₃ o -CN. Preferentemente, R₃ es H. Preferentemente, R₅ es H. Preferentemente, R₆ es H. En un ejemplo de esta realización, X es N e Y es CR₂. En otro ejemplo de esta realización, X es CR₂ e Y es N.

Una realización proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (II):



o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

- 10 R₁ es H o alcoxi C₃;
Q₁ es: H, -NH₂, -NHC(O)O-(t-butilo), -NHC(O)NH-B₆; y
B₆ es fenilo o tiazolilo, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo.

Otra realización proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R₁ es H.

- 15 Otra realización proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R₁ es -OR_a y R_a es H, alquilo, hidroalquilo o -(CH₂)_nfenilo, en el que dicho fenilo está a su vez sustituido con cero a 4 R_h. Preferentemente, R_a es alquilo C₁₋₆ o hidroalquilo C₁₋₆. Los grupos alquilo adecuados incluyen grupos alquilo C₁₋₄, tales como metilo, etilo, propilo y butilo.

- 20 Otra realización proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R₂ es H, F, Cl, Br, -CH₃ o -CN. Preferentemente, R₂ es H, F, Cl o Br. Más preferentemente, R₂ es H o F.

Otra realización proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R₃ es H.

- 25 Otra realización proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R₅ es H, halo o -OCH₃. Preferentemente, R₅ es H, F o -OCH₃.

Otra realización proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R₅ es H.

Otra realización proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R₆ es H.

- 30 Una realización proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que de X es N, Y es CR₂ y R₂ es halo. Preferentemente, R₃ es H. En un ejemplo de esta realización, R₂ es F o Br. En otro ejemplo de esta realización, X es N e Y es CF o CBr.

- 35 Una realización proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R₃ es H; y X, Y, G, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆ y s se han definido anteriormente en el primer aspecto en el presente documento.

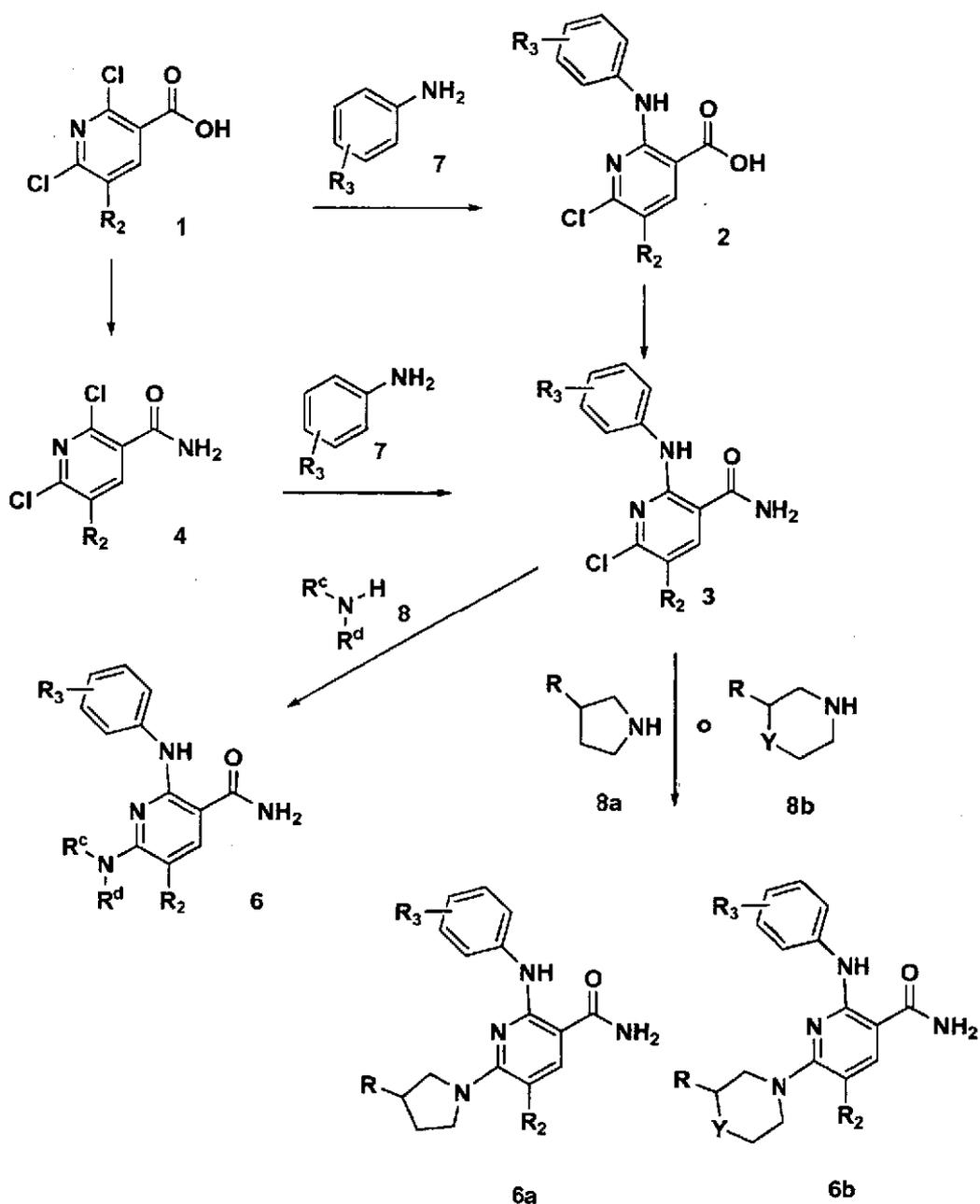
- 40 Una realización proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R₁ es H o -OR_a; R_a es H, alquilo C₁₋₆, hidroalquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_nfenilo, en el que dicho fenilo está sustituido con cero a 4 R_h; y cada R_h es independientemente -OH, -NH₂, alquilo C₁₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y/o haloalcoxi C₁₋₆. En un ejemplo de esta realización, R₁ es H, -OH o alcoxi C₁₋₄. En otro ejemplo de esta realización, R₁ es H. Preferentemente, R₃ es H.

Procedimientos de preparación

En general, los compuestos de Fórmula (I) puede prepararse de acuerdo con los siguientes Esquemas y el conocimiento general de un experto en la materia y/o usando procedimientos que se exponen en los Ejemplos siguientes. Un experto en la materia puede seleccionar fácilmente disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente por un experto en la materia. Pueden emplearse técnicas combinatorias en la preparación de compuestos, por ejemplo, cuando los intermedios poseen grupos adecuados para estas técnicas.

La síntesis de los compuestos de la presente invención puede realizarse usando los procedimientos resumidos en los Esquemas 1 a 3.

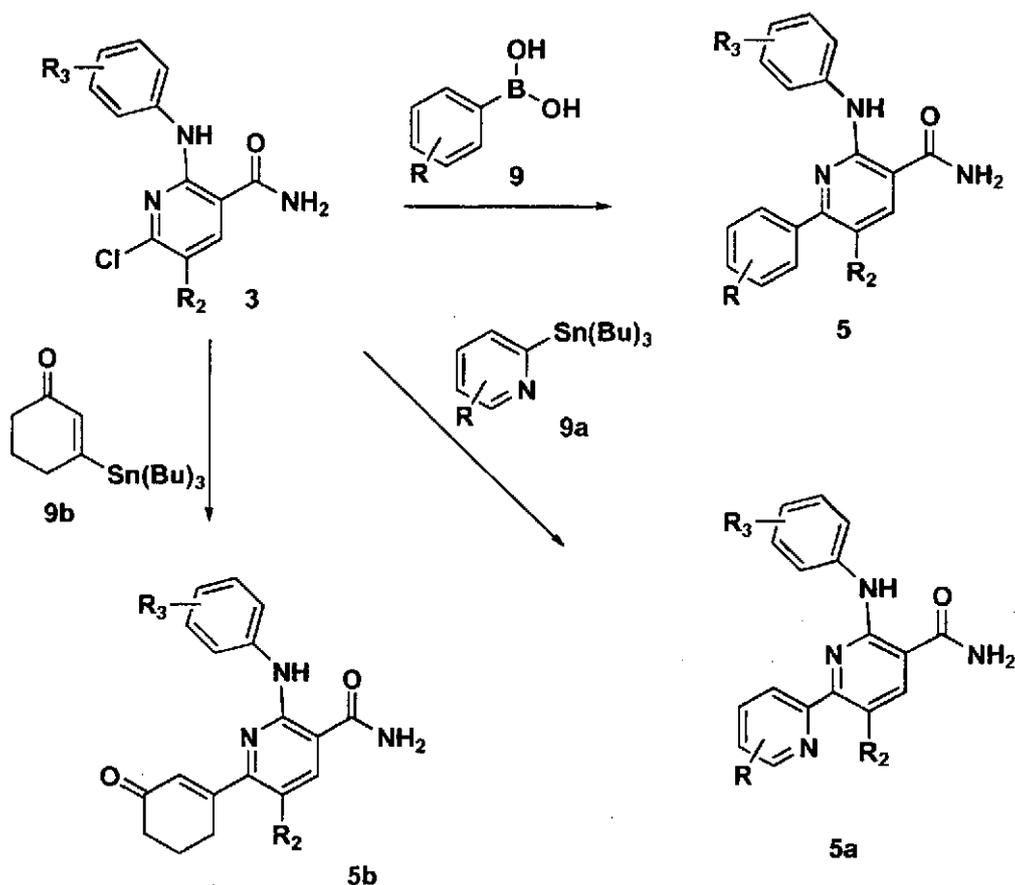
10

ESQUEMA 1

15 Como se muestra en el Esquema 1, los ácidos 2,6-dicloronicotínicos sustituidos de partida disponibles en el mercado 1, se tratan con la anilina adecuadamente sustituida 7, en presencia de una base, para dar el ácido nicotínico 2. Después, el ácido se convierte en la 6-cloro-nicotinamida 3, usando amoníaco y también uno de los diversos reactivos de acoplamiento disponibles en el mercado o a través de la síntesis del cloruro de ácido correspondiente (usando cloruro de oxalilo).

- 5 Como alternativa, podría invertirse el orden de reacción y el ácido **1**, podría convertirse en primer lugar en la amida **4** y después hacerse reaccionar con la anilina **7**, en presencia de una base para dar para dar la 6-cloro-nicotinamida **3**. La 6-cloro-nicotinamida **3** puede hacerse reaccionar con una amina adecuada **8** para dar la nicotinamida 6-amino sustituida **6** deseada. La amina usada puede variar ampliamente desde aminas acíclicas hasta un heterociclo de amina cíclica sustituida, tal como una pirrolidina **6a**, piperidina (**6b**, en la que Y es C), morfolina (**6b**, en la que Y es O) o piperazina (**6b**, en la que Y es N), como en los ejemplos que se muestran en el Esquema 1.

ESQUEMA 2



- 10 Como se muestra en el Esquema 2, la 6-cloro-nicotinamida **3** también puede sustituirse en condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki catalizadas por Pd, tales como una diversidad de ácidos arilborónicos **9** (o ácidos heteroarilbóricos) para dar la nicotinamida 6-sustituida **5** correspondiente. Como alternativa, puede usarse acoplamiento cruzado de Stille con heteroaril estananos, tales como **9a**. El acoplamiento usando los estananos conocidos **9b** (Tet. Lett., 31:1837-1840 (1990)) produce el compuesto de ciclohexeno 6-sustituido **5b**, que después puede procesarse adicionalmente.

15 **Utilidad**

Los compuestos de la invención modulan la actividad quinasa, incluyendo la modulación de Btk. Otros tipos de actividad quinasa que pueden modular los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, la familia de compuestos Tec, tales como, Bmx, Btk, Itk, Txk y Tec y mutantes de los mismos.

- 20 Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de afecciones asociadas con la modulación de la actividad quinasa, y particularmente la inhibición selectiva de la actividad de Btk. Dichas afecciones incluyen enfermedades mediadas por linfocitos B en las que los niveles de citocina se modulan como una consecuencia de señalización intracelular.

- 25 Como se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" incluyen cualquiera a ambas mediciones de respuesta y profilaxis, por ejemplo, mediciones diseñadas para inhibir o retrasar la aparición de la enfermedad o trastorno, conseguir una reducción completa o parcial de los síntomas o patología, y/o aliviar, mejorar, reducir o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas.

En vista de su actividad como inhibidores selectivos de Btk, los compuestos de Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de afecciones asociadas con citocinas incluyendo, pero sin limitación, enfermedades inflamatorias, tales como,

enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunitarias tales como enfermedad de Grave, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, soriasis; trastornos óseo destructores tales como enfermedad de reabsorción ósea, osteoartritis, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple; trastornos proliferativos tales como leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica; trastornos angiogénicos incluyendo tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades infecciosas tales como septicemia, choque séptico y Shigelosis; enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral o enfermedad neurodegenerativa producida por lesión traumática, enfermedades oncológicas y virales tales como melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple e infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, respectivamente.

Más particularmente, las afecciones o enfermedades específicas que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmunitaria, diabetes, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, soriasis, enfermedad de injerto contra huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis soriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad de células β pancreáticas; enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de reabsorción ósea, rechazos de aloinjerto, fiebre y mialgias debidas a infección, caquexia secundaria a infección, formación de meloide, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerosa, piresis, gripe, osteoporosis, osteoartritis, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, septicemia, choque séptico, y Shigelosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral o enfermedad neurodegenerativa producida por lesión traumática; trastornos angiogénicos incluyendo tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades virales incluyendo infección por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, CRS o tumor maligno y herpes; ictus, isquemia miocárdica, isquemia en ataques cardíacos por ictus, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, lesión cardíaca y reperfusión renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, afecciones asociadas con la prostaglandina endoperoxidasa sintasa 2 y pénfigo vulgar. Los procedimientos de tratamiento preferidos son aquellos en los que la afección es seleccionada de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, rechazo de aloinjerto, artritis reumatoide, soriasis, espondilitis anquilosante, artritis soriásica y pénfigo vulgar. Como alternativa, los procedimientos de tratamiento preferidos son aquellos en los que la afección es seleccionada de lesión por isquemia-reperfusión, incluyendo lesión cerebral por isquemia-reperfusión derivada de ictus y lesión cardíaca por isquemia-reperfusión derivada de infarto de miocardio. Otro procedimiento de tratamiento preferido es uno en el que la afección es mieloma múltiple.

Además, los inhibidores de Btk de la presente invención inhiben la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles tales como prostaglandina endoperoxidasa sintasa 2 (PGHS-2), también denominada ciclooxigenasa 2 (COX-2). Por consiguiente, como afecciones adicionales asociadas a Btk se incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tales como dolor neuromuscular, cefalea, dolor producido por cáncer, dolor dental y dolor por artritis. Los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar infecciones virales veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, incluyendo, pero sin limitación, el virus de la anemia infecciosa equino; o infecciones retrovirales, incluyendo virus de la inmunodeficiencia felina, virus de la inmunodeficiencia bovina y virus de la inmunodeficiencia canina.

Cuando en el presente documento se usan las expresiones “afección asociada a Btk” o “enfermedad o trastorno asociado a Btk”, cada una de ellas pretende incluir todas las afecciones identificadas anteriormente, como se repite en su extensión, así como cualquier otra afección que esté afectada por la actividad Btk quinasa.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que sea eficaz cuando se administre en solitario o en combinación para inhibir Btk.

Una realización que proporciona procedimientos para el tratamiento de dichas afecciones asociadas con la Btk quinasa comprende administrar a un sujeto que lo necesita al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para el tratamiento de dichas afecciones puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz. Los procedimientos de la presente realización pueden emplearse para tratar afecciones asociadas con la Btk quinasa tal como el tratamiento de trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias incluyendo, pero sin limitación, LES, artritis reumatoide, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), miastenia grave, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (EM), rechazo de trasplante, diabetes de Tipo I, nefritis membranosa, enfermedad intestinal inflamatoria, anemia hemolítica autoinmunitaria, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedades por aglutinina fría y caliente, síndrome de Evan, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica (HUS/TTP), sarcoidosis, síndrome de Sjögren, neuropatías periféricas (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barre), pénfigo vulgar y asma.

Los procedimientos de tratamiento de afecciones asociadas con la Btk quinasa pueden comprender administrar al menos un compuesto de Fórmula (I) en solitario o en combinación entre sí y/o con otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de dichas afecciones. Pueden administrarse cantidades terapéuticamente eficaces de al menos un compuesto de Fórmula (I) y otros agentes terapéuticos para el tratamiento de dichas afecciones. Por consiguiente, una “cantidad terapéuticamente eficaz” también pretende incluir una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada que es eficaz para inhibir Btk. La combinación de compuestos es preferentemente una combinación sinérgica. La sinergia, como describen, por ejemplo, Chou y col., *Adv. Enzyme Regul.*, 22:27-55 (1984), se produce cuando el efecto (en este caso, inhibición de Btk) de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran en solitario como un solo agente. En general, un efecto sinérgico se demuestra más claramente a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de disminuir citotoxicidad, aumentar el efecto anti-Btk, o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

Como ejemplos de dichos otros agentes terapéuticos se incluyen corticoesteroides, rolipram, calfoestina, fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas (AISC), imidazo[1,2-A]quinoxalinas 4-sustituidas, como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 4.200.750; Interleucina 10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxiespergualina (DSG); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides tales como prednisona o dexametasona; agentes antivirales tales como abacavir; agentes antiproliferativos tales como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); fármacos citotóxicos tales como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor del TNF soluble, y rapamicina (sirolimus o RAPAMUNE®) o sus derivados.

Cuando los agentes terapéuticos anteriores se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el *Physicians' Desk Reference* (PDR) o como determine de otra manera un experto habitual en la técnica. En los procedimientos de la presente invención, dicho otro agente (o agentes) terapéutico puede administrarse antes, de manera simultánea con, o después de la administración de los compuestos de la invención. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que pueden tratar afecciones asociadas con la Btk quinasa, incluyendo afecciones mediadas por IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ y TNF- α , como se ha descrito anteriormente.

Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se ha descrito anteriormente y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromatizantes, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica.

Otra realización proporciona los compuestos de Fórmula (I), o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en terapia. En la presente realización, el uso en terapia puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de Fórmula (I), estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un trastorno alérgico y/o en una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria. En la presente realización, el uso para la preparación de un medicamento puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para el tratamiento de profilaxis de un trastorno alérgico y/o enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. La presente realización puede incluir el uso para la fabricación de un medicamento que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para el tratamiento de profilaxis de un trastorno alérgico y/o enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria. Por consiguiente, la presente invención incluye adicionalmente composiciones que comprenden uno o más compuestos de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración a animales, en particular mamíferos, de agentes biológicamente activos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con diversos factores bien conocidos dentro del campo de acción del experto habitual en la técnica. Estos incluyen, sin limitación, el tipo y la naturaleza del agente activo que va a formularse; el sujeto al cual va a administrarse la composición que contiene el agente; la vía de administración de la composición deseada; y el síntoma terapéutico al cual se dirige. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como diversas formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir diversos principios y aditivos diferentes además del agente activo, tales como principios adicionales que vayan a incluirse en la formulación por diversas razones, por ejemplo, la estabilización del

agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos habituales en la técnica. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y factores implicados en su selección se encuentran en diversas fuentes de lectura disponibles, tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., 1985, que se incorpora en su totalidad por referencia

5 Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección a tratar, que puede depender de la necesidad del tratamiento específico del sitio o de la cantidad del fármaco a administrar. La administración tópica se prefiere generalmente para enfermedades relacionadas con la piel y el tratamiento sistemático preferido para afecciones cancerosas o precancerosas, aunque se contemplan otros modos de administración. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse por vía oral, tal como en forma de comprimidos, 10 cápsulas, gránulos, polvos, o formulaciones líquidas incluyendo jarabes; por vía tópica, tal como en forma de soluciones, suspensiones, geles o pomadas; por vía sublingual, bucal, parenteral, tal como, inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, tal como por pulverización por inhalación; por vía tópica tal como en forma de una crema o pomada; por vía rectal tal como en forma de supositorios; o por vía liposomal. Pueden 15 administrarse formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden administrarse en una forma adecuada para la liberación inmediata o prolongada. La liberación inmediata o prolongada puede conseguirse con composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente en el caso de administración prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

20 Las composiciones ejemplares para administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

Las composiciones ejemplares para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir voluminosidad, ácido alginico o alginato sódico como un agente de suspensión, metilcelulosa como un potenciador de la viscosidad y edulcorantes o agentes aromatizantes tales como los conocidos 25 en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, expansores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía oral mediante administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con comprimidos moldeados, fabricados por compresión o liofilizados. Las composiciones ejemplares pueden incluir diluyentes de 30 rápida disolución tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. En dichas formulaciones también se incluyen excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión a la mucosa tal como hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetil celulosa sódica (SCMC), y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez); y agentes que controlan la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También pueden añadirse 35 lubricantes, emolientes, aromatizantes, agentes colorantes y estabilizantes para facilitar la fabricación y su uso.

Las composiciones ejemplares para administración por aerosol o inhalación nasal incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico y otros conservantes adecuados, promotores de absorción para potenciar la absorción y/o biodisponibilidad y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como los conocidos en la técnica.

40 Las composiciones ejemplares para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes no tóxicos, parenteralmente aceptables, adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro sódico, u otros agentes de dispersión o humectantes y suspensión adecuados, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

45 Las composiciones ejemplares para administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas normales pero que se licuan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

50 La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención puede determinarla un experto habitual en la técnica e incluye cantidades de dosificación ejemplares para un mamífero de aproximadamente 0,05 a 1000 mg/kg; 1-1000 mg/kg; 1-50 mg/kg; 5-250 mg/kg; 250-1000 mg/kg de peso corporal del compuesto activo al día, que pueden administrarse en una sola dosis o en forma de dosis individuales divididas, tal como de 1 a 4 veces al día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosificación para cualquier sujeto particular puede variar y dependerá de diversos factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, de la especie, edad y peso corporal, salud general, sexo y 55 dieta del sujeto, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación farmacológica y gravedad de la afección particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferentemente especies de mamíferos, tales como seres humanos y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos y similar. Por tanto, cuando en el presente documento se utiliza el término "paciente", este término pretende incluir todos los sujetos, más preferentemente especies de mamíferos, que están afectados por mediación de niveles enzimáticos de Btk.

Ejemplos de compuestos de Fórmula (I), como se especifica en la sección de “Ejemplos” a continuación, se han ensayado en uno o más de los ensayos descritos más adelante.

- 5 Los compuestos preferidos de Fórmula (I) inhiben enzimas BTK con valores CI_{50} , por debajo de 10 μ M, por ejemplo, de 0,001 a 10 μ M, medido por el ensayo enzimático de BTK recombinante humana. Más preferentemente, los compuestos de Fórmula (I) inhiben enzimas BTK con valores CI_{50} menores de 2 μ M, por ejemplo, de 0,001 a 2 pM.

Ensayos biológicos

Ensayo enzimático de Btk recombinante humana

- 10 A placas de 384 pocillos de fondo en V se añadieron los compuestos de ensayo, Btk recombinante humana (1 nM, Invitrogen Corporation), péptido marcado con fluoresceína (1,5 μ M), ATP (20 μ M) y tampón de ensayo (HEPES 20 mM pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, Brij35 al 0,015% y DTT 4 mM en DMSO al 1,6%), con un volumen final de 30 ml. Después de incubar a temperatura ambiente durante 60 minutos, la reacción finalizó añadiendo a cada muestra 45 μ l de EDTA 35 mM. La mezcla de reacción se analizó en el Caliper LABCHIP® 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) por separación electroforética del sustrato fluorescente y producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con relaciones de control no enzimáticas para la inhibición al 100% y controles no inhibidores para inhibición al 0%. Se generaron curvas de respuesta a la dosis para determinar la concentración necesaria que inhibe el 50% de la actividad quinasa (CI_{50}). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones.

- 20 Usando este ensayo, se determinaron los siguientes valores CI_{50} derivados por análisis de regresión no lineal y se compararon con los valores de determinados compuestos en la Publicación de Estados Unidos N° 2007/0078136 y en la Publicación de Estados Unidos N° 2008/0045536

Ensayo de proliferación de linfocitos B esplénicos de ratón

- 25 A través de filtros se hicieron pasar bazos de ratones Balb/c (< 12 semanas de vida) y los eritrocitos se retiraron de los esplenocitos con tampón de lisado RBC (Sigma-Aldrich Chemical Co, St. Louis, MO). Los linfocitos T se empobrecieron por incubación sobre columnas de lana de nylon (Wako, Richmond, VA). Los linfocitos B esplénicos resultantes preparados de esta manera eran rutinariamente > 90% $CD19^+$ medido por análisis FACS. Se añadieron linfocitos B (1 X 10⁵ células por pocillo) a diluciones en serie de compuestos por triplicado en placas de 96 pocillos de fondo plano en RPMI 1640 (Invitrogen, Grand Island, NY), complementado con suero de ternero fetal (FCS, Summit Biotechnology, Fort Collins, CO) termo inactivado al 10%, que contenía L-glutamina al 1% (Invitrogen), gentamicina 50 mg/ml (Invitrogen) y β -mercaptoetanol 5 X 10⁻⁵ M (Sigma-Aldrich). Las células se estimularon con 10 mg/ml de fragmento F(ab')₂ de cabra anti IgG IgM de ratón de Affinipure (Jackson Immunoresearch, West Grove, PA). Los cultivos se incubaron durante 72 horas y se impulsaron durante las últimas 6 horas con un mCi/pocillo de ³[H]-timidina (PerkinElmer, Boston, MA) antes de recoger en un recogedor de células Packard (PerkinElmer) y el recuento se realizó por escintilación líquida sobre un TOPCOUNT® NXT de Packard (PerkinElmer).

- 35 Ensayo de proliferación de linfocitos B amigdalinos humanos

- 40 Se extirparon las amígdalas de pacientes sometidos a amigdalectomía rutinaria. El tejido amigdalino se trituró, se hizo pasar a través de filtros y las células mononucleares se aislaron en gradientes de densidad ficoll (Medios de Separación de Linfocitos; Mediatech Inc., Herndon, VA). Los linfocitos T se empobrecieron de células mononucleares por la formación de rosetas con eritrocitos de oveja (SRBC, Colorado Serum Company; Denver, CO). Los linfocitos T amigdalinos preparados mediante este procedimiento eran rutinariamente >95% $CD19^+$ medido por análisis FACS. Se añadieron linfocitos B (1 X 10⁵ células por pocillo) a diluciones en serie de compuestos por triplicado en placas de 96 pocillos de fondo plano en RPMI 1640, (Invitrogen, Grand Island, NY), complementado con suero de ternero fetal (FCS, Summit Biotechnology, Fort Collins, CO) termo inactivado al 10%, y que contenía antibiótico/antimicótico (Invitrogen, dilución 1:100) y gentamicina (Invitrogen, 5 μ g/ml). Las células se estimularon con 40 mg/ml de fragmento F(ab')₂ de cabra anti IgG + IgM de ser humano de AffiniPure (Jackson Immunoresearch, West Grove, PA) en un volumen total de 0,2 ml. Los cultivos se incubaron durante 72 horas y se impulsaron durante las últimas 6 horas con un mCi/pocillo de ³[H]-timidina (PerkinElmer, Boston, MA) antes de recoger en un recogedor de células Packard (PerkinElmer) y el recuento se realizó por escintilación líquida en un TOPCOUNT® NXT de Packard (PerkinElmer). En la Tabla 3 se muestran valores de CI_{50} de compuestos representativos.

- 50 Ensayo de fosforilación de Btk

- 55 En presencia de inhibidores de Btk se incubaron células Ramos (~6 x 10⁶ células/ml) durante 1 hora a 37 °C antes de estimularse con fragmento (F(ab')₂ anti IgM+IgG de ser humano, Jackson ImmunoResearch, catálogo N° 109-006-127) a 50 μ g/ml exactamente durante 2 minutos a 37 °C. Inmediatamente las células se fijaron añadiendo el mismo volumen de tampón I PhosFlow Fix BD previamente calentado (BD Biosciences, número de catálogo 557870) a la suspensión celular. Después de incubar a 37 °C durante 10 minutos, las células se lavaron una vez con 3 ml de tampón de lavado FACS (FBS/PBS al 1%) y se permeabilizaron añadiendo 0,5 ml de Tampón III Phosflow Perm BD™ frío (BD Biosciences, número de catálogo 558050) y se incubaron durante 30 minutos en hielo. Las células se lavaron

dos veces más con 3 ml de tampón de lavado FACS BD, se volvieron a suspender en 100 µl de tampón de lavado FACS, se tiñeron con 20 µl de anti-Btk Alexa647 (pY551) (BD Biosciences, número de catálogo 558134), se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos en la oscuridad, y se lavaron una vez con 3 ml de tampón de lavado FACS. Las células se volvieron a suspenderse en 400 µl de tampón de lavado FACS y se analizaron usando FACSCalibur (BD Biosciences). Se recogieron datos de intensidad de fluorescencia media (IFM) en Alexa 647 (FL-4) y utilizaron para realizar cálculos de inhibición.

Ensayo FLIPR® en Ramos

Se añadieron linfocitos B RA1 Ramos (ATCC CRL-1596) a una densidad de 2×10^6 células/ml en RPMI sin rojo fenol (Invitrogen 11835-030) y HEPES 50 mM (Invitrogen 15630-130) que contenía BSA al 0,1% (Sigma A8577) a medio volumen de tampón de carga de calcio (kit de volumen BD para ensayos sensibles a probenecib, N° 640177) y se incubó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 1 hora. Células cargadas con colorante se sedimentaron (Beckmann GS-CKR, 1200 rpm, TA, 5 minutos) y volvieron a suspenderse RPMI sin rojo fenol a TA con HEPES 50 mM y FBS al 10% a una densidad de 1×10^6 células/ml. Alícuotas de 150 µl (150.000/pocillo) se sembraron en placas de ensayo de 96 pocillos revestidas con poli-D-lisina (BD 35 4640) y se centrifugaron brevemente (Beckmann GS-CKR 800 rpm, 5 minutos, sin freno). A los pocillos se añadieron 50 µl de diluciones del compuesto en DMSO/RPMI sin rojo fenol al 0,4% + HEPES 50 mM + FBS al 10% y la placa se incubó a TA en la oscuridad durante 1 hora. La placa de ensayo se centrifugó brevemente como se ha indicado anteriormente antes de medir los niveles de calcio.

Usando el FLIPR® 1 (Molecular devices) las células se estimularon añadiendo 50 µl 200 µg/ml de anti-IgM/IgG F(ab')₂ (Jackson ImmunoResearch 109-006-127) diluido en 1X HBSS (Invitrogen 14025-076), HEPES 50 mM, BSA al 0,1%. Se midieron los cambios en las concentraciones de calcio intracelular durante 180 segundos y se determinó el porcentaje de inhibición con respecto a los niveles de calcio máximos observados en presencia solo de anti-IgM/IgG.

Ensayo indicador NFAT-bla RA1

Linfocitos T Ramos que contenían una integración estable de un gen indicador de beta-lactamasa bajo el control de un elemento de respuesta NFAT (NFAT-bla RA1, Invitrogen, K1434) a una densidad de 100×10^3 células/pocillo se incubaron con los compuestos de ensayo a 37 °C durante 30 minutos antes de la estimulación con F(ab')₂ anti-IgM de ser humano (Jackson ImmunoResearch, 109-006-129) a 2,5 µg/ml durante 4,5 horas a 37 °C. Después de la estimulación, se añadió sustrato LiveBLAzer-FRET B/G (CCF2/AM, o CCF4/AM, Invitrogen) a cada pocillo y se incubó durante 90 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Las placas de ensayo se leyeron en un LJL Analyst, con valores de emisión iniciales sustraídos de un sustrato que contenía solo blanco con medio en el medio de ensayo (sin células). Se utilizaron las proporciones de emisión 460 nm/530 nm (excitación a 405 nm) para calcular la cantidad de estimulación.

Ejemplos

La invención se define adicionalmente en los siguientes Ejemplos. Debe entenderse que los Ejemplos se dan únicamente a modo de ilustración.

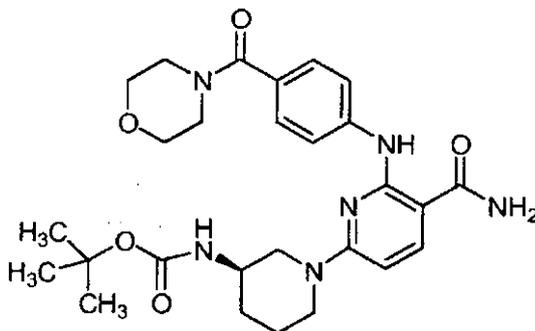
Abreviaturas

CH ₂ Cl ₂	diclorometano
DIEA	diisopropiletilamina
DMF	dimetilformamida
EDC	clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etil-carbodiimida
EtOH	etanol
h.	hora u horas
HATU	hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HCl	ácido clorhídrico
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
MeOH	metanol
min.	minuto o minutos
NaH	hidruro sódico
NaOH	hidróxido sódico
NBS	N-bromosuccinimida
Pd(Ph ₃) ₄	tetraquis trifenilfosfina paladio
ta.	temperatura ambiente
t-butilo	butilo terciario
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

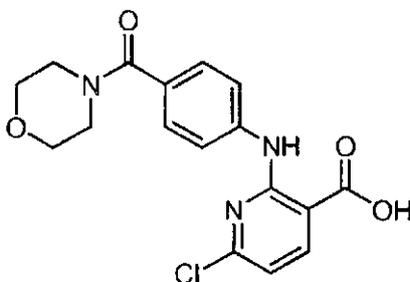
55

Ejemplo 1

1-(5-Carbamoil-6-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)piridin-2-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-*terc*-butilo



A. Ácido 6-cloro-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotínico



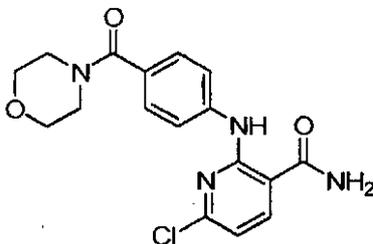
5

A una suspensión de (4-aminofenil)(morfolino)metanona (9,02 g, 43,8 mmol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (66,7 ml, 66,7 mmol, solución 1 M en THF) durante 15 min a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a -78 °C. A la solución de color pardo resultante se le añadió gota a gota una solución de ácido 2,6-dicloronicotínico (4 g, 20,83 mmol) en THF (12 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se retiró del baño de hielo seco y se agitó durante una noche a ta. Los sólidos oscuros resultantes se lavaron con una pequeña cantidad de THF para retirar (4-aminofenil)(morfolino)metanona de la superficie, seguido de la adición de agua y 18 ml de HCl 6 N (pH de 2). Los sólidos se filtraron, la torta de filtro de color rosa resultante se lavó con agua (~1 l) hasta que la torta de filtro fue un polvo de color blanco y el filtrado fue incoloro. La torta de filtro se transfirió a un matraz con MeOH y CH₂Cl₂, y se secó en un evaporador rotatorio MeOH para dar 6,60 g de ácido 6-cloro-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotínico en forma de un sólido de color blanco. CLEM: (M+H)⁺ = 362,02, 364,03 (patrón Cl).

10

15

B. 6-Cloro-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida

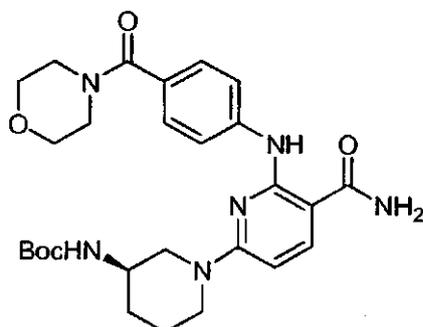


20

25

A una solución de ácido 6-cloro-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotínico (6,60 g, 18,24 mmol), NH₄OH (40,1 ml, 20,07 mmol), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3,54 g, 27,4 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió HATU (13,87 g, 36,5 mmol) a ta. La solución se volvió turbia pero con el tiempo se volvió transparente según se añadía HATU. La reacción se completó después de 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con LiCl al 10% y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con LiCl al 10%, dos veces con agua, y después se concentraron. El sólido de color amarillo claro se trituroó con CH₂Cl₂ para dar 3,8 g. Una segunda trituroación dio 1,95 g y una tercera trituroación dio 462 mg. Se obtuvo un total de 6,2 g de 6-cloro-2-(4-(morfolin-4-carbonil) fenilamino)nicotinamida. CLEM: (M+H)⁺ = 361,03, 362,95 (patrón de Cl).

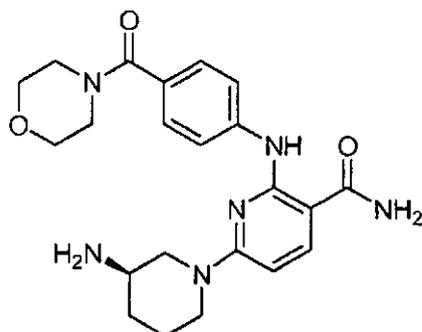
C. 1-(5-Carbamoil-6-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)piridin-2-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-*terc*-butilo



Una solución de piperidin-3-ilcarbamato de (R)-*terc*-butilo (416 mg, 2,079 mmol),
 5 6-cloro-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida (500 mg, 1,386 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,484 ml,
 2,77 mmol) en N-metil-2-pirrolidinona (3 ml) se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó
 con agua. El precipitado de color gris se filtró y el sólido se purificó por cromatografía (ISCO, NH₄OH al
 5%/MeOH/CH₂Cl₂, 40 g + 12 g columnas de gel de sílice apiladas) para dar 485 mg de
 1-(5-carbamoil-6-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)piridin-2-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-*terc*-butilo en forma de
 un sólido de color amarillo. CLEM: (M+H)⁺ = 525,20. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,19 (1H, s), 7,70 (2 H, d, J =
 10 8,81 Hz), 7,51 (1 H, d, J = 8,81 Hz), 7,39 (2 H, d, J = 8,56 Hz), 6,14 (1 H, d, J = 9,06 Hz), 5,50 (2 H, s), 4,59-4,67 (1 H,
 m), 3,93-4,02 (1 H, m), 3,83-3,92 (1 H, m), 3,70 (8 H, s a), 3,39-3,51 (1 H, m), 3,25-3,37 (1 H, m), 1,92-2,04 (1 H, m),
 1,72-1,84 (1 H, m), 1,45 (9 H, s).

Ejemplo 2

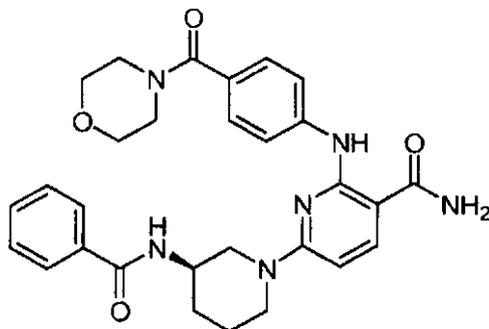
(R)-6-(3-Aminopiperidin-1-il)-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida



Una solución de 1-(5-carbamoil-6-(4-(morfolin-4-carbonil) fenilamino)piridin-2-il)piperidin-3-ilcarbamato de
 (R)-*terc*-butilo (1,7 g) en CH₂Cl₂ (3 ml) se trató con 3 ml de TFA y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se
 concentró, se basificó con NaOH 1 N y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. La fase orgánica resultante se concentró para
 obtener 1,367 g de (R)-6-(3-aminopiperidin-1-il)-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida en forma de un
 sólido de color amarillo pálido. CLEM: (M+H)⁺ = 425,08. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,21 (1 H, s), 7,71 (2 H, d,
 20 J = 8,56 Hz), 7,52 (1 H, d, J = 8,81 Hz), 7,38 (2 H, d, J = 8,56 Hz), 6,06 (1 H, d, J = 8,80 Hz), 5,62 (2 H, s), 4,19 (1 H, d,
 J = 9,57 Hz), 4,06-4,14 (1 H, m, J = 13,35 Hz), 3,59-3,79 (8 H, m), 3,03-3,13 (1 H, m), 2,78-2,92 (2 H, m), 1,95-2,06 (1
 H, m), 1,73-1,86 (1 H, m), 1,51-1,64 (1 H, m), 1,30-1,46 (1 H, m).

Ejemplo 3

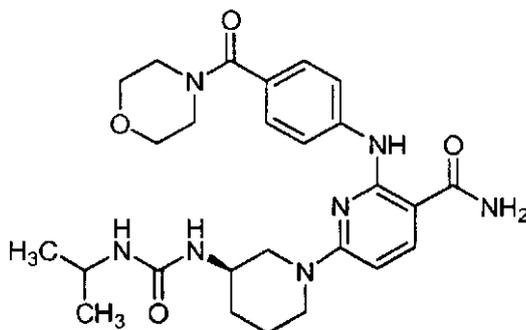
(R)-6-(3-Benzamidopiperidin-1-il)-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida



5 A una solución de (R)-6-(3-aminopiperidin-1-il)-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida (27,5 mg, 0,065 mmol) y Et₃N (0,014 ml, 0,097 mmol) en THF (2 ml) se le añadió cloruro de benzoílo (10,93 mg, 0,078 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min, se inactivó con NaHCO₃ sat., se extrajo dos veces con CH₂Cl₂, se separó y se concentró. El residuo se purificó por ISCO (acetato de etilo al 100%, columna de 12 g) para obtener 24 mg de (R)-6-(3-benzamidopiperidin-1-il)-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida en forma de un sólido de color blanco. CLEM: (M+H)⁺ = 529,38. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,22 (1 H, s), 7,66 (2 H, d, J = 8,56 Hz), 7,59-7,64 (2 H, m), 7,53 (1 H, d, J = 9,06 Hz), 7,42-7,49 (1 H, m), 7,37 (1 H, d, J = 7,81 Hz), 7,31 (1 H, d, J = 8,56 Hz), 6,55 (1 H, d, J = 6,80 Hz), 6,11-6,18 (1 H, m), 5,60 (2 H, s), 4,17-4,28 (1 H, m), 3,86-3,94 (1 H, m), 3,53-3,83 (11 H, m), 1,96-2,06 (1 H, m), 1,88-1,95 (1 H, m), 1,74-1,85 (1 H, m), 1,67-1,73 (1 H, m).

Ejemplo 4

(R)-6-(3-(3-Isopropilureido)piperidin-1-il)-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida

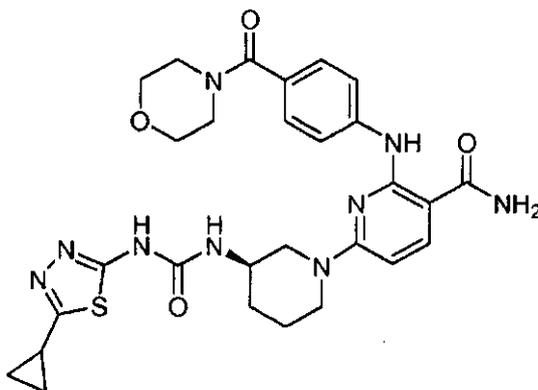


15 A una solución de (R)-6-(3-aminopiperidin-1-il)-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida (35 mg, 0,082 mmol) en THF (2 ml) se le añadió 2-isocianatopropano (14,03 mg, 0,165 mmol) y se agitó a ta durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ sat., se separó y se concentró. El residuo se purificó (ISCO, NH₄OH al 5%/MeOH/CH₂Cl₂, columna de 40 g gel de sílice) para obtener 30,2 mg de (R)-6-(3-(3-isopropilureido)piperidin-1-il)-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM: (M+H)⁺ = 510,34. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,20 (1 H, s), 7,68 (2 H, d, J = 8,56 Hz), 7,48 (1 H, d, J = 8,81 Hz), 7,37 (2 H, d, J = 8,56 Hz), 6,08 (1 H, d, J = 8,81 Hz), 5,61 (2 H, s), 4,58 (1 H, d, J = 7,05 Hz), 4,37 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 3,58-3,93 (12 H, m), 3,31-3,43 (1 H, m), 3,20 (1 H, dd, J = 12,97, 7,68 Hz), 1,85-1,98 (1 H, m), 1,66-1,76 (1 H, m), 1,46-1,60 (2 H, m), 1,11 (6 H, d, J = 6,55 Hz).

25

Ejemplo 5

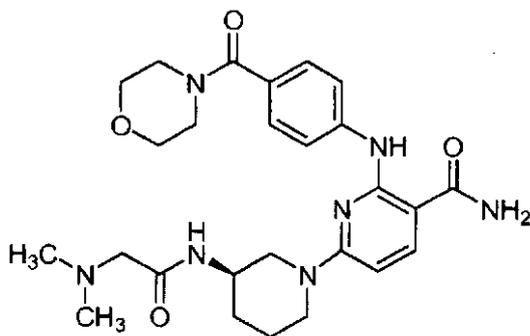
(R)-6-(3-(3-(5-Ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)ureido)piperidin-1-il)-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida



Una suspensión de (R)-6-(3-aminopiperidin-1-il)-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida (40 mg, 0,094 mmol), 5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-ilcarbamato de fenilo (29,5 mg, 0,113 mmol) y Et₃N (0,016 ml, 0,113 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se neutralizaron con NaHCO₃ saturado, se extrajeron con CH₂Cl₂, se separaron y se concentraron para dar 28 mg de (R)-6-(3-(3-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)ureido)piperidin-1-il)-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida en forma de un sólido de color rosa pálido. CLEM: (M+H)⁺ = 592,18. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-MEZCLA) δ ppm 11,09 (1 H, s), 7,59 (2 H, d, J = 8,79 Hz), 7,55 (1 H, d, J = 9,23 Hz), 7,24-7,28 (2 H, m), 6,04 (1 H, d, J = 8,79 Hz), 3,93 (1 H, dd, J = 13,18, 3,08 Hz), 3,73-3,86 (2 H, m), 3,53 (7 H, d, J = 6,15 Hz), 3,31-3,41 (1 H, m), 3,22-3,31 (2 H, m), 2,11-2,21 (1 H, m), 1,90-2,00 (1 H, m), 1,67-1,79 (1 H, m), 1,51-1,65 (2 H, m), 1,03-1,12 (2 H, m), 0,89-0,96 (2 H, m).

Ejemplo 6

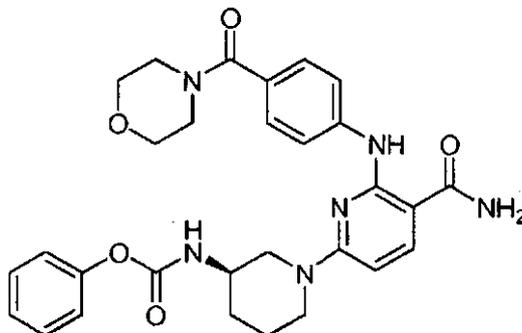
(R)-6-(3-(2-(Dimetilamino)acetamido)piperidin-1-il)-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida



Una solución de (R)-6-(3-aminopiperidin-1-il)-2-(4-(morfolin-4-carbonil) fenilamino)nicotinamida (40 mg, 0,094 mmol), ácido 2-(dimetilamino)acético (19,43 mg, 0,188 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,033 ml, 0,188 mmol) y HATU (71,7 mg, 0,188 mmol) en DMF se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ sat., se separó y se concentró. El residuo se purificó (ISCO, NH₄OH al 5%/MeOH/CH₂Cl₂, columna de 40 g gel de sílice) para obtener 20 mg de (R)-6-(3-(2-(dimetilamino)acetamido)piperidin-1-il)-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM: (M+H)⁺ = 510,40. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,21 (1 H, s), 7,69 (2 H, d, J = 8,56 Hz), 7,53 (1 H, d, J = 9,06 Hz), 7,37 (2 H, d, J = 8,56 Hz), 7,30 (1 H, d, J = 7,81 Hz), 6,12 (1 H, d, J = 8,81 Hz), 5,60 (1 H, s), 3,96 (1 H, dd, J = 13,22, 3,15 Hz), 3,78-3,88 (1 H, m), 3,60-3,78 (8 H, m), 3,41-3,56 (2 H, m), 2,92 (2 H, s), 2,22 (6 H, s), 1,65-2,03 (4 H, m).

Ejemplo 7

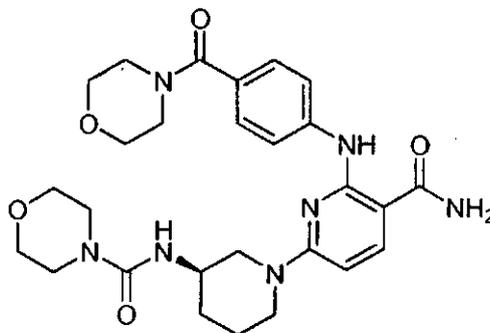
1-(5-Carbamoil-6-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)piridin-2-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-fenilo



5 A una suspensión de (R)-6-(3-aminopiperidin-1-il)-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida (140 mg, 0,330 mmol) y Et₃N (0,069 ml, 0,495 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadió carbonocloridato de fenilo (51,6 mg, 0,330 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ sat., se extrajo con CH₂Cl₂, se separó y se concentró. El residuo se purificó (ISCO, acetato de etilo al 100%, columna de gel de sílice de 12 g) para obtener 93 mg de 1-(5-carbamoil-6-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)piridin-2-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-fenilo en forma de un sólido de color blanco. CLEM: (M+H)⁺ = 545,31. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,20 (1 H, s), 7,69 (2 H, d, J = 8,79 Hz), 7,50 (1 H, d, J = 8,79 Hz), 7,31-7,39 (4 H, m, J = 7,91, 7,91 Hz), 7,19 (1 H, t, J = 7,47 Hz), 7,08 (2 H, d, J = 7,47 Hz), 6,10 (1 H, d, J = 8,79 Hz), 5,64 (1 H, s), 5,35 (1 H, d, J = 7,47 Hz), 5,30 (1 H, s), 4,03 (1 H, dd, J = 12,96, 2,86 Hz), 3,78-3,91 (1 H, m), 3,64 (7 H, s), 3,38-3,53 (2 H, m), 1,98-2,12 (1 H, m), 1,76-1,87 (1 H, m), 1,63-1,76 (1 H, m), 1,19-1,34 (1 H, m).

Ejemplo 8

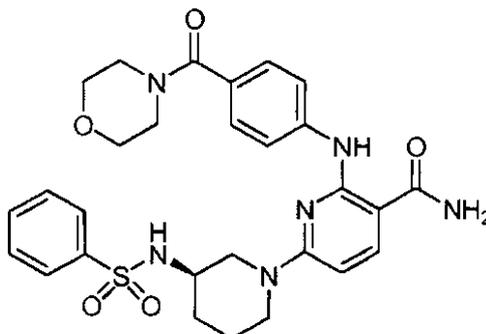
15 (R)-N-(1-(5-Carbamoil-6-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)piridin-2-il)piperidin-3-il)morfolin-4-carboxamida



20 Una solución de 1-(5-carbamoil-6-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)piridin-2-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-fenilo (30 mg, 0,055 mmol), morfolina (7,20 mg, 0,083 mmol) y Et₃N (0,012 ml, 0,083 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ sat. y agua y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. y se recogieron las fracciones que contenían el producto, se neutralizaron con NaHCO₃ saturado, se extrajeron con CH₂Cl₂, se separaron y se concentraron para obtener 13,5 mg de (R)-N-(1-(5-carbamoil-6-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)piridin-2-il)piperidin-3-il)morfolin-4-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo claro en forma de la base libre. CLEM: (M+H)⁺ = 538,26. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,25 (1 H, s), 7,69 (2 H, d, J = 8,35 Hz), 7,53 (1 H, d, J = 8,79 Hz), 7,38 (2 H, d, J = 8,35 Hz), 6,15 (1 H, d, J = 9,23 Hz), 5,58 (1 H, s), 4,76 (1 H, d, J = 6,15 Hz), 3,88-3,97 (1 H, m), 3,79-3,85 (1 H, m), 3,50-3,78 (15 H, m), 3,14-3,29 (4 H, m), 1,88-1,97 (1 H, m), 1,70-1,81 (2 H, m), 1,61-1,69 (1 H, m).

Ejemplo 9

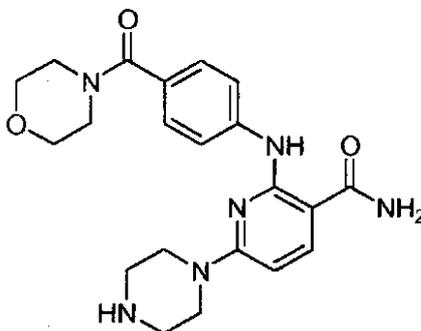
(R)-2-(4-(Morfolin-4-carbonil)fenilamino)-6-(3-(fenilsulfonamido)piperidin-1-il)nicotinamida



- 5 A una solución de (R)-6-(3-aminopiperidin-1-il)-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida (30 mg, 0,071 mmol) y Et₃N (0,049 ml, 0,353 mmol) en THF (2 ml) se le añadió cloruro de bencenosulfonilo (18,72 mg, 0,106 mmol). La solución se agitó a ta durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ sat., se separaron y se concentraron. El residuo se purificó (ISCO, NH₄OH al 5%/MeOH/CH₂Cl₂, columna de 40 g gel de sílice) para obtener 30 mg de (R)-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)-6-(3-(fenilsulfonamido)piperidin-1-il)nicotinamida en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM: (M+H)⁺ = 465,40. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,13 (1 H, s), 7,84-7,90 (2 H, m), 7,58-7,63 (2 H, m), 7,54-7,57 (1 H, m), 7,44-7,52 (3 H, m), 7,33 (2 H, d, J = 8,56 Hz), 5,99 (1 H, d, J = 8,81 Hz), 5,71-5,87 (2 H, m), 3,85 (1 H, d, J = 10,83 Hz), 3,38-3,79 (12 H, m), 1,67-1,79 (2 H, m), 1,44-1,57 (2 H, m).

Ejemplo 10

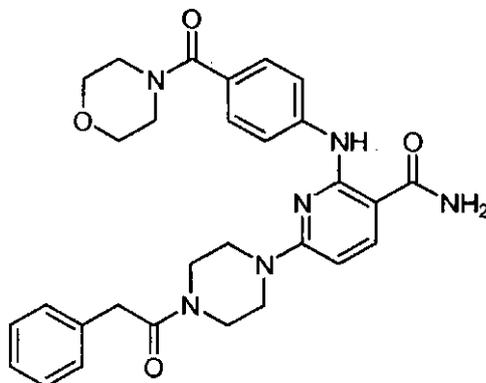
2-(4-(Morfolin-4-carbonil)fenilamino)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida



- 15 Una solución de 6-cloro-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida (100 mg, 0,277 mmol) y piperazina (477 mg, 5,54 mmol) en NMP (2 ml) se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ sat., se separó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía MPLC (ISCO, NH₄OH al 8%/MeOH/CH₂Cl₂, columna de 40 g gel de sílice) para dar 72 mg de 2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida en forma de un sólido de color blanco. CLEM: (M+H)⁺ = 411,35. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,20 (1 H, s), 7,70 (2 H, d, J = 8,56 Hz), 7,54 (1 H, d, J = 9,06 Hz), 7,38 (2 H, d, J = 8,56 Hz), 6,04 (1 H, d, J = 8,81 Hz), 5,58 (2 H, s), 3,58-3,78 (12 H, m), 2,92-3,01 (4 H, m).

Ejemplo 11

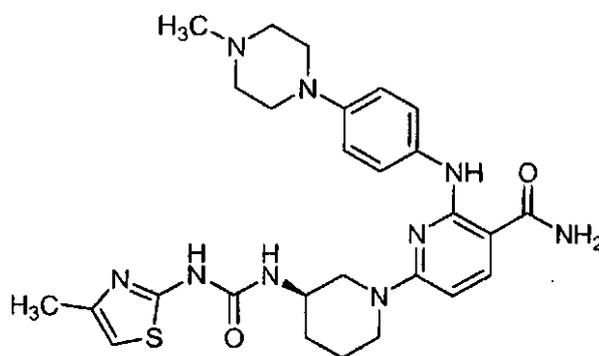
2-(4-(Morfolin-4-carbonil)fenilamino)-6-(4-(2-fenilacetil)piperazin-1-il)nicotinamida



5 A una suspensión de 2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida (28 mg, 0,068 mmol) y Et₃N (0,019 ml, 0,136 mmol) en THF (2 ml) y CH₂Cl₂ (2,000 ml) se le añadió cloruro de 2-fenilacetilo (10,55 mg, 0,068 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min, se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ sat., se separó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se basificaron con NaOH 1 N, se extrajeron con CH₂Cl₂, se separaron y se concentraron para dar 14 mg de
 10 2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)-6-(4-(2-fenilacetil)piperazin-1-il)nicotinamida en forma de un sólido de color blanco. CLEM: (M+H)⁺ = 529,40. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,17 (1 H, s), 7,63 (2 H, d, J = 8,56 Hz), 7,55 (1 H, d, J = 8,81 Hz), 7,35-7,40 (2 H, m), 7,31-7,35 (2 H, m), 7,23-7,31 (3 H, m), 5,99 (1 H, d, J = 8,81 Hz), 5,59 (2 H, s), 3,50-3,81 (18 H, m).

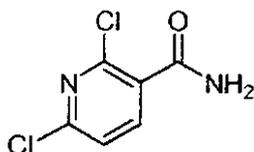
Ejemplo 12

(R)-2-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilamino)-6-(3-(3-(4-metiltiazol-2-il)ureido)piperidin-1-il)nicotinamida



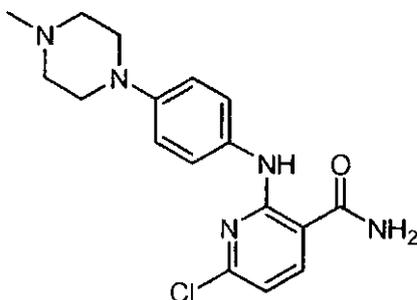
15

A. 2,6-Dicloronicotinamida



20 Una suspensión de ácido 2,6-dicloronicotínico (5 g, 26,0 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se trató con dicloruro de oxalilo (3,97 g, 31,3 mmol) y unas pocas gotas de DMF y se agitó a ta. Se observó la generación de burbujas y la mezcla de reacción se volvió gradualmente transparente. La solución transparente resultante se concentró en un evaporador rotatorio para retirar trazas de cloruro de oxalilo, se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml), se trató con NH₄OH acuoso (3,47 ml, 52,1 mmol) añadido gota a gota, y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con CH₂Cl₂ (el precipitado de color blanco no se disolvió por completo), se lavó con NaHCO₃ sat., y se concentró para obtener 2,97 g de
 25 2,6-dicloronicotinamida en forma de un sólido de color blanco. CLEM: (M+H)⁺ = 190,96 (100%) 192,93 (70%) 194,93 (20%).

B. 6-Cloro-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)nicotinamida

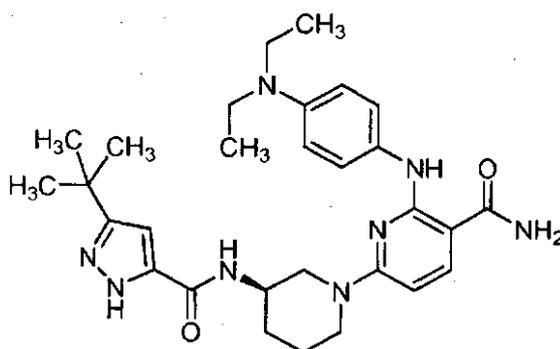


Una solución de 2,6-dicloronicotinamida (100 mg, 0,524 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (300 mg, 1,571 mmol) en THF (5 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio (3,14 ml, 3,14 mmol) en THF. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y después a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía MPLC (ISCO, NH₄OH al 5%/MeOH/CH₂Cl₂, columna de 40 g gel de sílice) para dar 131 mg de 6-cloro-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)nicotinamida en forma de un sólido de color amarillo. CLEM: (M+H)⁺ = 346,09, 348,05 (patrón de Cl). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-MEZCLA) δ ppm 10,56 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, J = 7,91 Hz), 7,56 (2 H, d, J = 8,79 Hz), 6,93 (2 H, d, J = 9,23 Hz), 6,61 (1 H, d, J = 7,91 Hz), 5,76 (2 H, s a), 3,16-3,21 (4 H, m), 2,57-2,62 (4 H, m), 2,36 (3 H, s).

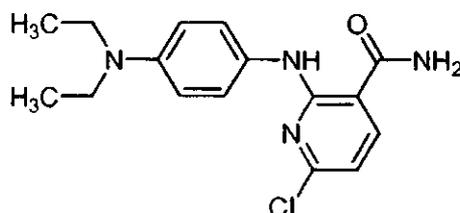
C. (R)-2-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilamino)-6-(3-(3-(4-metiliazol-2-il)ureido)piperidin-1-il)nicotinamida

Una mezcla de 6-cloro-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)nicotinamida (60 mg, 0,173 mmol), clorhidrato de (R)-1-(4-metiliazol-2-il)-3-(piperidin-3-il)urea (96 mg, 0,347 mmol) y DIEA (0,182 ml, 1,041 mmol) en N-metil-2-pirrolidiona (2 ml) se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua, dando como resultado la formación de un precipitado de color pardo claro. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía MPLC (ISCO, NH₄OH al 7%/MeOH/CH₂Cl₂, columna de 40 g gel de sílice) para dar 22 mg de (R)-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-6-(3-(3-(4-metiliazol-2-il)ureido)piperidin-1-il)nicotinamida en forma de un sólido de color amarillo. CLEM: (M+H)⁺ = 550,08; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,62 (1 H, s), 7,47 (2 H, d, J = 9,23 Hz), 7,33 (1 H, d, J = 8,79 Hz), 6,85 (2 H, d, J = 9,23 Hz), 6,28 (1 H, s), 5,91 (1 H, d, J = 8,79 Hz), 5,69 (2 H, s a), 4,00 (1 H, d, J = 7,47 Hz), 3,65-3,79 (2 H, m), 3,55-3,64 (1 H, m), 3,40-3,50 (1 H, m), 3,07-3,14 (4 H, m), 2,52-2,58 (4 H, m), 2,33 (3 H, s), 2,19 (3 H, s), 1,87-1,98 (1 H, m), 1,55-1,82 (3 H, m).

Ejemplo 13

(R)-6-(3-(3-*terc*-Butil-1H-pirazol-5-carboxamido)piperidin-1-il)-2-(4-(dietilamino)fenilamino)nicotinamida

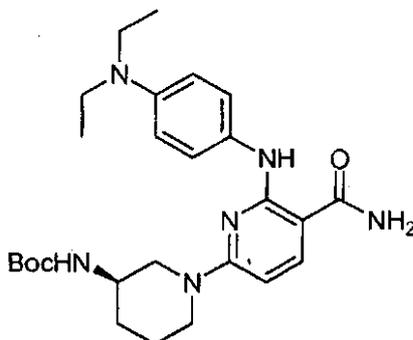
A. 6-Cloro-2-(4-(dietilamino)fenilamino)nicotinamida



A una mezcla de 2,6-dicloronicotinamida (1 g, 5,24 mmol) y N¹,N¹-dietilbenceno-1,4-diamina (2,150 g, 13,09 mmol) en THF (50 ml) se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (26,2 ml, 26,2 mmol) al principio gota a gota y después en porciones a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se concentraron. El residuo se purificó por MPLC (ISCO, hexano/acetato de etilo, columna de gel de sílice de 120 g) para dar 6-cloro-2-(4-(dietilamino)fenilamino)nicotinamida. CLEM: (M+H)⁺ = 319,10. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,44 (1 H, s), 7,56 (1 H, d, J = 7,91 Hz), 7,47 (2 H, d, J = 9,23 Hz), 6,69 (2 H, d, J = 9,23 Hz), 6,55 (1 H, d, J = 7,91 Hz), 5,73 (2 H, s a), 3,33 (4 H, c, J = 7,03 Hz), 1,15 (6 H, t, J = 7,03 Hz).

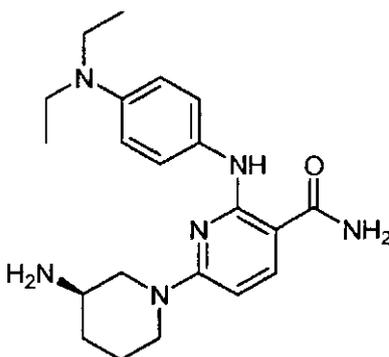
- 10 El producto, que estaba contaminado con N¹,N¹-dietilbenceno-1,4-diamina, se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

B. 1-(5-carbamoil-6-(4-(dietilamino)fenilamino)piridin-2-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-*terc*-butilo



- 15 Una mezcla de 6-cloro-2-(4-(dietilamino)fenilamino)nicotinamida (1,669 g, 5,24 mmol), piperidin-3-ilcarbamato de (R)-*terc*-butilo (1,573 g, 7,85 mmol) y DIEA (1,829 ml, 10,47 mmol) en N-metil-2-pirrolidiona (10 ml) se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ sat., agua y se concentró. El residuo resultante se purificó por MPLC (ISCO, hexano/acetato de etilo, columna de gel de sílice de 80 g) para dar 1,41 g 1-(5-carbamoil-6-(4-(dietilamino)fenilamino)piridin-2-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-*terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo. CLEM: (M+H)⁺ = 483,3.

- 20 C. (R)-6-(3-Aminopiperidin-1-il)-2-(4-(dietilamino)fenilamino)nicotinamida



- 25 Una solución de 1-(5-carbamoil-6-(4-(dietilamino)fenilamino)piridin-2-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-*terc*-butilo (1,41 g, 2,92 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se trató con TFA (4 ml) y se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con NaOH 1 N y se concentró para dar 1,07 g de (R)-6-(3-aminopiperidin-1-il)-2-(4-(dietilamino)fenilamino)nicotinamida en forma de un sólido de color amarillo. CLEM: (M+H)⁺ = 383,25.

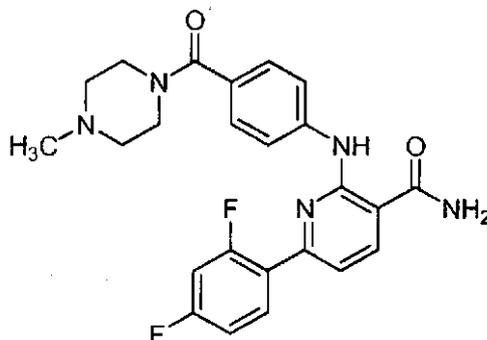
D. (R)-6-(3-(3-*terc*-Butil-1H-pirazol-5-carboxamido)piperidin-1-il)-2-(4-(dietilamino)fenilamino)nicotinamida

- 30 Una solución de (R)-6-(3-aminopiperidin-1-il)-2-(4-(dietilamino)fenilamino)nicotinamida (40 mg, 0,105 mmol), ácido 3-*terc*-butil-1H-pirazol-5-carboxílico (21,11 mg, 0,125 mmol), EDC (30,1 mg, 0,157 mmol), HOBT (24,02 mg, 0,157 mmol) y Et₃N (0,022 ml, 0,157 mmol) en THF (1 ml) se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ sat., y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se basificaron con Na₂CO₃ sat., se separaron y se concentraron para dar 33 mg de (R)-6-(3-(3-*terc*-butil-1H-pirazol-5-carboxamido) piperidin-1-il)-2-(4-(dietilamino)fenilamino)nicotinamida en forma de

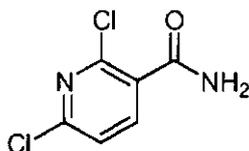
un sólido de color amarillo. CLEM: (M+H)⁺ = 533,30. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,96 (1 H, s a), 10,52 (1 H, s), 7,44 (1 H, d, J = 8,79 Hz), 7,36 (2 H, d, J = 8,79 Hz), 7,06 (1 H, s a), 6,59 (2 H, d, J = 9,23 Hz), 6,00 (1 H, d, J = 8,79 Hz), 5,75 (1 H, s a), 4,16-4,27 (1 H, m), 3,82 (1 H, s a), 3,58-3,72 (3 H, m), 3,27 (4 H, c, J = 7,18 Hz), 1,86-1,96 (2 H, m), 1,78 (1 H, d, J = 5,71 Hz), 1,62-1,70 (1 H, m), 1,60 (2 H, s), 1,33 (9 H, s), 1,10 (6 H, t, J = 7,03 Hz).

5 Ejemplo 14

6-(2,4-Difluorofenil)-2-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenilamino)nicotinamida

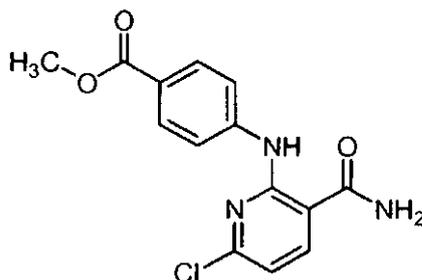


A. 2,6-Dicloronicotinamida



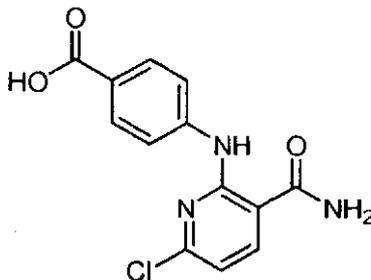
- 10 A una suspensión de ácido 2,6-dicloronicotínico (10 g, 52,1 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (5,02 ml, 57,3 mmol) y 3 gotas de DMF y se agitó a ta durante 2 h. La suspensión se volvió gradualmente transparente. La solución transparente resultante se concentró para dar el cloruro de ácido en forma de un sólido de color amarillo. El cloruro de ácido se disolvió en CH₂Cl₂, se trató con NH₄OH acuoso (5,64 ml, 260 mmol) y se agitó a ta durante 0,5 h.
- 15 La mezcla de reacción se lavó con agua dos veces y se concentraron para dar 6,5 g de 2,6-dicloronicotinamida en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM: (M+H)⁺ = 191,06, 193,03 (patrón de Cl).

B. 4-(3-Carbamoil-6-cloropiridin-2-ilamino)benzoato de metilo



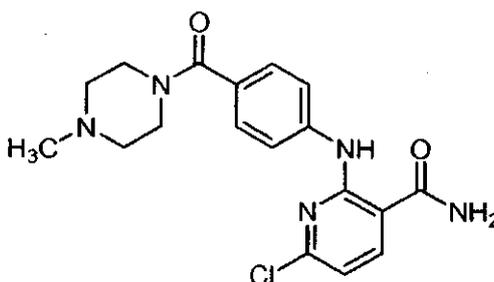
- 20 A una solución de 2,6-dicloronicotinamida (1 g, 5,24 mmol) y 4-aminobenzoato de metilo (0,950 g, 6,28 mmol) en THF (30 ml) se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (18,32 ml, 18,32 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. EL baño de hielo seco se retiró y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado de color amarillo resultante se filtró para dar 1,7 g de 4-(3-carbamoil-6-cloropiridin-2-ilamino)benzoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo.

C. Ácido 4-(3-carbamoil-6-cloropiridin-2-ilamino)benzoico



5 Se disolvió 4-(3-carbamoil-6-cloropiridin-2-ilamino)benzoato de metilo en 20 ml de MeOH, se trató con 10 ml de NaOH al 30% y se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N y el sólido resultante se filtró y se secó al aire para dar 1,43 g de ácido 4-(3-carbamoil-6-cloropiridin-2-ilamino)benzoico en forma de un sólido de color amarillo. CLEM: (M+H)⁺ = 292,06, 294,00 (patrón de Cl).

D. 6-Cloro-2-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenilamino)nicotinamida



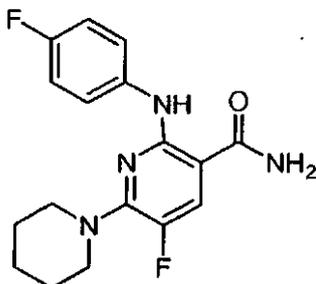
10 Una suspensión de ácido 4-(3-carbamoil-6-cloropiridin-2-ilamino)benzoico (700 mg, 2,400 mmol), 1-metilpiperazina (288 mg, 2,88 mmol), HOBT (441 mg, 2,88 mmol) y EDC (552 mg, 2,88 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado resultante se filtró y se purificó por cromatografía MPLC (ISCO, sólido cargado en CELITE®, NH₄OH al 10%/MeOH/CH₂Cl₂, columna de 40 g gel de sílice) para dar 175 mg de 6-cloro-2-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenilamino)nicotinamida. CLEM: (M+H)⁺ = 374,05, 376,07 (patrón de Cl);
 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,74 (1 H, s), 7,64 (3 H, dd, J = 8,13, 5,49 Hz), 7,21 (2 H, d, J = 8,79 Hz), 6,67 (1 H, d, J = 7,91 Hz), 3,38-3,97 (4 H, m), 2,34-2,59 (4 H, m), 2,33 (3 H, s), 1,70 (2 H, s).

E. 6-(2,4-difluorofenil)-2-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenilamino)nicotinamida

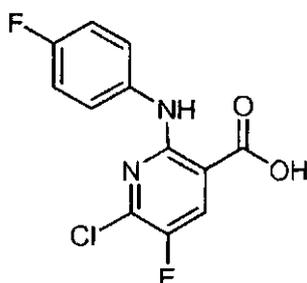
20 Una mezcla de 6-cloro-2-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenilamino)nicotinamida (40 mg, 0,107 mmol), ácido 2,4-difluorofenilborónico (16,90 mg, 0,107 mmol), K₂CO₃ (29,6 mg, 0,214 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (12,36 mg, 10,70 μmol) en THF (2 ml) en un vial para microondas, se desgasificó pasando brevemente nitrógeno a su través. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ sat., agua y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se basificaron con NaOH 1 N, se extrajeron con CH₂Cl₂, se lavaron con agua, se concentraron para dar 17 mg de 6-(2,4-difluorofenil)-2-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenilamino)nicotinamida en forma de un sólido de color amarillo. CLEM: (M+H)⁺ = 452,08. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,80 (1 H, s), 8,08,(1 H, td, J = 8,79, 6,59 Hz),
 25 7,79-7,83 (1 H, m), 7,77 (2 H, d, J = 8,35 Hz), 7,35 (2 H, d, J = 8,79 Hz), 7,23-7,27 (1 H, m), 6,98-7,06 (1 H, m), 6,93 (1 H, ddd, J = 11,42, 8,79, 2,64 Hz), 3,67 (4 H, s a), 2,36-2,61 (4 H, m), 2,33 (3 H, s).

Ejemplo 15

5-Fluoro-2-(4-fluorofenilamino)-6-(piperidin-1-il)nicotinamida



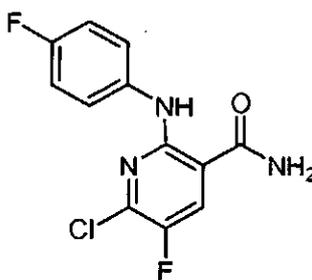
A. Ácido 6-cloro-5-fluoro-2-(4-fluorofenilamino)nicotínico



5

Una solución de ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (500 mg, 2,381 mmol) y 4-fluoroanilina (265 mg, 2,381 mmol) en THF (30 ml) se trató lentamente con bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M en THF (7,14 ml, 7,14 mmol) y se agitó a ta. El disolvente se retiró sobre el evaporador rotatorio. El residuo se acidificó con HCl 1 N, se extrajo en acetato de etilo y se concentró para dar un sólido de color oscuro. CLEM: (M+H)⁺ = 285,12.

10 B. 6-Cloro-5-fluoro-2-(4-fluorofenilamino)nicotinamida



15

20

Una suspensión de ácido 6-cloro-5-fluoro-2-(4-fluorofenilamino)nicotínico en bruto (687 mg, 2,414 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se trató con exceso de cloruro de oxalilo (0,423 ml, 4,83 mmol) y se agitó a ta. Después, se añadieron tras gotas de DMF y la mezcla de reacción comenzó a burbujear. La mezcla de reacción se agitó a ta. La mezcla de reacción se volvió gradualmente una solución transparente. Después de 1 h, el disolvente se retiró en un evaporador rotatorio para dar el cloruro de ácido en forma de un sólido de color amarillo oscuro. El cloruro de ácido se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml), se trató con hidróxido de amonio acuoso (1 ml, 14,80 mmol) y se agitó a ta durante varios minutos. La mezcla se concentró en un evaporador rotatorio y el sólido resultante se disolvió en mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH, se lavó con agua y se concentraron para dar 630 mg de un sólido de color pardo. CLEM: (M+H)⁺ = 284,11, 286,12 (patrón de Cl). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,46 (1 H, s a), 7,51-7,66 (3 H, m), 7,03 (2 H, t, J = 8,79 Hz), 5,84 (2 H, s a).

C. 5-Fluoro-2-(4-fluorofenilamino)-6-(piperidin-1-il)nicotinamida

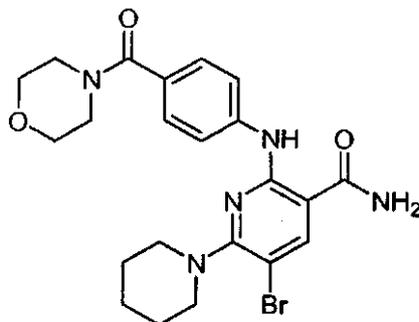
25

Una solución de 6-cloro-5-fluoro-2-(4-fluorofenilamino)nicotinamida (50 mg, 0,176 mmol) y piperidina (1 ml, 10,12 mmol) se cerró herméticamente en un vial para microondas pequeño y se calentó en un bloque calefactor a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con bicarbonato y agua. La mezcla de reacción se concentró y el material en bruto de color oscuro se sometió a cromatografía (columna de gel de sílice de 40 g ISCO Companion y eluyendo con (gradiente de 90:9:1 de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH)/CH₂Cl₂ (20-100%)) para dar 50 mg de 5-fluoro-2-(4-fluorofenilamino)-6-(piperidin-1-il)nicotinamida en forma de un sólido de color pardo. CLEM: (M+H)⁺ =

333,21. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,68 (1 H, s), 7,52-7,57 (2 H, m), 7,22 (1 H, d, J = 14,06 Hz), 6,94-7,00 (2 H, m), 5,47 (2 H, s a), 3,64 (4 H, d, J = 6,15 Hz), 1,62-1,72 (6 H, m).

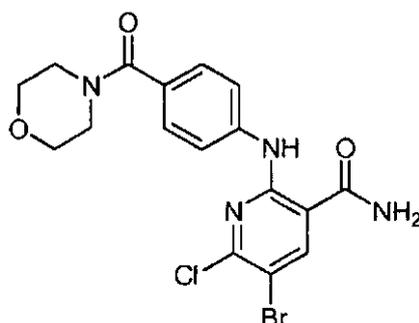
Ejemplo 16

5-Bromo-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)-6-(piperidin-1-il)nicotinamida



5

A. 5-Bromo-6-cloro-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida



10

Una suspensión de 6-cloro-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida (500 mg, 1,385 mmol) y NBS (250 mg, 1,4 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a durante una noche. La mezcla de reacción se trató con NaHSO₃ 1 M y se agitó a ta durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y el precipitado se filtró para dar un sólido. La fase orgánica del filtrado se separó y se concentró para dar una cantidad adicional de sólido. Los sólidos anteriores se combinaron y se trituraron con 250 ml de MeOH/CH₂Cl₂ (proporción ~1:1) para dar 235 mg de 5-bromo-6-cloro-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida en forma de un sólido de color gris. CLEM: (M+H)⁺ = 338,80, 440,83, 442,87 (patrón de Br, Cl). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₃-MEZCLA) δ ppm 8,38 (1 H, s), 7,77 (2 H, d, J = 8,35 Hz), 7,42 (2 H, d, J = 8,79 Hz), 3,69 (8 H, s a).

15

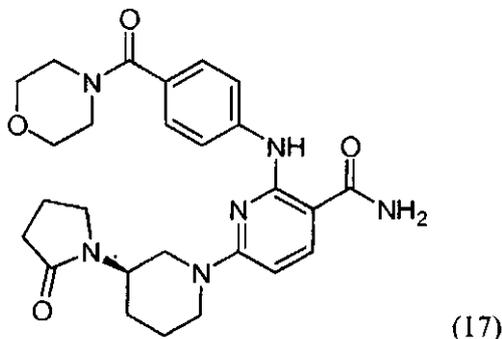
B. 5-Bromo-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)-6-(piperidin-1-il) nicotinamida

Una solución de 5-bromo-6-cloro-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida (200 mg, 0,454 mmol) en piperidina (1 ml) se agitó a ta durante 2 h y se calentó a 70 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua tres veces y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (ISCO, gradiente de hexano/acetato de etilo, columna de 40 g gel de sílice) para dar 210 mg de 5-bromo-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)-6-(piperidin-1-il) nicotinamida en forma de un sólido de color blanco. CLEM: (M+H)⁺ = 488,02, 489,96 (patrón de Br). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-MEZCLA) δ ppm 11,11 (1 H, s), 7,89 (1 H, s), 7,76 (2 H, d, J = 8,79 Hz), 7,38 (2 H, d, J = 8,79 Hz), 3,72 (8 H, s a), 3,46-3,52 (4 H, m), 1,73 (6 H, m).

20

Ejemplo 17

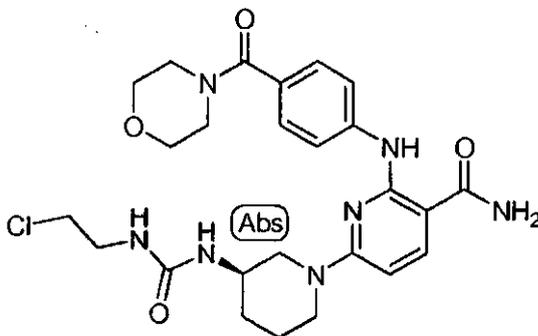
(R)-2-(4-(Morfolin-4-carbonil)fenilamino)-6-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)nicotinamida



Una solución de (R)-6-(3-aminopiperidin-1-il)-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida (80 mg) y 4-bromobutanoato de etilo (37 mg, 1 equiv.) en DMF (1 ml) se trató con Cs₂CO₃ (184 mg, 3 equiv.) y se calentó a 100 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, LiCl al 10% y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía MPLC (ISCO, NH₄OH al 7%/MeOH/CH₂Cl₂, columna de 40 g gel de sílice) para dar 26 mg de (R)-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)-6-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)nicotinamida en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM: (M+H)⁺ = 493,27. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,18 (1 H, s), 7,67 (2 H, d, J = 8,80 Hz), 7,53 (1 H, d, J = 8,80 Hz), 7,36 (2 H, d, J = 8,80 Hz), 6,06 (1 H, d, J = 8,80 Hz), 5,68 (2 H, s a), 4,20-4,45 (2 H, m), 3,98-4,19 (1 H, m), 3,71 (8 H, s a), 3,42-3,49 (1 H, m), 3,33-3,41 (1 H, m), 2,92-3,00 (1 H, m), 2,83-2,91 (1 H, m), 2,44 (2 H, t, J = 8,25 Hz), 2,05 (2 H, cd, J = 7,61, 7,42 Hz), 1,94 (1 H, dd, J = 11,82, 3,57 Hz), 1,81-1,89 (1 H, m), 1,59-1,80 (2 H, m).

Ejemplo 18

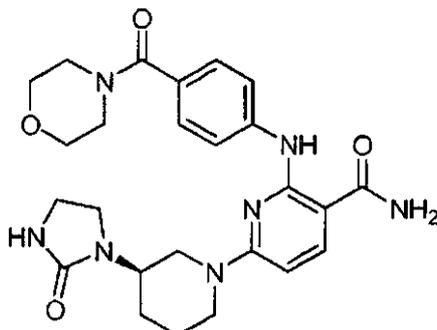
15 (R)-6-(3-(3-(2-Cloroetil)ureido)piperidin-1-il)-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida



A una solución de (R)-6-(3-aminopiperidin-1-il)-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida (80 mg, 0,188 mmol) y 1-cloro-2-isocianatoetano (24 mg, 0,226 mmol) en THF (1 ml) se le añadió DIEA (36 mg, 0,282 mmol) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo dos veces en CH₂Cl₂ y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y se concentraron para dar 92 mg de un sólido de color blanco en forma de un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía MPLC (ISCO, NH₄OH al 7%/MeOH/CH₂Cl₂, columna de 40 g gel de sílice) para dar 82 mg de (R)-6-(3-(3-(2-cloroetil)ureido)piperidin-1-il)-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida en forma de un sólido de color blanco. CLEM: (M+H)⁺ = 530,22, 532,20 (patrón de Cl). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,17 (1 H, s), 7,65 (2 H, d, J = 8,80 Hz), 7,42 (1 H, d, J = 9,35 Hz), 7,33 (2 H, d, J = 8,80 Hz), 5,94 (1 H, d, J = 8,80 Hz), 5,42 (1 H, t, J = 5,77 Hz), 5,15 (1 H, d, J = 7,15 Hz), 3,79-3,85 (1 H, m), 3,62-3,78 (10 H, m), 3,56-3,60 (2 H, m), 3,47-3,51 (2 H, m), 3,18 (1 H, s), 2,88-2,96 (1 H, m), 1,81-1,90 (1 H, m), 1,47-1,57 (1 H, m), 1,32-1,42 (1 H, m), 1,21-1,30 (1 H, m).

Ejemplo 19

(R)-2-(4-(Morfolin-4-carbonil)fenilamino)-6-(3-(2-oxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il)nicotinamida

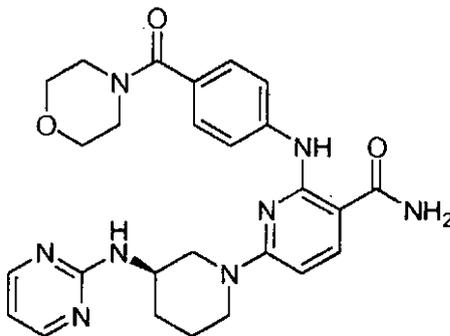


5 A una solución de (R)-6-(3-(3-(2-cloroetil)ureido)piperidin-1-il)-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino) nicotinamida (86 mg, 0,162 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (32,4 mg, 0,811 mmol) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo dos veces en CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con LiCl al 10% y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía MPLC (ISCO, NH₄OH al 6%/Me-OH/CH₂Cl₂, columna de 40 g gel de sílice) y se purificaron adicionalmente por HPLC. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se basificaron con NaOH 1 N y se extrajeron con dos veces CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se

10 concentraron para dar 13 mg de (R)-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)-6-(3-(2-oxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il)nicotinamida en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM: (M+H)⁺ = 494,23. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,17 (1 H, s), 7,66-7,71 (2 H, m), 7,52 (1 H, d, J = 8,79 Hz), 7,34-7,39 (2 H, m), 6,07 (1 H, d, J = 8,79 Hz), 5,62-5,84 (2 H, m), 4,54 (1 H, s), 4,26-4,38 (2 H, m), 3,76-3,88 (2 H, m), 3,57-3,75 (8 H, m), 3,43 (4 H, d, J = 4,39 Hz), 2,94-3,03 (1 H, m), 1,92-2,02 (1 H, m), 1,80-1,89 (1 H, m), 1,68 (2 H, m).

Ejemplo 20

(R)-2-(4-(Morfolin-4-carbonil)fenilamino)-6-(3-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il)nicotinamida

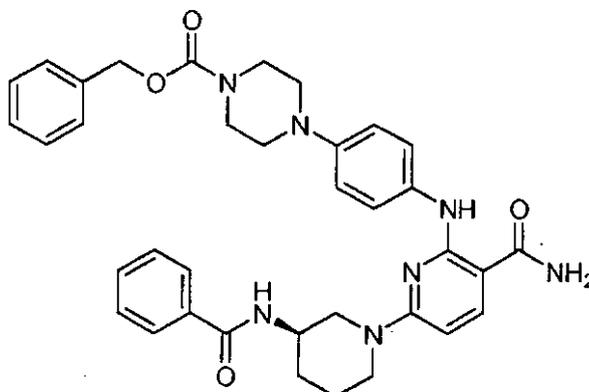


20 Una mezcla de (R)-6-(3-aminopiperidin-1-il)-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida (50 mg, 0,118 mmol), 2-bromopirimidina (22,47 mg, 0,141 mmol) y DIEA (0,041 ml, 0,236 mmol) en THF (1 ml) se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, LiCl al 10% y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. y se recogieron las fracciones que contenían el producto, se basificaron con NaOH 1 N, se extrajeron con CH₂Cl₂, se lavaron con agua y se concentraron para dar 18 mg de (R)-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)-6-(3-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il)nicotinamida en forma de un sólido de color amarillo claro.

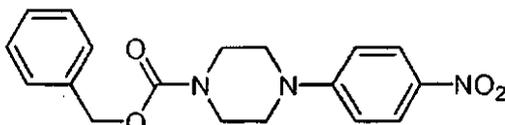
25 CLEM:(M+H)⁺ = 503,23. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,19 (1 H, s), 8,27 (2 H, d, J = 4,58 Hz), 7,68 (2 H, d, J = 8,71 Hz), 7,51 (1 H, d, J = 8,71 Hz), 7,27 (2 H, d, J = 8,71 Hz), 6,56 (1 H, t, J = 4,81 Hz), 6,12 (1 H, d, J = 9,16 Hz), 5,57 (2 H, s a), 5,26 (1 H, d, J = 7,79 Hz), 4,20 (1 H, dd, J = 12,83, 3,21 Hz), 4,09 (1 H, dt, J = 7,79, 3,89 Hz), 3,89-3,98 (1 H, m), 3,49-3,83 (8 H, m), 3,42-3,48 (1 H, m), 3,39 (1 H, dd, J = 12,83, 7,79 Hz), 2,04-2,13 (2 H, m), 1,69-1,92 (2 H, m).

Ejemplo 21

4-(4-(6-(3-Benzamidopiperidin-1-il)-3-carbamoilpiridin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-carboxilato de (R)-bencilo



A. 4-(4-Nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de bencilo

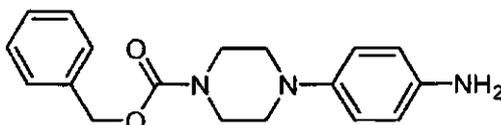


5

A una mezcla de 1-(4-nitrofenil)piperazina (5 g, 24,13 mmol) y Et₃N (5,04 ml, 36,2 mmol) en THF (20 ml) se le añadió en porciones cloroformiato de bencilo (3,79 ml, 26,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ sat. y agua, y se concentró para dar 8,06 g de 4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de bencilo en forma de un sólido de color amarillo. CLEM: (M+H)⁺ = 342,15.

10

B. 4-(4-Aminofenil)piperazin-1-carboxilato de bencilo

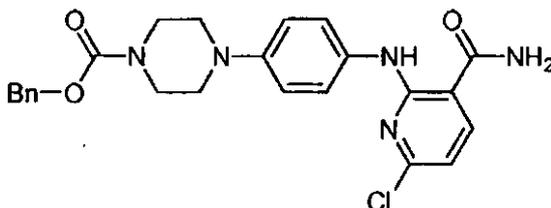


15

A una mezcla de 8,0 g de 4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (23,5 mmol) y 11 g de CoCl₂ (47 mmol) en 100 ml de MeOH se le añadieron en porciones 8,6 g (225 mmol) de NaBH₄ y después se agitó a ta durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió HCl 3 N hasta que el precipitado de color negro se disolvió. La mezcla resultante se concentró para retirar MeOH y el residuo se extrajo dos veces con éter. La fase acuosa se basificó con NaOH 1 N y después se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se concentraron para dar un aceite que se purificó por cromatografía MPLC (ISCO, hexano al 50%/acetato de etilo, 40 g + columna apilada de 12 g) para dar 5,8 g de 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de bencilo. CLEM: (M+H)⁺ = 312,25.

20

C. 4-(4-(3-Carbamoil-6-cloropiridin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-carboxilato de bencilo

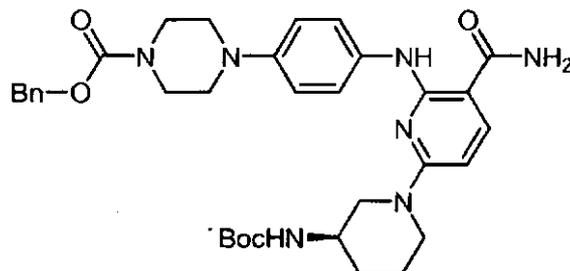


25

A una mezcla de 2,6-dicloronicotinamida (3 g, 15,71 mmol) y 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (5,38 g, 17,28 mmol) en THF (100 ml) se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (55,0 ml, 55,0 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 20 min y a ta durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía MPLC (ISCO, NH₄OH al 6%/MeOH/CH₂Cl₂, columna apilada de 40 g + 12 g) para dar 6,8 g de 4-(4-(3-carbamoil-6-cloropiridin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-carboxilato de bencilo en forma de un sólido de color

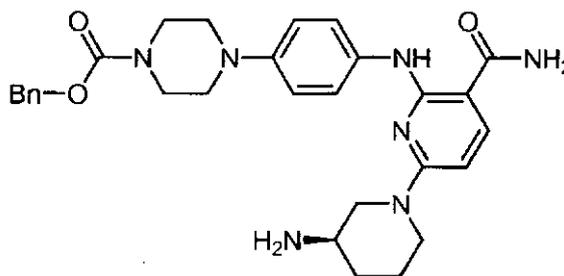
pardo. CLEM: (M+H)⁺ = 466,2, 468,2 (patrón de Cl).

D. (4-(4-(6-(3-(*tert*-Butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-carbamoilpiridin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-carboxilato de (R)-bencilo)



5 Una mezcla de 4-(4-(3-carbamoil-6-cloropiridin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (4 g, 8,58 mmol), piperidin-3-ilcarbomato de (R)-*tert*-butilo (2,58 g, 12,88 mmol) y DIEA (3,00 ml, 17,17 mmol) en N-metil-2-pirrolidiona (6 ml) se puso en dos viales cerrados de centelleo y se calentó a 100 °C durante una noche. Las mezclas de reacción se inactivaron con agua y se filtraron. El sólido se purificó por cromatografía MPLC (ISCO, NH₄OH al 6%/MeOH/CH₂Cl₂, dos columnas apiladas de gel de sílice de 40 g) para dar 4,71 g de
10 (4-(4-(6-(3-(*tert*-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-carbamoilpiridin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-carboxilato de (R)-bencilo).

E. 4-(4-(6-(3-Aminopiperidin-1-il)-3-carbamoilpiridin-2-ilamino) fenil)piperazin-1-carboxilato de (R)-bencilo



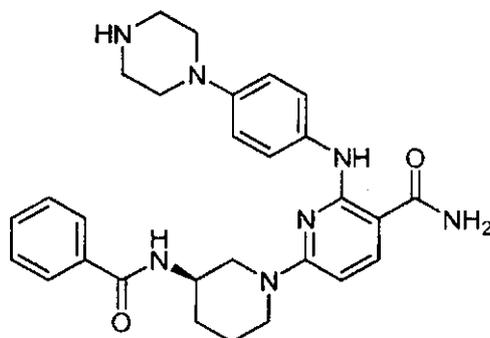
15 Una solución de (4-(4-(6-(3-(*tert*-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-carbamoilpiridin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-carboxilato de (R)-bencilo) (4,71 g, 7,5 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se trató con 5 ml de TFA y se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre NaOH 1 N y CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo de color pardo se purificó por MPLC (ISCO, NH₄OH al 8%/MeOH/CH₂Cl₂, columna de gel de sílice de 120 g) y las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron. El sólido resultante se trituró con CH₂Cl₂ para obtener 1,9 g de
20 4-(4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)-3-carbamoilpiridin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-carboxilato de (R)-bencilo en forma de un sólido de color blanco. Una segunda trituración dio 320 mg más de producto en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM: (M+H)⁺ = 530,3.

F. 4-(4-(6-(3-Benzamidopiperidin-1-il)-3-carbamoilpiridin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-carboxilato de (R)-bencilo

25 A una mezcla de 4-(4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)-3-carbamoilpiridin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-carboxilato de (R)-bencilo (1,1 g, 2,077 mmol) y Et₃N (0,579 ml, 4,15 mmol) en THF (10 ml) se le añadió cloruro de benzoilo (0,350 g, 2,492 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min, se inactivó con NaHCO₃ sat., y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se trituró con CH₂Cl₂ para obtener 1,15 g de
30 4-(4-(6-(3-benzamidopiperidin-1-il)-3-carbamoilpiridin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-carboxilato de (R)-bencilo en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM: (M+H)⁺ = 634,40. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,08 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, J = 8,06 Hz), 7,67-7,96 (3 H, m), 7,30-7,37 (3 H, m), 7,19-7,30 (7 H, m), 6,59 (2 H, d, J = 9,15 Hz), 6,06 (1 H, d, J = 9,15 Hz), 4,98 (2 H, s), 4,34-4,58 (1 H, m), 3,93-4,10 (1 H, m), 3,75-3,91 (1 H, m), 3,08-3,36 (8 H, m), 2,52-2,90 (1 H, m), 1,86 (1 H, s), 1,59-1,75 (1 H, m), 1,47-1,58 (1 H, m), 1,40 (1 H, d, J = 2,93 Hz).

Ejemplo 22

(R)-6-(3-Benzamidopiperidin-1-il)-2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)nicotinamida

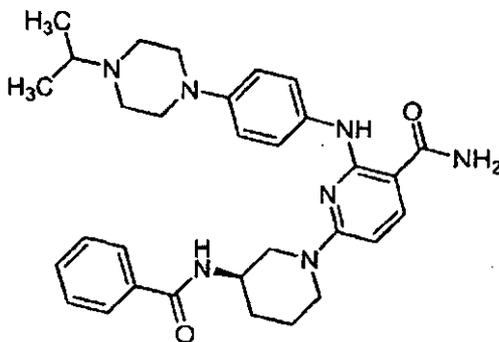


5 A una suspensión de 4-(4-(6-(3-benzamidopiperidin-1-il)-3-carbamoilpiridin-2-ilamino)fenil)piperazin-1- carboxilato de (R)-bencilo (1,12 g, 1,767 mmol) en EtOAc (10 ml) y EtOH (10,00 ml) se le añadió Pd/C (0,188 g, 0,177 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se hidrogenó a 0,34 MPa (50 psi) en un agitador Parr durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar 870 mg de

10 (R)-6-(3-benzamidopiperidin-1-il)-2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)nicotinamida. CLEM: (M+H)⁺ = 500,14. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-MEZCLA) δ ppm 10,64 (1 H, s), 7,51-7,59 (3 H, m), 7,35-7,44 (3 H, m), 7,28-7,34 (2 H, m), 6,96 (1 H, d, J = 7,03 Hz), 6,75 (2 H, d, J = 9,23 Hz), 6,01 (1 H, d, J = 8,79 Hz), 4,10 (1 H, s a), 3,75-3,83 (1 H, m), 3,66-3,73 (1 H, m), 3,58-3,66 (1 H, m), 3,47-3,57 (1 H, m), 3,15-3,20 (4 H, m), 2,88-2,95 (4 H, m), 1,82-1,96 (2 H, m), 1,65-1,76(1 H, m), 1,54-1,65 (1 H, m).

Ejemplo 23

(R)-6-(3-Benzamidopiperidin-1-il)-2-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenilamino)nicotinamida



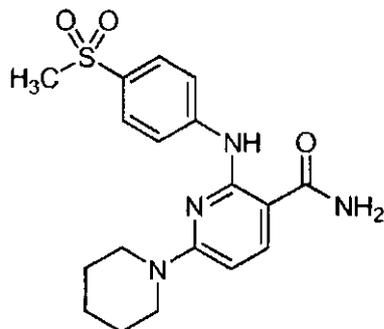
15 A una mezcla de (R)-6-(3-benzamidopiperidin-1-il)-2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)nicotinamida (50 mg, 0,100 mmol) y propan-2-ona (58,1 mg, 1,001 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió cianoborohidruro sódico (12,58 mg, 0,200 mmol). La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ sat., se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se basificaron con NaOH 1 N, se

20 extrajeron con CH₂Cl₂ y se concentraron para dar 30 mg de (R)-6-(3-benzamidopiperidin-1-il)-2-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenilamino)nicotinamida en forma de un sólido de color amarillo. CLEM: (M+H)⁺ = 542,21. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃-MEZCLA) δ ppm 7,57 (2 H, d, J = 7,15 Hz), 7,53 (1 H, d, J = 8,80 Hz), 7,35-7,43 (3 H, m), 7,31 (2 H, t, J = 7,70 Hz), 6,77 (2 H, d, J = 9,35 Hz), 6,01 (1 H, d, J = 8,80 Hz), 4,07-4,13 (1 H, m), 3,75-3,81 (1 H, m), 3,66-3,73 (1 H, m), 3,58-3,66 (1 H, m), 3,49-3,56 (1 H, m), 2,98-3,03 (4 H, m), 2,60-2,66 (1 H, m), 2,56-2,60 (4H, m), 1,82-1,95 (2 H, m), 1,66-1,76 (1 H, m), 1,60 (1 H, td, J = 6,74, 3,57 Hz), 1,03 (6 H, d, J = 6,05 Hz).

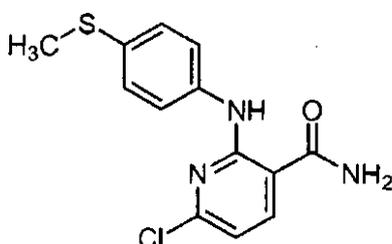
25

Ejemplo 28

2-((4-(Metilsulfonyl)fenil)amino)-6-(1-piperidinil)nicotinamida



A. 6-Cloro-2-(4-(metiltio)fenilamino)nicotinamida

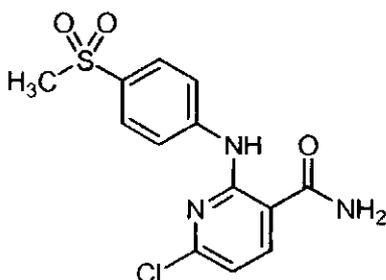


5

10

Una solución 1 M en THF de LiHMDS (6,06 ml, 6,06 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla de 2,6-dicloronicotinamida (331 mg, 1,733 mmol) y 4-(metiltio)anilina (289 mg, 2,079 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. EL sólido de color pardo resultante se agitó a 0 °C durante 5 min, a temperatura ambiente durante 30 min, se inactivó con NH₄Cl saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La cromatografía sobre gel de Sílice, eluyendo con EtOAc al 30-70% en hexanos, dio el producto deseado en forma de un sólido de color castaño (376 mg, rendimiento del 74%). CLEM: (M+H)⁺ = 293,9. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 10,74 (1 H, s), 7,54-7,73 (3 H, m), 7,20-7,36 (2 H, m), 6,68 (1 H, d, J = 8,03 Hz), 5,84 (2 H, s a), 2,48 (3 H, s).

B. 6-Cloro-2-(4-(metilsulfonyl)fenilamino)nicotinamida

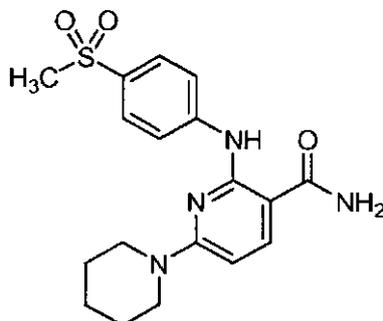


15

20

Una mezcla de 6-cloro-2-(4-(metiltio)fenilamino)nicotinamida (356 mg, 1,212 mmol), mCPBA al 77% (815 mg, 3,64 mmol) y ácido acético (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró. El residuo se diluyó con CH₂Cl₂ (150 ml), se lavó con Na₂SO₃ 1 N (2 x 25 ml), NaOH 1 N (2 x 25 ml), agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró para dar un sólido de color blanco (371 mg, rendimiento del 94%). CLEM: (M+H)⁺ = 325,9. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,82 (1 H, s), 8,43 (1 H, s a), 8,25 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,76-8,01 (5 H, m), 7,08 (1 H, d, J = 8,03 Hz), 3,17 (3 H, s).

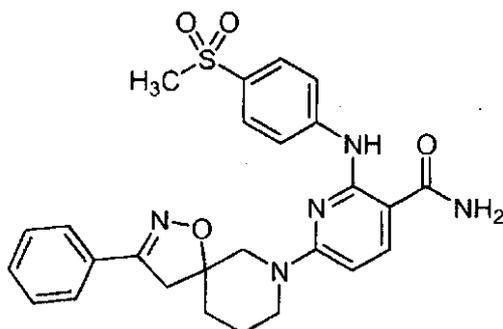
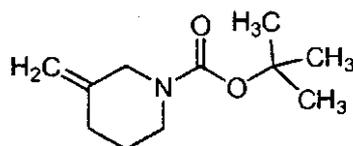
C. 2-((4-(Metilsulfonil)fenil)amino)-6-(1-piperidinil)nicotinamida



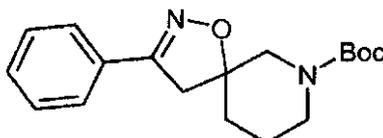
- 5 Una mezcla de 6-cloro-2-(4-(metilsulfonil)fenilamino)nicotinamida (19,4 mg, 0,060 mmol) y piperidina (2 ml) en un tubo cerrado herméticamente se agitó en un baño de aceite a 90 °C durante 5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (25 ml), se lavó con NH₄Cl saturado (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. Después de la adición de CH₂Cl₂ (2 ml), un sólido de color blanco precipitó de la solución después de asentarse. El sólido se recogió por filtración (14,1 mg, 60%). CLEM: (M+H)⁺ = 375,1. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ ppm 12,20 (1 H, s), 7,90-8,09 (3 H, m), 7,78-7,89 (2 H, m), 6,33 (1 H, d, J = 8,78 Hz), 3,58-3,89 (4 H, m), 3,07 (3 H, s), 1,52-1,85 (6 H, m).

Ejemplo 29

- 10 2-((4-(Metilsulfonil)fenil)amino)-6-(3-fenil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4,5]dec-2-en-7-il)nicotinamida

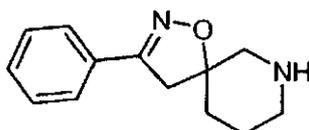
A. 3-Metilenopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 15 Una solución 2,5 M en hexano de n-BuLi (4,86 ml, 12,15 mmol) se añadió a una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (4,34 g, 12,15 mmol) en Et₂O (100 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Una solución de 3-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,2 g, 11,04 mmol) en éter (10 ml) se añadió gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, a reflujo durante 30 min y se enfrió a temperatura ambiente. Después de la adición de agua (30 ml), las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo del 0 al 15% en hexano, dio un líquido incoloro (1,0 g, 46%). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 4,61-4,96 (2 H, m), 3,87 (2 H, s), 3,25-3,55 (2 H, m), 2,09-2,39 (2 H, m), 1,54-1,73 (2 H, m), 1,46 (9 H, s).
- 20

B. 3-Fenil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4,5]dec-2-eno-7-carboxilato de *terc*-butilo

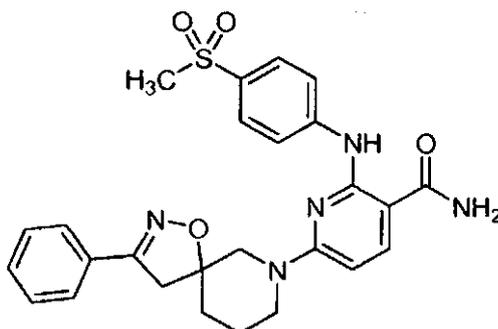
Una solución acuosa al 10% de hipoclorito sódico (2,88 ml, 4,66 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 3-metilenopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (230 mg, 1,166 mmol) y oxima de benzaldehído (282 mg, 2,332 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0 °C. Después de 2 h a 0 °C, la mezcla se diluyó CH₂Cl₂ (50 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo del 0 al 15% en hexanos, dio el producto esperado en forma de un aceite incoloro (270 mg, rendimiento del 73%). CLEM: (M+Na)⁺ = 339,12. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,55-7,79 (2 H, m), 7,31-7,47 (3 H, m), 3,57-3,93 (2 H, m), 2,90-3,29 (4 H, m), 1,78-2,04 (2 H, m), 1,51-1,65 (2 H, m), 1,46 (9 H, s).

C. 3-Fenil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4,5]dec-2-eno



Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (2 ml, 26,0 mmol) a una solución de 3-fenil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4,5]dec-2-eno-7-carboxilato de *tert*-butilo (270 mg, 0,853 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar el producto esperado en forma de una sal de TFA (280 mg, rendimiento del 99%). CLEM: (M+H)⁺ = 217,15. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,62-7,78 (2 H, m), 7,36-7,51 (3 H, m), 3,35-3,49 (4 H, m), 3,00-3,24 (2 H, m), 2,04-2,22 (2 H, m), 1,85-2,07 (2 H, m).

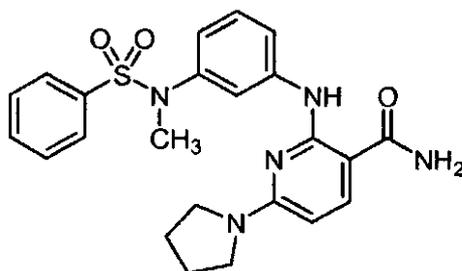
D. 2-((4-(Metilsulfonyl)fenil)amino)-6-(3-fenil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4,5]dec-2-en-7-il)nicotinamida



Una mezcla de 6-cloro-2-(4-(metilsulfonyl)fenilamino)nicotinamida (30 mg, 0,092 mmol), sal TFA de 3-fenil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4,5]dec-2-eno (30,4 mg, 0,092 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,064 ml, 0,368 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a 120 °C durante 20 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC de fase inversa, usando una columna Sunfire S10 de 30 x 250 mm y eluyendo con 40% a 100% de disolvente B (MeOH al 10%- H₂O al 90% - TFA al 0,1%) en disolvente A (MeOH al 90% - H₂O al 10% - TFA al 0,1%), para dar un sólido de color pardo (12 mg, 21%). CLEM: (M+H)⁺ = 506,10. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ ppm 7,69-7,80 (3 H, m), 7,62-7,69 (2 H, m), 7,55 (2 H, d, J = 9,03 Hz), 7,36-7,44 (3 H, m), 6,28 (1 H, d, J = 9,04 Hz), 3,50-3,95 (4 H, m), 3,08-3,38 (2 H, m), 2,85 (3 H, s), 2,01-2,13 (2 H, m), 1,65-1,83 (2 H, m).

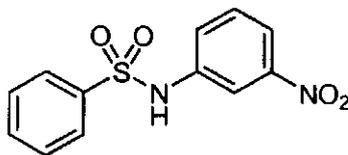
Ejemplo 30

2-((3-(Metil(fenilsulfonyl)amino)fenil)amino)-6-(1-pirrolidinil)nicotinamida



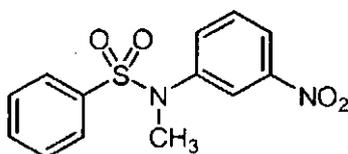
30

A. N-(3-nitrofenil)bencenosulfonamida



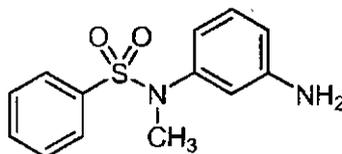
5 Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (6,01 ml, 46,8 mmol) a una solución de 3-nitroanilina (6,47 g, 46,8 mmol) en piridina (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. La mayoría de la piridina se evaporó a presión reducida. El aceite de color pardo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con HCl acuoso (150 ml, 50 mmol). Un sólido de color castaño se precipitó de la fase acuosa ácida. El sólido se recogió por filtración, se lavó con CH₂Cl₂ y se secó al vacío (10,41 g, rendimiento del 80%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,95 (1 H, s), 7,93 (1 H, s), 7,85-7,89 (1 H, m), 7,79-7,83 (2 H, m), 7,61-7,67 (1 H, m), 7,49-7,61 (4 H, m).

B. N-Metil-N-(3-nitrofenil)bencenosulfonamida



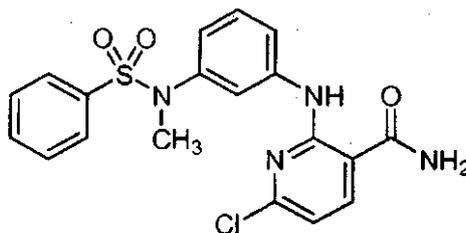
10 Una suspensión al 60% de NaH (0,47 g, 11,75 mmol) se añadió a una solución de N-(3-nitrofenil)bencenosulfonamida (2,56 g, 9,20 mmol) y yodometano (2,61 g, 18,4 mmol) en DMF (50 ml) a temperatura ambiente. La solución de color amarillo se cargó en un aceite de color pardo claro. Después de 1,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con adición cuidadosa de agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con NH₄Cl saturado y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar N-metil-N-(3-nitrofenil)bencenosulfonamida (3,09 g). CLEM: (M+MeCN+Na)⁺ = 356,0. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,16 (1 H, ddd, J = 8,03, 2,26, 1,25 Hz), 7,94 (1 H, t, J = 2,13 Hz), 7,70-7,76 (1 H, m), 7,66 (1 H, t, J = 8,03 Hz), 7,57-7,62 (3 H, m), 7,52-7,56 (2 H, m), 3,21 (3 H, s).

C. N-(3-Aminofenil)-N-metilbencenosulfonamida



20 Una suspensión de N-metil-N-(3-nitrofenil)bencenosulfonamida (2,69 g, 9,20 mmol), cinc (6,02 g, 92 mmol) y cloruro de amonio (4,92 g, 92 mmol) en MeOH (15 ml) y THF (15,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de CELITE® y el lecho se lavó con MeOH. El filtrado combinado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-60% en hexanos para dar un aceite de color amarillo (2,37 g, rendimiento del 98%). CLEM: (M+MeCN+H)⁺ = 304,0. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,66-7,72 (1 H, m), 7,52-7,61 (4 H, m), 6,91 (1 H, t, J = 7,91 Hz), 6,44 (1 H, dd, J = 8,03, 1,25 Hz), 6,35 (1 H, t, J = 2,13 Hz), 6,10 (1 H, dd, J = 7,78, 1,25 Hz), 5,19 (2 H, s), 3,05 (3 H, s).

D. 6-Cloro-2-(3-(N-metilfenilsulfonamido)fenilamino)nicotinamida

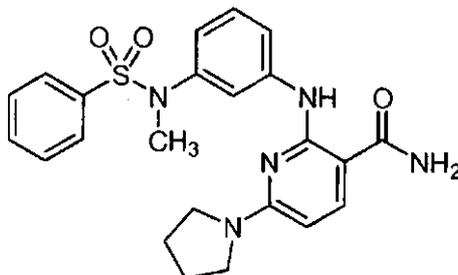


30 Una solución 1 M en THF de LiHMDS (2,302 ml, 2,302 mmol) se añadió gota a gota a una suspensión de 2,6-dicloronicotinamida (163 mg, 0,855 mmol) y N-(3-aminofenil)-N-metilbencenosulfonamida (172,5 mg, 0,658 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente. Después de 18 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se

lavó con NH_4Cl saturado (5 ml). La fase de EtOAc se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 20-100% en hexanos, para dar un sólido de color amarillo (218,8 mg, rendimiento del 51%). CLEM: $(\text{M}+\text{H})^+ = 417,0$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,42 (1 H, s), 8,18 (1 H, d, $J = 8,03$ Hz), 7,99 (1 H, d, $J = 8,03$ Hz), 7,64 (1 H, d), 7,55-7,59 (5 H, m), 7,48-7,53 (2 H, m), 7,28 (1 H, t, $J = 8,03$ Hz), 6,94 (1 H, d, $J = 8,03$ Hz), 6,75 (1 H, d), 3,15 (3 H, s).

5

E. 6-Cloro-2-(3-(N-metilfenilsulfonamido)fenilamino)nicotinamida



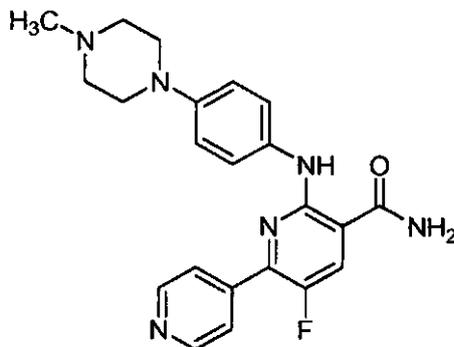
Una solución de 6-cloro-2-(3-(N-metilfenilsulfonamido)fenilamino)nicotinamida (56,5 mg, 0,086 mmol) en pirrolidina (0,5 ml) en un tubo cerrado herméticamente se agitó a 80 °C durante 2 h. La pirrolidina se evaporó. La mezcla en bruto se disolvió en TFA-MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa, usando una columna Sunfire S10 30 x 250 mm y eluyendo con 70% a 100% de disolvente B (MeOH al 10% - H_2O al 90% - TFA al 0,1%) en disolvente A (MeOH al 90% - H_2O al 10% - TFA al 0,1%), para dar un sólido de color blanquecino (27,4 mg, rendimiento del 47%), asumiendo como sal bis-TFA. CLEM: $(\text{M}+\text{H})^+ = 452,1$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 10,86 (1 H, s a), 7,79 (1 H, s), 7,53-7,65 (4 H, m), 7,40-7,51 (3 H, m), 7,22 (1 H, t, $J = 8,03$ Hz), 6,70 (2 H, d, $J = 7,78$ Hz), 6,44 (1 H, s a), 5,87 (1 H, d, $J = 8,78$ Hz), 3,49 (4 H, t, $J = 6,27$ Hz), 3,18 (3 H, s), 2,01 (4 H, t, $J = 6,53$ Hz).

10

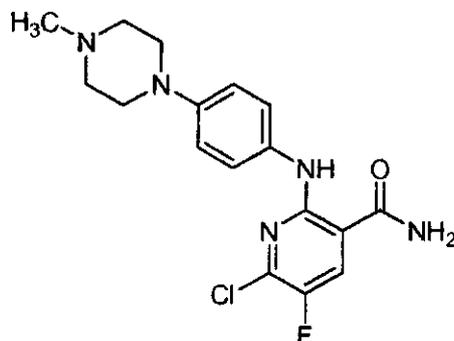
15

Ejemplo 31

3-Fluoro-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-2,4'-bipiridin-5-carboxamida



A. 6-Cloro-5-fluoro-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)nicotinamida



20

A una mezcla de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (1 g, 4,78 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (1,007 g, 5,26 mmol) en THF (30 ml) se le añadió en porciones bis(trimetilsilil)amida de litio (16,75 ml, 16,75 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 20 min y después se retiró del baño de hielo seco. Después, la mezcla se agitó a t durante 30 min. Se formaron dos productos isoméricos. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con

acetato de etilo dos veces, se lavó la fase orgánica combinada con agua y se concentró. El residuo de color pardo se trituró con cloruro de metileno, para dar 570 mg de 2-cloro-5-fluoro-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)nicotinamida en forma de un sólido de color pardo. Las aguas madre se concentraron y se trituraron de nuevo con cloruro de metileno para dar 540 mg de 6-cloro-5-fluoro-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)nicotinamida en forma de un sólido de color blanco. Las aguas madre se purificaron dos veces por mPLC (ISCO, amoniaco al 7%/metanol/cloruro de metileno, columnas apiladas de 40 g + 12 g) para dar 490 mg más de 6-cloro-5-fluoro-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)nicotinamida en forma de un sólido de color blanco.

5

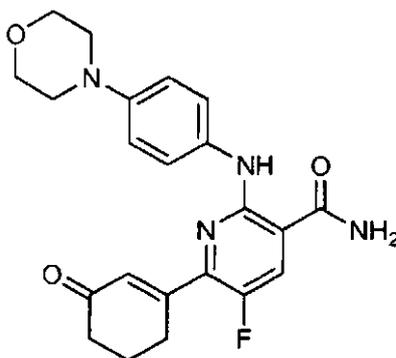
B. 3-Fluoro-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-2,4'-bipiridin-5-carboxamida

Una mezcla de 6-cloro-5-fluoro-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)nicotinamida (70 mg, 0,192 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (23,65 mg, 0,192 mmol), K_2CO_3 (53,2 mg, 0,385 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (11,12 mg, 9,62 mmol) en THF (1 ml) se calentó a 90 °C durante una noche en un vial cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se extrajo entre $NaHCO_3$ saturado y cloruro de metileno, se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se basificaron con NaOH 1 N, se extrajeron con cloruro de metileno, se concentraron para dar 26 mg de producto en forma de un sólido de color naranja-rojo. CL-EM: $(M+H)^+ = 407,11$. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d_3) δ ppm 8,55-8,60 (2 H, m), 7,91 (2 H, d, J = 5,71 Hz), 7,76 (1 H, d, J = 11,42 Hz), 7,52 (2 H, d, J = 9,23 Hz), 6,89 (2 H, d, J = 8,79 Hz), 3,08-3,16 (4 H, m), 2,51-2,60 (4 H, m), 2,29 (3 H, s).

15

Ejemplo 32

5-Fluoro-2-(4-morfolinofenilamino)-6-(3-oxociclohex-1-enil)nicotinamida



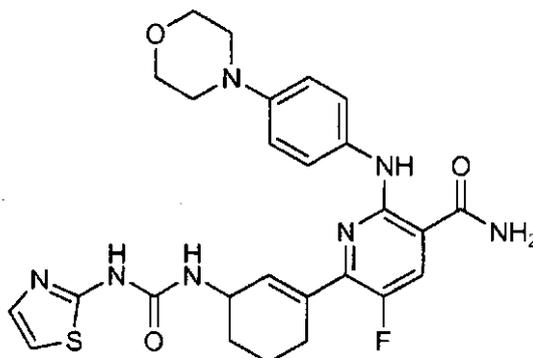
Una solución de 6-cloro-5-fluoro-2-(4-morfolinofenilamino)nicotinamida (80 mg, 0,228 mmol), 3-(tributylestanil)ciclohex-2-enona (105 mg, 0,274 mmol) (sintetizada de acuerdo con un procedimiento bibliográfico: Tet. Lett., 31:1837-1840 (1990)) y dicloro bis(trifenilfosfina)paladio (II) (16,05 mg, 0,023 mmol) en DMF (2 ml) se sometió a microondas a 160 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se basificaron con NaOH 1 N y se extrajeron dos veces con cloruro de metileno. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se concentraron y se purificaron por MPLC (ISCO, amoniaco al 5 /metanol/cloruro de metileno, columna de 40 g gel de sílice) para dar 22 mg de un sólido de color pardo. CL-EM: $(M+H)^+ = 411,25$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,76-10,84 (1 H, m), 8,28-8,39 (1 H, m), 8,13-8,21 (1 H, m), 7,83-7,91 (1 H, m), 7,45-7,53 (2 H, m), 6,88-6,96 (2 H, m), 6,52-6,57 (1 H, m), 3,67-3,77 (4 H, m), 3,04 (4 H, d, J = 4,95 Hz), 2,76-2,85 (2 H, m), 2,39-2,46 (2 H, m), 2,01-2,09 (2 H, m).

25

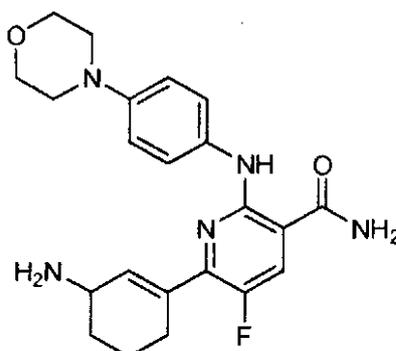
30

Ejemplo 33

5-Fluoro-2-(4-morfolinofenilamino)-6-(3-(3-tiazol-2-ilureido)ciclohex-1-enil)nicotinamida



A. 6-(3-Aminociclohex-1-enil)-5-fluoro-2-(4-morfolinofenilamino)nicotinamida



5

Una solución de 5-fluoro-2-(4-morfolinofenilamino)-6-(3-oxociclohex-1-enil)nicotinamida (1,2 g, 2,92 mmol), acetato amónico (2,254 g, 29,2 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (2,57 ml, 8,77 mmol) en DMF (0,8 ml) se agitó a ta durante una noche. A la solución anterior se le añadieron borohidruro sódico (0,221 g, 5,85 mmol) y 0,2 ml de MeOH. Sucedió un burbujeo violento y la mezcla de reacción se calentó. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió NaOH 1 N (10 ml). Se formó un precipitado y se filtró a través de CELITE®, se lavó muchas veces con una mezcla de cloruro de metileno y MeOH (cada codisolvente al 50%) hasta que la torta de filtro fue de color blanco. El filtrado se lavó con agua; la fracción acuosa se extrajo de nuevo 3 veces con cloruro de metileno. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por MPLC (ISCO, gradiente del 5%-20% de amoniaco/metanol/cloruro de metileno, columna de 40 g gel de sílice) para producir 105 mg de producto en forma de un sólido de color amarillo.

10

15

B. 5-Fluoro-2-(4-morfolinofenilamino)-6-(3-(3-tiazol-2-ilureido)ciclohex-1-enil)nicotinamida

Una mezcla de 6-(3-aminociclohex-1-enil)-5-fluoro-2-(4-morfolinofenilamino)nicotinamida (100 mg, 0,243 mmol), tiazol-2-ilcarbamato de fenilo (80 mg, 0,365 mmol) y DIEA (0,085 ml, 0,486 mmol) en THF (2 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h para completar la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con NaHCO₃ sat. y agua, y después se concentró. El residuo se purificó con MPLC (ISCO, amoniaco al 6%/MeOH/CH₂Cl₂, columna de 40 g gel de sílice) para dar 65 mg de producto en forma de un sólido de color naranja. CL-EM: 2,76 min (TR). (M+H)⁺ = 538,15. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d₃-MEZCLA) δ ppm 7,77 (1 H, d, J = 11,86 Hz), 7,60 (2 H, d, J = 9,23 Hz), 7,29 (1 H, d, J = 3,52 Hz), 6,94 (2 H, d, J = 9,23 Hz), 6,87 (1 H, d, J = 3,52 Hz), 6,57-6,62 (1 H, m), 4,58-4,67 (1 H, m), 3,84-3,93 (4 H, m), 3,09-3,19 (4 H, m), 2,54-2,64 (2 H, m), 2,01-2,12 (1 H, m), 1,79-1,95 (2 H, m), 1,60-1,71 (1 H, m).

20

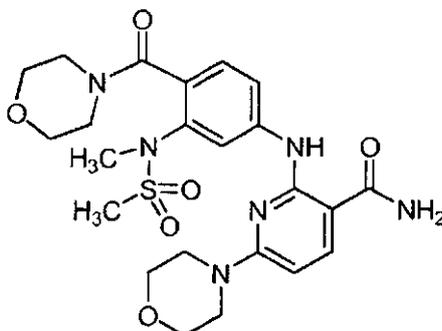
25

La muestra se separó en una columna quiral: Chiralpak AS-H 25 X 3 cm , 5 μm; Temp. de columna 40 °C; Caudal: 150 ml/min; Fase móvil: CO₂/MeOH = 65/35; para dar los dos enantiómeros. Ejemplo 33: (R)-5-fluoro-2-(4-morfolinofenilamino)-6-(3-(3-tiazol-2-ilureido)ciclohex-1-enil)nicotinamida y Ejemplo 440: (S)-5-fluoro-2-(4-morfolinofenilamino)-6-(3-(3-tiazol-2-ilureido)ciclohex-1-enil)nicotinamida.

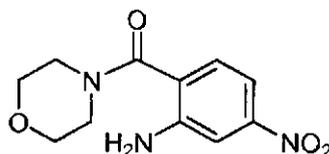
30

Ejemplo 34

2-((3-(Metil(metilsulfonyl)amino)-4-(4-morfolinilcarbonil)fenil)amino)-6-(4-morfolinil)nicotinamida



A. (2-Amino-4-nitrofenil)(morfolino)metanona

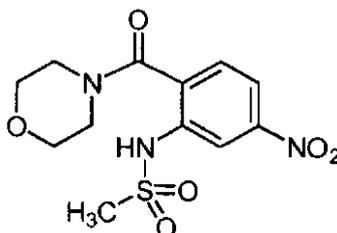


5

Se añadió morfolina (2,152 ml, 24,71 mmol) a una suspensión agitada de ácido 2-amino-4-nitrobenzoico (1,5 g, 8,24 mmol) y HATU (3,44 g, 9,05 mmol) en acetonitrilo (15 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con NH_4Cl saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase de EtOAc se lavó con NH_4Cl saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró. El sirope resultante se trituró con (CH_2Cl_2) caliente y un sólido de color amarillo se precipitó. El sólido se lavó con CH_2Cl_2 y se recogió por filtración (1,7195 g, rendimiento del 83%). CLEM: $(\text{M}+\text{H})^+ = 252,0$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,54 (1 H, d, $J = 2,26$ Hz), 7,35 (1 H, dd, $J = 8,28, 2,26$ Hz), 7,24 (1 H, d, $J = 8,53$ Hz), 5,86 (2 H, s), 3,60 (8 H, s a).

10

B. N-(2-(Morfolin-4-carbonil)-5-nitrofenil)metanosulfonamida

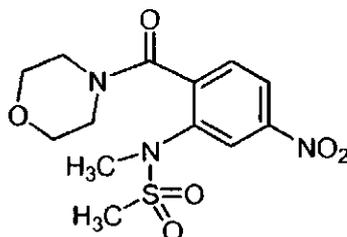


15

Se añadió cloruro de metanosulfonylo (0,179 ml, 2,302 mmol) a una solución de (2-amino-4-nitrofenil)(morfolino)metanona (0,5783 g, 2,302 mmol) en piridina (3 ml) a 0 °C. Después de 30 min a 0 °C, el disolvente de piridina se evaporó a presión reducida. El aceite de color pardo resultante se trituró con CH_2Cl_2 caliente y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 30-100% en hexanos, para dar el producto esperado en forma de un sólido de color amarillo (108 mg, rendimiento del 14%). CLEM: $(\text{M}+\text{H})^+ = 330,0$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,83 (1 H, s), 8,24 (1 H, d, $J = 2,26$ Hz), 8,07 (1 H, dd, $J = 8,41, 1,88$ Hz), 7,61 (1 H, d, $J = 8,53$ Hz), 3,69 (2 H, d, $J = 4,02$ Hz), 3,61 (2 H, s a), 3,57 (2 H, d, $J = 4,27$ Hz), 3,16-3,22 (2 H, m), 3,10 (3 H, s).

20

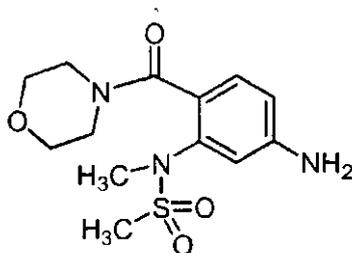
C. N-Metil-N-(2-(morfolin-4-carbonil)-5-nitrofenil)metanosulfonamida



25

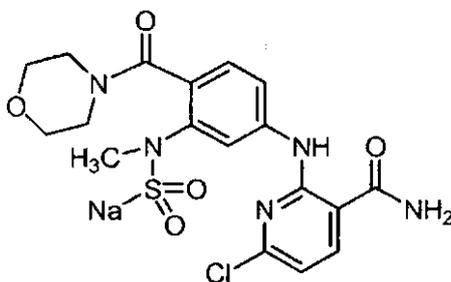
Se añadió yodometano (0,040 ml, 0,643 mmol) a una solución de N-(2-(morfolin-4-carbonil)-5-nitrofenil)metanosulfonamida (108 mg, 0,321 mmol) y suspensión al 60% de NaH (16,5 mg, 0,413 mmol) en DMF (0,5 ml) a temperatura ambiente. Después de 1,5 h a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó cuidadosamente con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 4 ml). La fase de EtOAc combinada se concentró, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 10-100% en hexanos para dar un aceite de color amarillo (101,3 mg, rendimiento del 92%). CLEM: (M+H)⁺ = 344,0. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,39 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 8,27 (1 H, dd, J = 8,53, 2,26 Hz), 7,71 (1 H, d, J = 8,53 Hz), 3,69-3,78 (2 H, m), 3,47-3,61 (4 H, m), 3,10-3,30 (2 H, m), 3,21 (3 H, s), 3,17 (3 H, s).

D. N-(5-Amino-2-(morfolin-4-carbonil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida



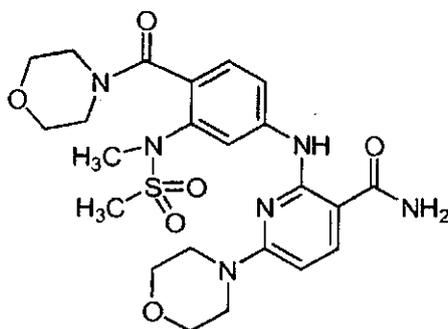
Una suspensión de N-metil-N-(2-(morfolin-4-carbonil)-5-nitrofenil)metanosulfonamida (101,3 mg, 0,295 mmol), cinc (193 mg, 2,95 mmol), cloruro de amonio (158 mg, 2,95 mmol) en MeOH (0,5 ml) y THF (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El material en bruto se cargó sobre un cartucho de gel de sílice y se secó al vacío. Después, el cartucho se conectó a un cartucho ISCO, eluyendo con MeOH al 2-10% en CH₂Cl₂ para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (68,2 mg, rendimiento del 74%). CLEM: (M+H)⁺ = 314,0. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,94 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 6,61 (1 H, s a), 6,53 (1 H, dd, J = 8,28, 2,01 Hz), 5,52 (2 H, s), 3,51 (4 H, s a), 3,19-3,26 (1 H, m), 3,15-3,18 (3 H, m), 3,08 (3 H, s a), 3,03 (3 H, s a).

E. 6-Cloro-2-(3-(N-metilmetilsulfonamido)-4-(morfolin-4-carbonil) fenilamino)nicotinamida



Una solución 1 M en THF de LiHMDS (0,762 ml, 0,762 mmol) se añadió gota a gota a una suspensión de 2,6-dicloronicotinamida (54,0 mg, 0,283 mmol) y N-(5-amino-2-(morfolin-4-carbonil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida (68,2 mg, 0,218 mmol) en THF (0,5 ml) a 0 °C. Después de 21 h a temperatura ambiente, el análisis por CLEM mostró que la reacción estaba por debajo del 50% completa. Se añadieron porciones adicionales de LiHMDS (0,054 ml) en momentos puntuales a 22, 23 y 24 h. Después de a total de 28 h, la mezcla se inactivó con NH₄Cl saturado (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml). Los extractos combinados se cargaron en un cartucho de gel de sílice y se secaron al vacío. Después, el cartucho se conectó a un cartucho ISCO y se eluyó con EtOAc al 30-100% en hexanos, después con MeOH al 10% en CH₂Cl₂ para dar un polvo de color pardo (59,3 mg, rendimiento del 58%). CLEM: (M+H)⁺ = 468,0. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,50 (1 H, s), 8,38 (1 H, s a), 8,21 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,95 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,85 (1 H, s a), 7,55 (1 H, dd, J = 8,41, 2,13 Hz), 7,30 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,01 (1 H, d, J = 8,03 Hz), 3,64-3,78 (2 H, m), 3,45-3,59 (4 H, m), 3,23 (2 H, m), 3,16 (6 H, s).

F. 2-((3-(Metil(metilsulfonil)amino)-4-(4-morfolinilcarbonil)fenil)amino)-6-(4-morfolinil)nicotinamida

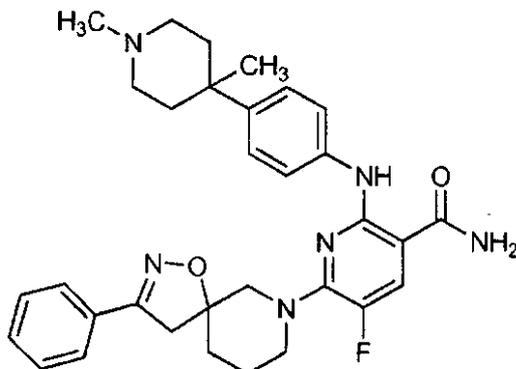


Una solución de 6-cloro-2-(3-(N-metilmetsulfonamido)-4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)nicotinamida (19 mg, 0,041 mmol) en morfolina (0,4 ml) en un tubo cerrado herméticamente se agitó a 85 °C durante 2 h. La morfolina se evaporó.

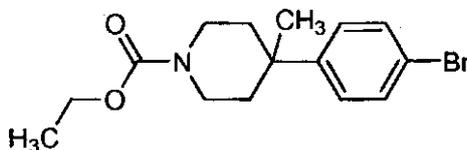
- 5 El material en bruto se disolvió en HCl acuoso 1 N-MeOH (1:1, 2 ml en total) y se purificó por HPLC de fase inversa, usando una columna Shimadzu VP-ODS 20 x 100 mm y eluyendo con 20% a 100% de disolvente B (MeOH al 10% - H₂O al 90% - TFA al 0,1%) en disolvente A (MeOH al 90% - H₂O al 10% - TFA al 0,1%), para dar el producto deseado en forma de un sólido de color pardo (11,7 mg, rendimiento del 38%) en forma de la sal bis-TFA. CLEM: (M+H)⁺ = 519,1. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 8,06 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,90 (1 H, d, J = 8,78 Hz), 7,48 (1 H, dd, J = 8,41, 2,13 Hz), 7,26 (1 H, d, J = 8,53 Hz), 6,25 (1 H, d, J = 9,03 Hz), 3,70-3,93 (7 H, m), 3,56-3,69 (7 H, m), 3,41 (2 H, t, J = 4,64 Hz), 3,26 (3 H, s), 3,06 (3 H, s).

Ejemplo 35

2-(4-(1,4-Dimetilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-fluoro-6-(3-fenil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4,5]dec-2-en-7-il)nicotinamida

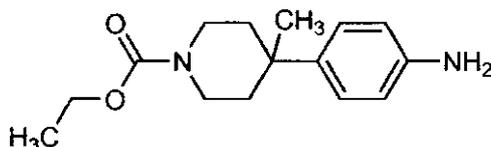


- 15 A. 4-(4-Bromofenil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de etilo



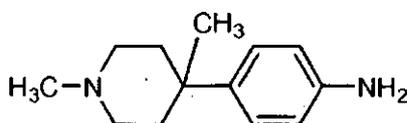
- 20 Una mezcla de 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato de etilo (2,81 g, 15,01 mmol), bromobenceno (23,56 g, 150 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (22,52 g, 150 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo, se basificó con NaOH 1 N, se extrajo con cloruro de metileno dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se concentraron. El residuo se purificó por MPLC (ISCO, hexano/acetato de etilo, columna de gel de sílice de 80 g) para dar 4,28 g de producto en forma de un aceite ligeramente amarillo. CLEM: (M+H)⁺ = 326,01, 328,01.

B. 4-(4-Aminofenil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de etilo



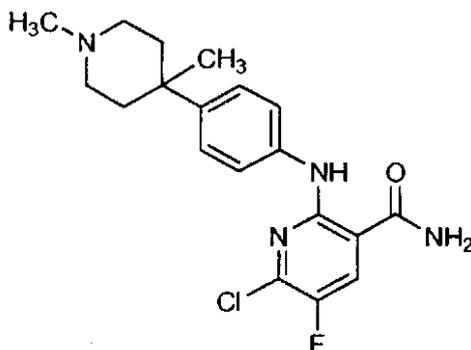
Una mezcla de 4-(4-bromofenil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de etilo (2,0 g, 6,13 mmol), bifenil-2-ildiciclohexilfosfina (0,054 g, 0,153 mmol), LiHMDS 1 M en THF (12,26 ml, 12,26 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,056 g, 0,061 mmol) se calentó en un vial cerrado herméticamente a 65 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trató con HCl ac. 1 N (30,7 ml, 30,7 mmol) y se agitó durante 5 min. La mezcla se hizo básica con NaOH 1 N y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se purificó por MPLC (ISCO, hexano/acetato de etilo, columnas apiladas de gel de sílice de 24 + 40 g) para dar 924 mg (57%) de producto en forma de un aceite de color amarillo.

10 C. 4-(1,4-Dimetilpiperidin-4-il)anilina



A una solución de 4-(4-aminofenil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de etilo (444 mg, 1,692 mmol) en THF (10 ml) se le añadió en porciones LAH sólido (321 mg, 8,46 mmol). Se observó la formación burbujas durante la adición. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se añadieron lentamente 15 ml de NaOH 1 N para destruir el exceso de LAH. La mezcla resultante se separó mediante un embudo de decantación. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó por MPLC (ISCO, amoniaco al 6%/MeOH/CH₂Cl₂, columna de 40 g gel de sílice) para dar 267 mg de un sólido incoloro. (M+H)⁺ = 205,18.

D. 6-Cloro-2-(4-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-fluoronicotinamida



A una solución de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (287 mg, 1,372 mmol) y 4-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)anilina (267 mg, 1,307 mmol) en THF (10 ml) se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (4,57 ml, 4,57 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la reacción se interrumpió mediante la adición de NH₄Cl sat. La mezcla se extrajo dos veces con cloruro de metileno, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y después se concentraron. El residuo se purificó por MPLC (ISCO, amoniaco al 6-10%/metanol/cloruro de metileno, columna de gel de sílice de 40 g) para dar 229 mg de producto en forma de un sólido de color amarillo.

E. 2-(4-(1,4-Dimetilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-fluoro-6-(3-fenil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4,5]dec-2-en-7-il)nicotinamida

Una solución de 6-cloro-2-(4-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-fluoronicotinamida (40 mg, 0,106 mmol), 3-fenil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4,5]dec-2-eno (42,1 mg, 0,127 mmol) y DIEA (0,074 ml, 0,425 mmol) en NMP (1 ml) se calentó a 120 °C durante 3 h y a 130 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua. El precipitado sólido de color pardo resultante se filtró y se purificó por HPLC prep. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se basificaron con NaOH 1 N y se extrajeron dos veces con cloruro de metileno. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y se concentraron para dar 12 mg de un sólido de color amarillo. CL-EM: 3,04 min (TR). (M+H)⁺ = 557,28. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 10,66 (1 H, s), 7,67 (2 H, dd, J = 6,81, 2,86 Hz), 7,50 (2

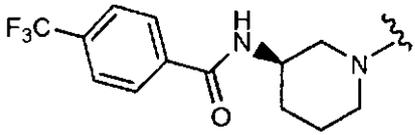
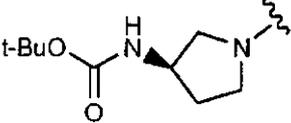
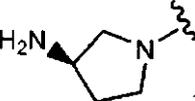
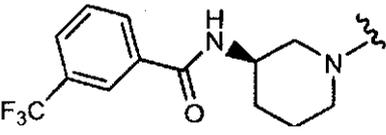
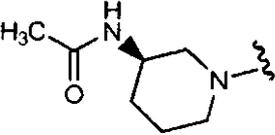
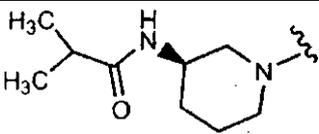
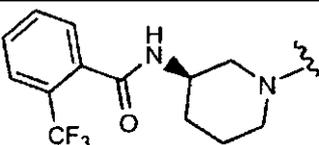
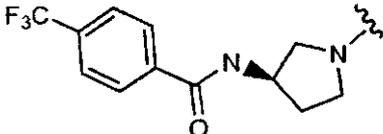
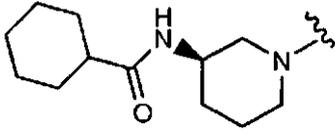
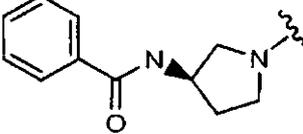
H, d, J = 8,79 Hz), 7,36-7,44 (3 H, m), 7,22-7,25 (1 H, m), 7,13 (2 H, d, J = 8,79 Hz), 5,43 (2 H, s a), 3,79-3,90 (2 H, m), 3,69-3,75 (1 H, m), 3,57-3,67 (1 H, m), 3,32 (1 H, d, J = 16,70 Hz), 3,05 (1 H, d, J = 16,70 Hz), 2,27-2,45 (4 H, m), 2,22 (3 H, s), 1,92-2,13 (4 H, m), 1,57-1,79 (4 H, m), 1,12 (3 H, s).

5 Los compuestos en las Tablas 1 a 43 se prepararon por procedimientos análogos a los descritos anteriormente. Las masas moleculares de los compuestos se determinaron por EM (EN) mediante la fórmula m/z .

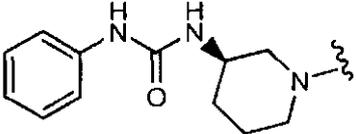
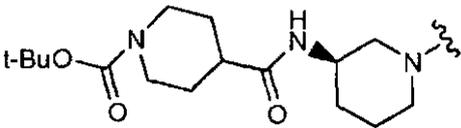
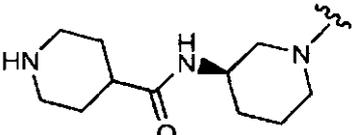
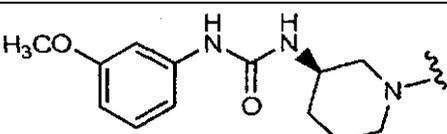
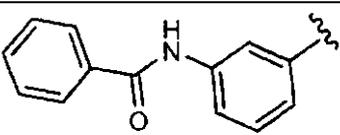
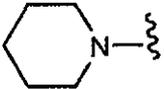
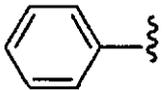
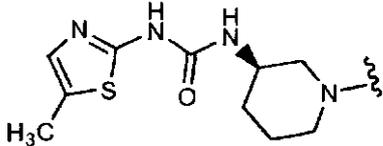
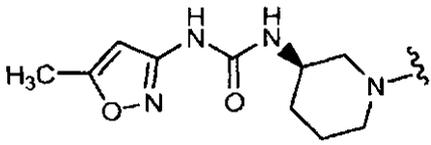
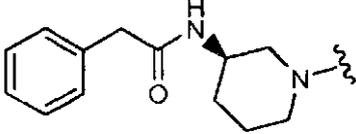
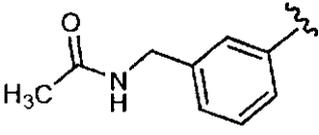
TABLA 1

Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
36		436,89	437,22
37		577,67	578,43
38		417,46	418,27
39		584,71	585,50
40		471,55	472,37
41		566,67	567,41
42		466,56	467,15

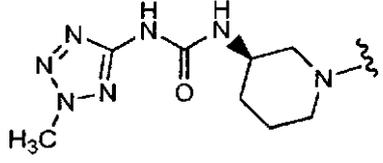
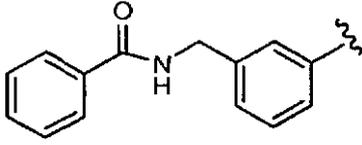
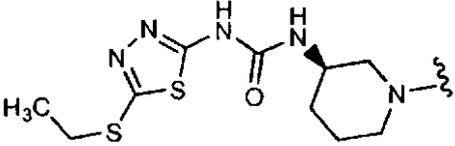
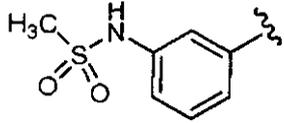
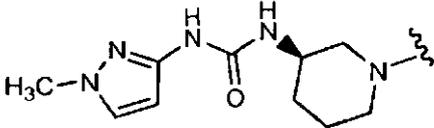
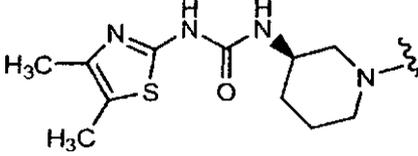
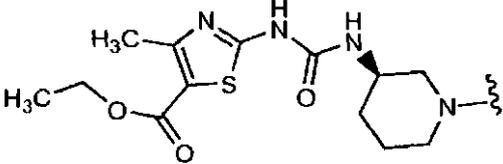
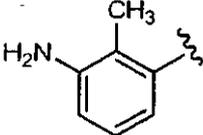
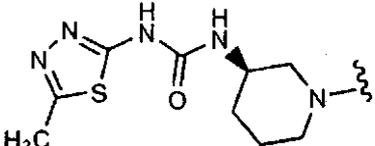
(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
43		596,60	597,42
44		510,59	511,38
45		410,47	411,30
46		596,60	597,39 597,08
47		466,53	467,32
48		494,59	495,40
49		596,60	597,33
50		582,57	583,41
51		534,65	535,41
52		514,58	515,37

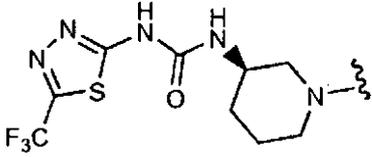
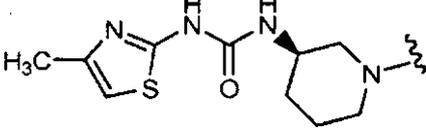
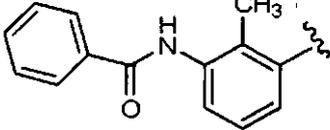
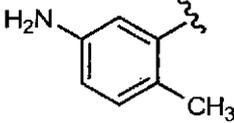
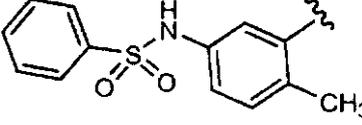
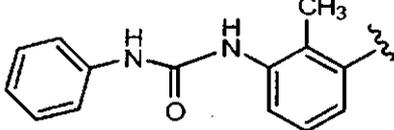
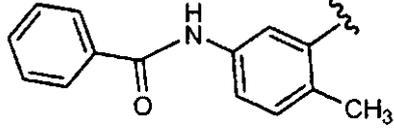
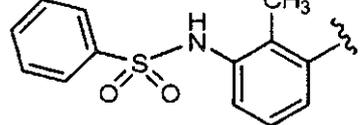
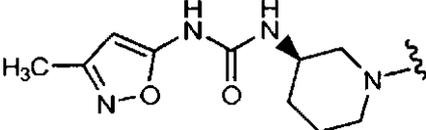
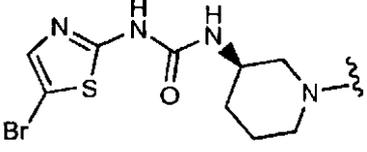
(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
53		543,62	544,43
54		635,75	636,50
55		535,64	536,44
56		573,64	574,41
57		521,57	522,28
58		409,48	410,34
59		402,45	403,23
60		564,66	565,38
61		548,59	549,39
62		542,63	543,37
63		473,52	474,31

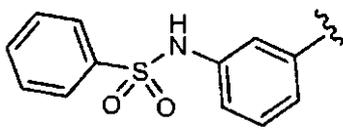
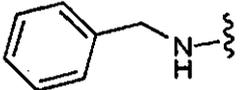
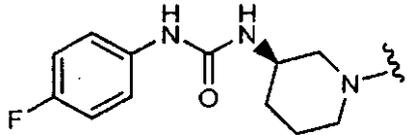
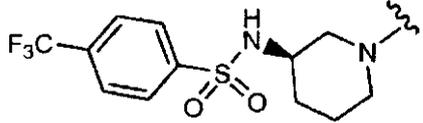
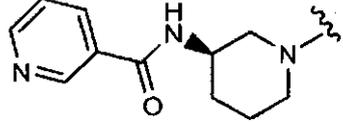
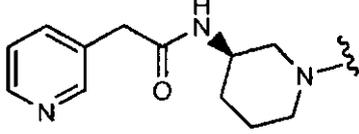
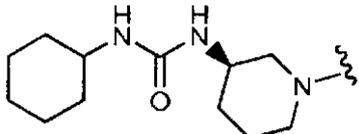
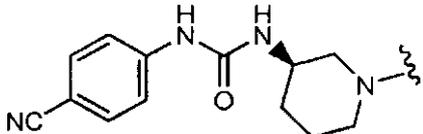
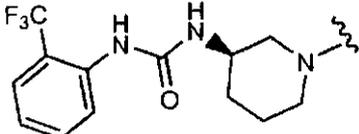
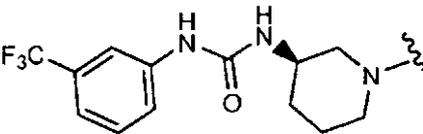
(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
64		549,28	550,29
65		535,59	536,28
66		611,79	612,26
67		495,55	496,20
68		547,61	548,35
69		578,69	579,32
70		636,72	637,32
71		431,49	432,25
72		565,65	566,29

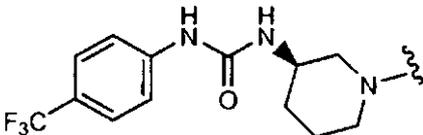
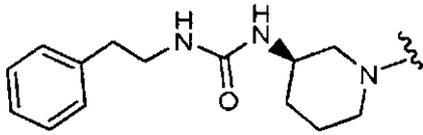
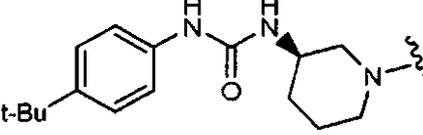
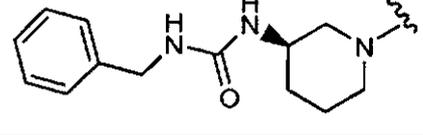
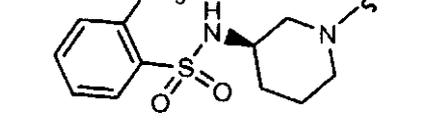
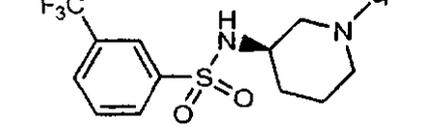
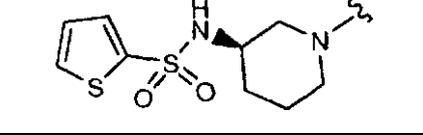
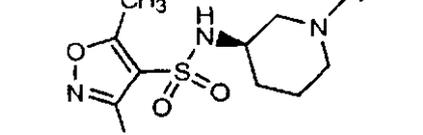
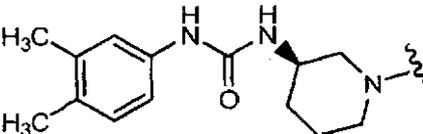
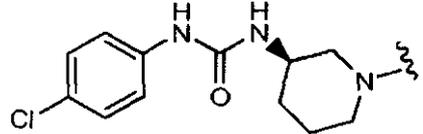
(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
73		619,62	620,21
74		564,66	565,24
75		535,59	536,24
76		431,49	432,21
77		571,65	572,12
78		550,61	551,15
79		535,59	536,15
80		571,65	572,10
81		548,59	549,19
82		629,53	630,96

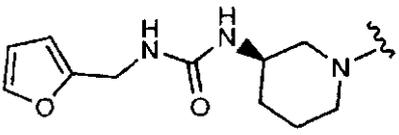
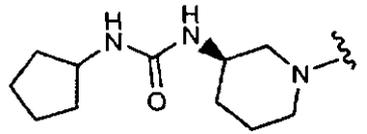
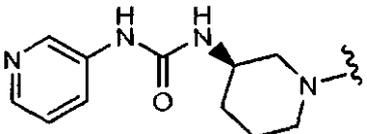
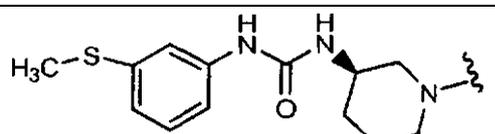
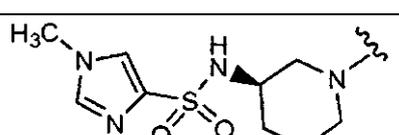
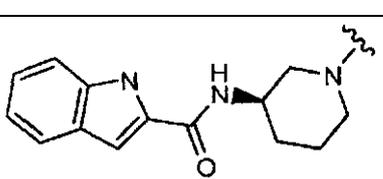
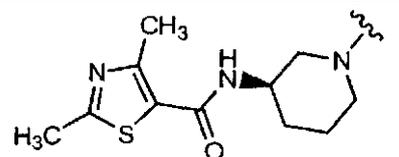
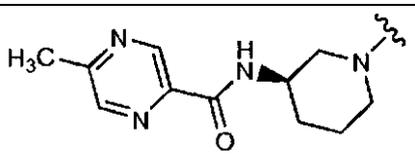
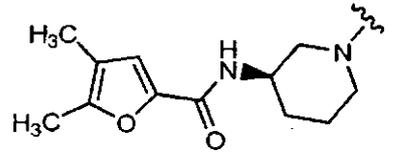
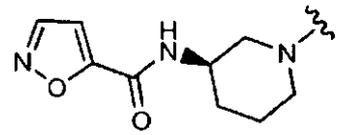
(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
83		557,62	558,08
84		431,49	432,08
85		561,62	561,97
86		632,66	632,94
87		529,60	529,98
88		543,63	544,01
89		549,67	549,96
90		568,64	568,91
91		611,62	611,90
92		611,62	611,91

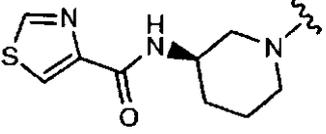
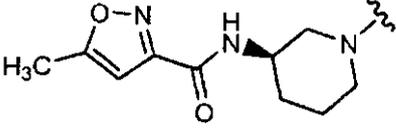
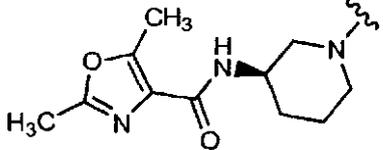
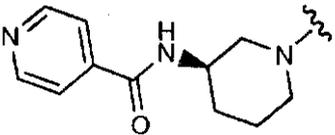
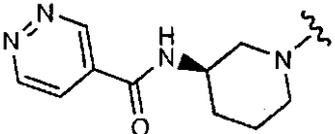
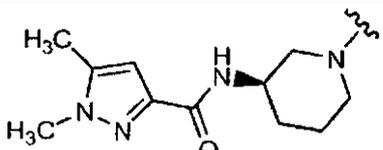
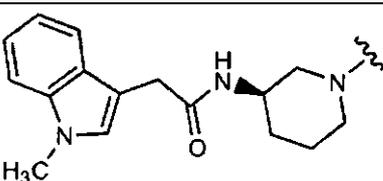
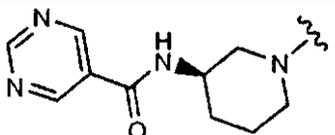
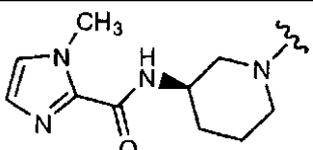
(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
93		611,62	611,90
94		571,68	571,96
95		599,73	600,00
96		557,65	557,94
97		632,66	632,88
98		632,66	632,86
99		570,69	570,79
100		583,67	583,89
101		571,68	571,95
102		578,07	577,84

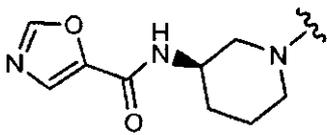
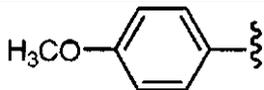
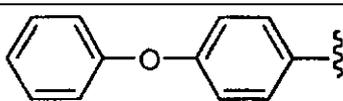
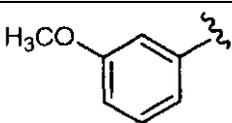
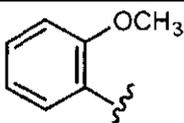
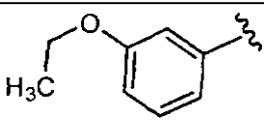
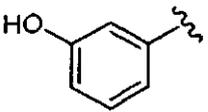
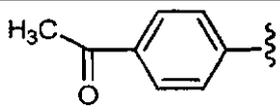
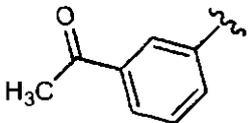
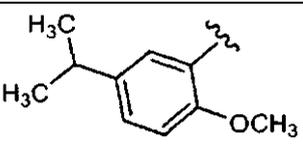
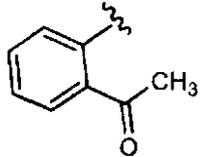
(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
103		547,61	574,90
104		535,65	535,95
105		544,61	544,91
106		589,72	589,91
107		568,66	568,88
108		567,65	567,95
109		563,68	563,94
110		544,61	544,96
111		546,63	546,96
112		519,56	519,94

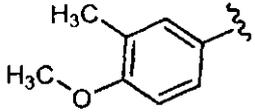
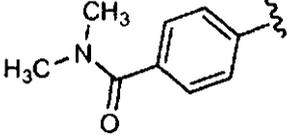
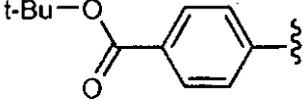
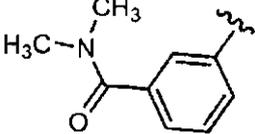
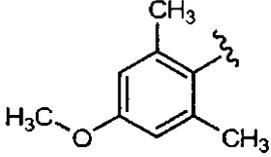
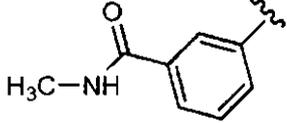
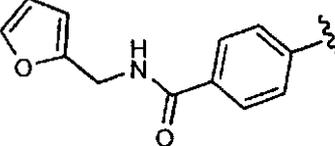
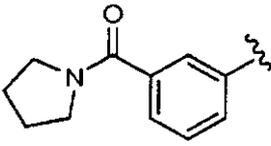
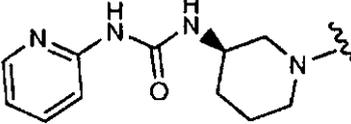
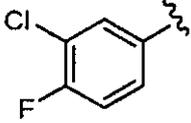
(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
113		535,63	535,89
114		533,59	533,90
115		547,61	547,96
116		529,60	529,94
117		530,59	530,89
118		546,63	546,96
119		595,70	596,00
120		530,59	530,90
121		532,60	532,94

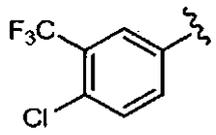
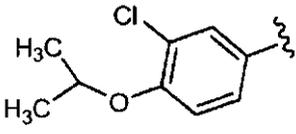
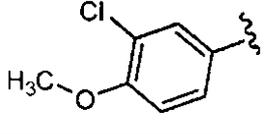
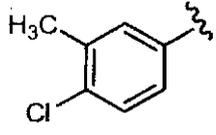
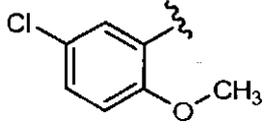
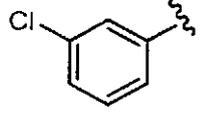
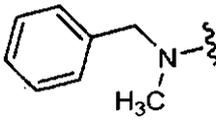
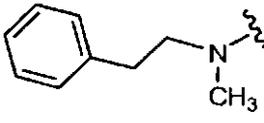
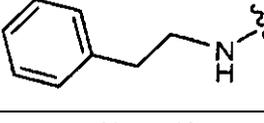
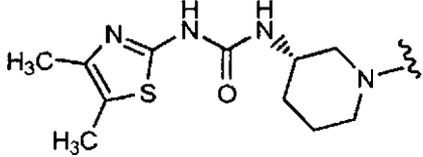
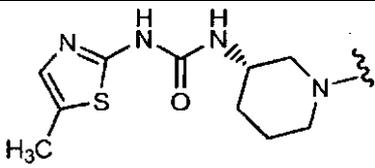
(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
122		519,56	519,89
123		432,48	432,92
124		494,55	494,94
125		432,48	432,94
126		432,48	432,94
127		446,50	446,95
128		418,45	418,92
129		444,49	474,98
130		444,49	444,91
131		474,56	474,98
132		444,49	444,92

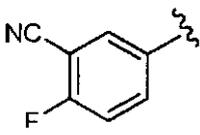
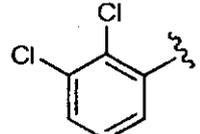
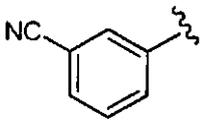
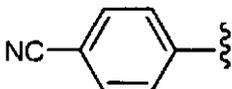
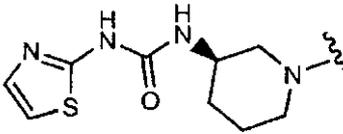
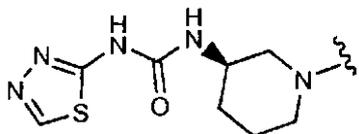
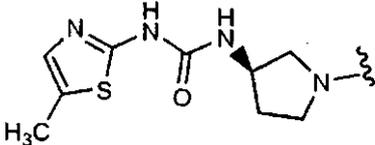
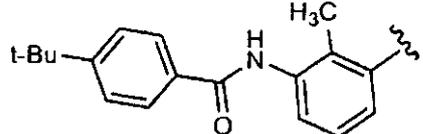
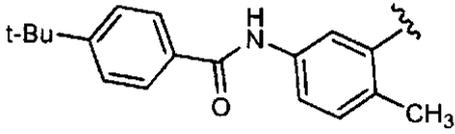
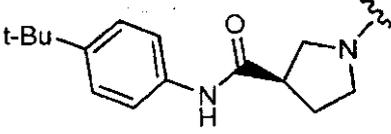
(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
133		446,50	446,95
134		473,53	473,94
135		502,57	502,95
136		473,53	473,92
137		460,53	460,95
138		459,50	459,95
139		525,56	525,90
140		499,57	499,97
141		544,61	545,50
142		454,89	454,85

(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
143		504,89	504,85
144		494,98	494,88
145		466,92	466,85
146		450,92	450,86
147		466,92	466,86
148		436,90	436,86
149		445,51	446,06
150		459,54	460,12
151		445,51	446,12
152		578,69	579,09
153		564,66	565,05

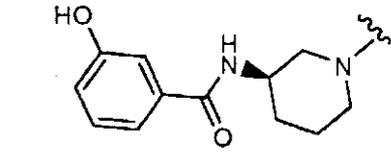
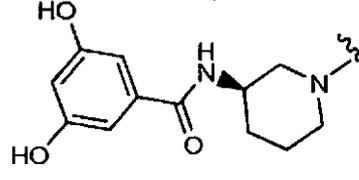
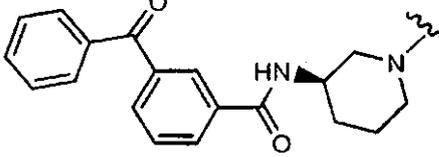
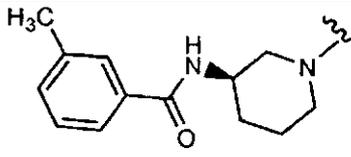
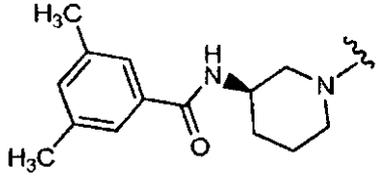
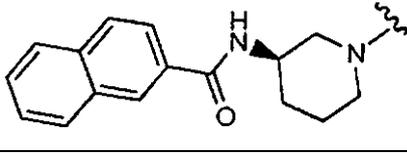
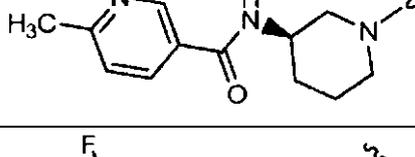
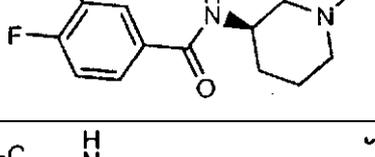
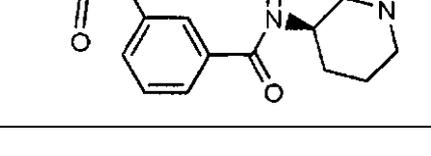
(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
154		445,45	446,03
155		471,34	472,45
156		427,46	427,86
157		427,46	427,86
158		550,63	551,08
159		551,62	552,03
160		550,63	551,07
161		591,70	592,23
162		591,70	592,21
163		570,68	571,33

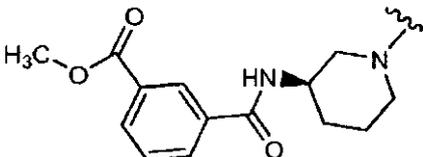
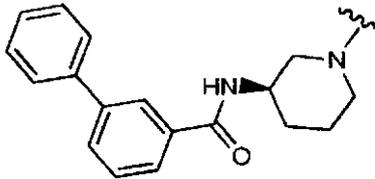
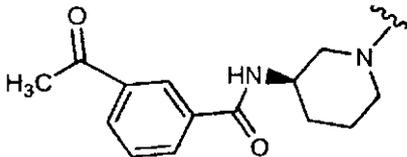
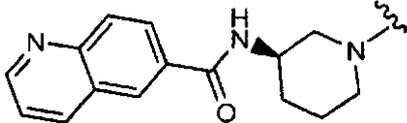
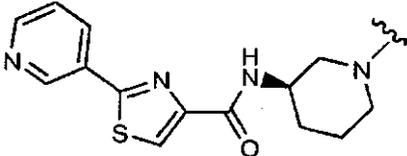
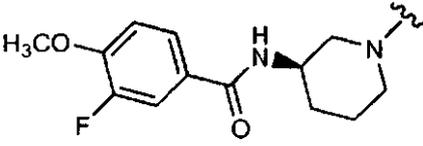
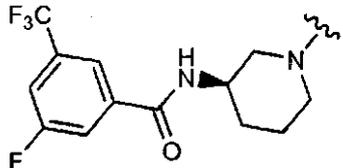
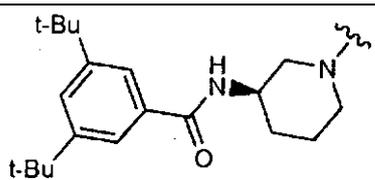
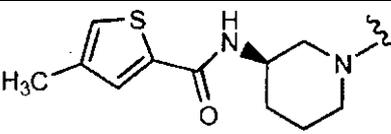
(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
164		584,71	585,32
165		453,49	454,16
166		439,46	440,16
167		514,02	551,24
168		604,70	605,43
169		605,69	606,44
170		594,66	595,43
171		610,73	611,41
172		588,66	589,14

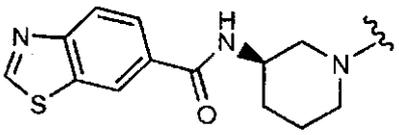
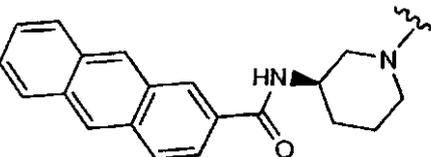
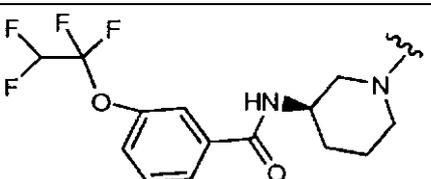
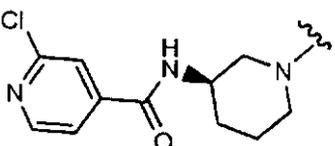
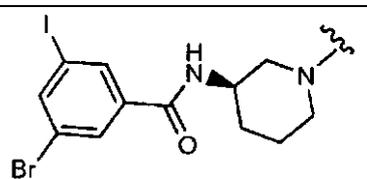
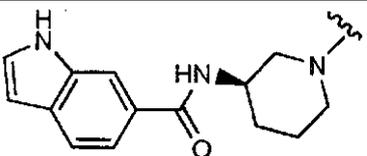
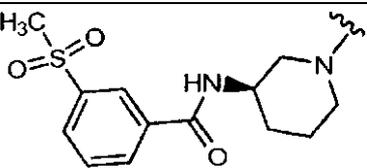
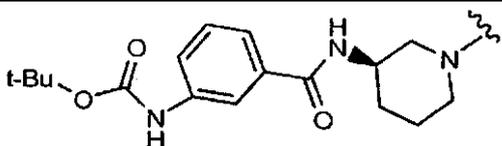
(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
173		544,61	545,11
174		560,61	561,09
175		632,72	633,15
176		542,64	543,15
177		556,66	557,16
178		578,67	579,11
179		543,63	544,11
180		564,59	565,09
181		585,66	586,13

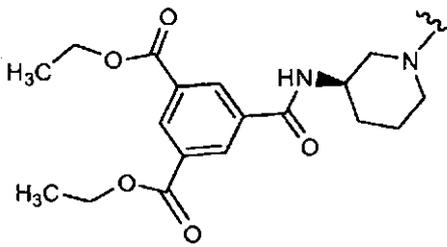
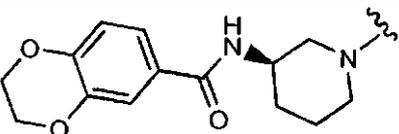
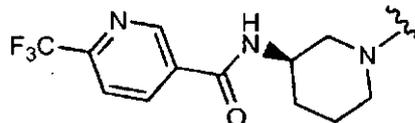
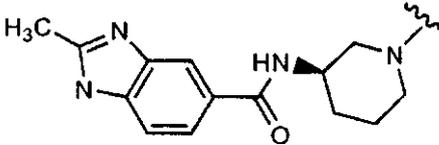
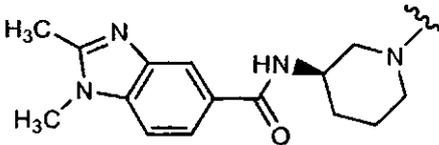
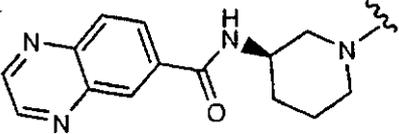
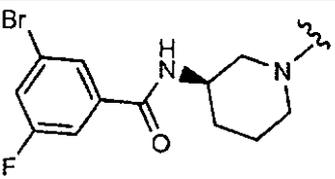
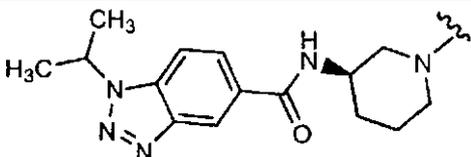
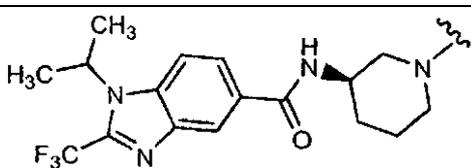
(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
182		586,65	587,10
183		604,71	605,10
184		570,65	571,14
185		579,66	580,11
186		612,71	613,10
187		576,63	577,10
188		614,60	615,09
189		640,82	641,21
190		548,67	549,09

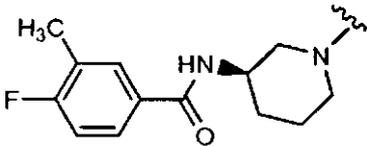
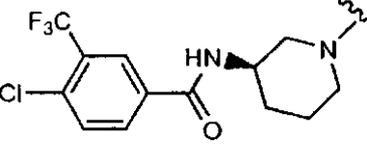
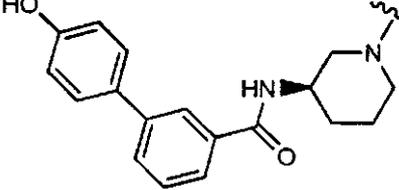
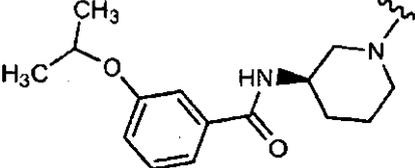
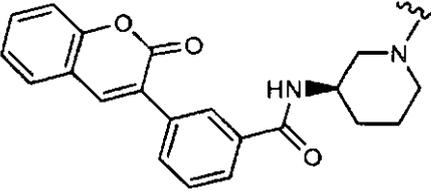
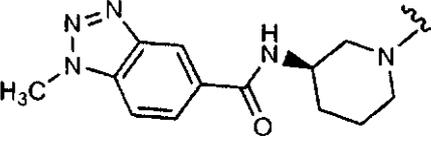
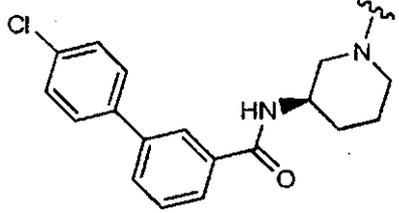
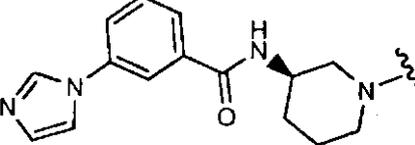
(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
191		585,69	586,09
192		628,73	629,15
193		644,62	645,08
194		564,04	564,08
195		733,40	732,90
196		567,65	586,11
197		606,70	607,05
198		643,74	644,17

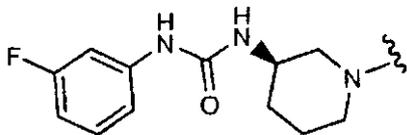
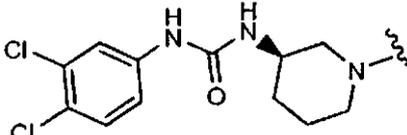
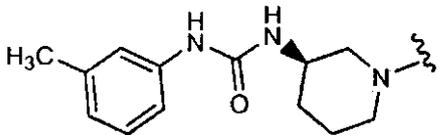
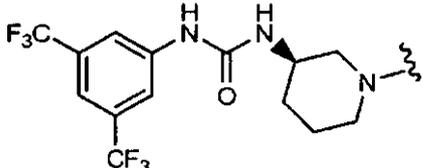
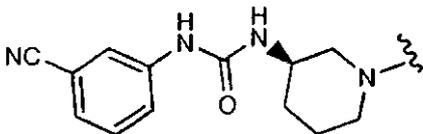
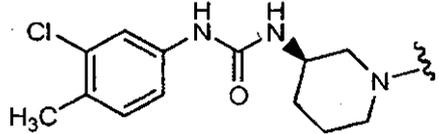
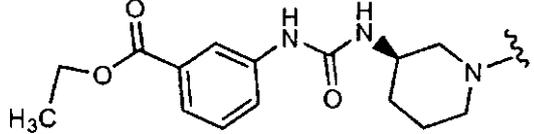
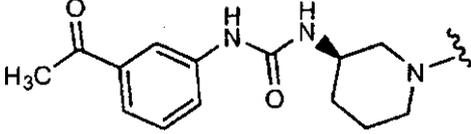
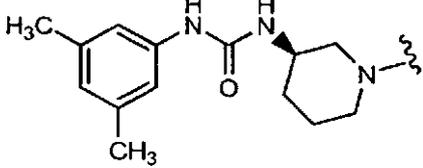
(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
199		672,74	673,17
200		586,65	587,09
201		597,60	598,08
202		582,66	583,13
203		596,69	597,15
204		580,65	581,10
205		625,50	625,00
206		611,70	612,13
207		678,71	679,13

(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
208		560,63	561,09
209		631,05	631,04
210		620,71	621,11
211		586,69	587,11
212		672,74	673,11
213		583,65	584,10
214		639,15	639,08
215		594,67	595,10

(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
216		561,62	562,08
217		612,52	612,03
218		557,65	558,08
219		679,62	680,17
220		568,64	569,04
221		592,10	592,08
222		615,69	616,15
223		585,66	586,10
224		571,68	572,11

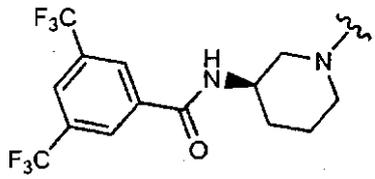
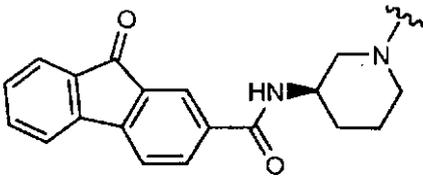
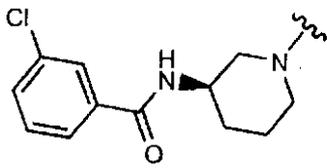
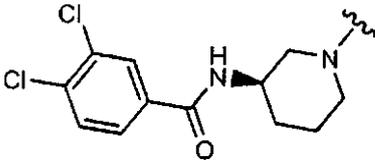
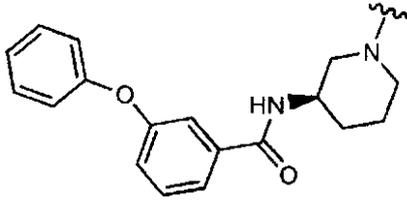
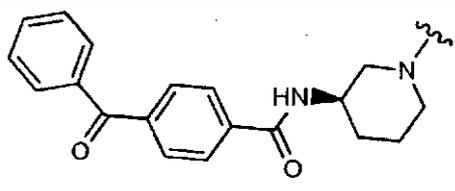
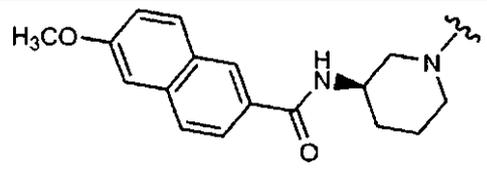
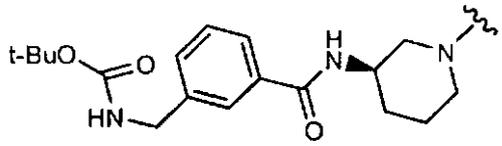
(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
225		476,31	572,10
226		646,07	646,10
227		596,65	597,10
228		596,06	596,04
229		684,79	685,03
230		575,64	576,09
231		579,61	580,07
232		657,77	658,23
233		629,61	630,09

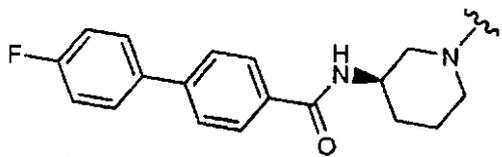
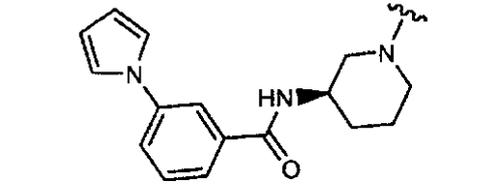
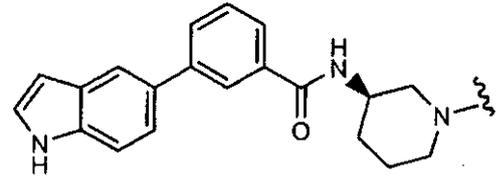
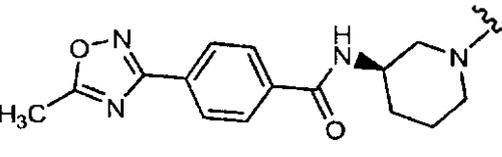
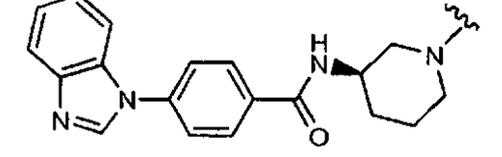
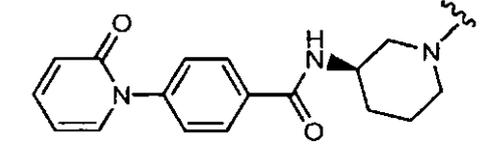
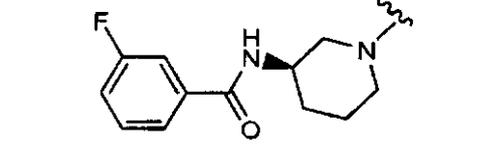
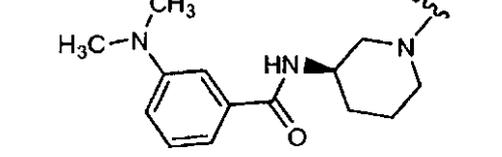
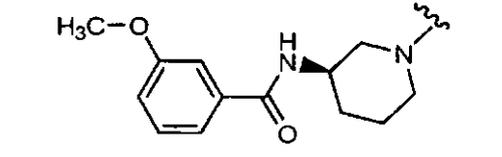
(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
234		608,10	608,09
235		603,68	604,14
236		643,74	644,15
237		686,40	686,97
238		673,60	673,09
239		673,60	673,09
240		626,76	627,17
241		648,64	649,14

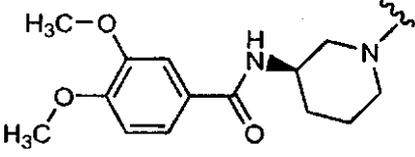
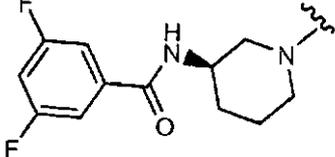
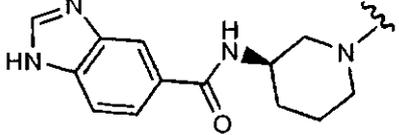
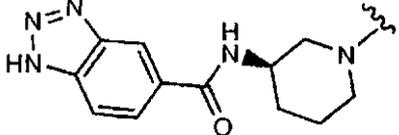
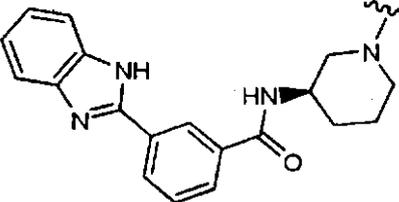
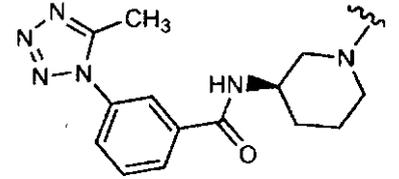
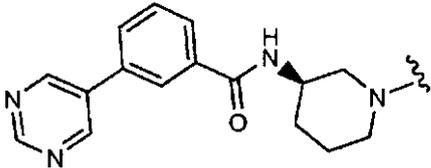
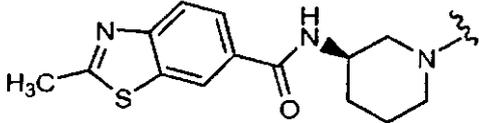
(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
242		664,60	665,10
243		630,70	631,09
244		563,06	563,00
245		597,50	596,97
246		620,71	621,16
247		632,72	633,13
248		608,70	609,09
249		657,77	658,21

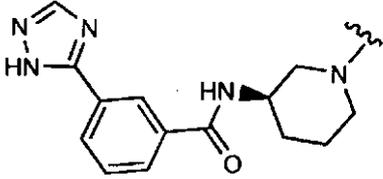
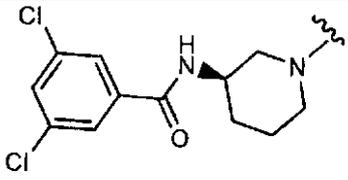
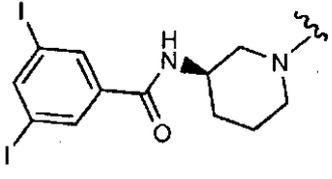
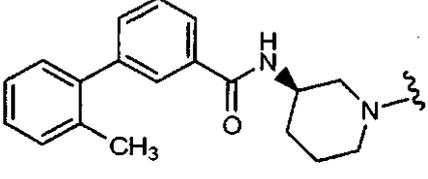
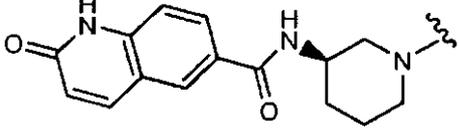
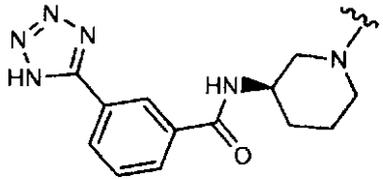
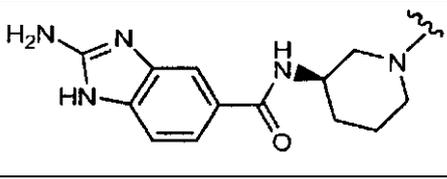
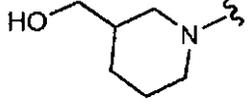
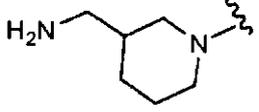
(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
250		622,70	623,11
251		593,69	594,07
252		643,74	644,15
253		610,67	611,07
254		644,73	645,15
255		621,70	622,10
256		546,60	547,02
257		571,68	572,05
258		558,64	559,05

(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
259		588,66	589,07
260		564,59	565,02
261		568,64	569,03
262		569,62	570,03
263		644,73	645,15
264		610,68	611,13
265		606,68	607,09
266		599,71	600,05

(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
267		595,66	596,07
268		597,50	597,03
269		780,39	780,91
270		618,73	619,15
271		595,66	596,15
272		596,65	597,05
273		583,65	584,09
274		439,51	440,16
275		438,53	439,20

(Continuación)

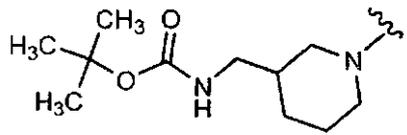
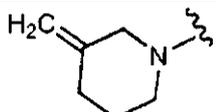
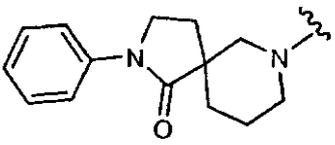
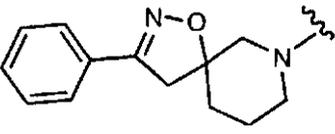
Ej.	G ₂	PF	EM obs. (M+H) ⁺
276		538,65	539,20
277		421,50	422,13
278		554,65	555,20
279		540,62	541,40

TABLA 2

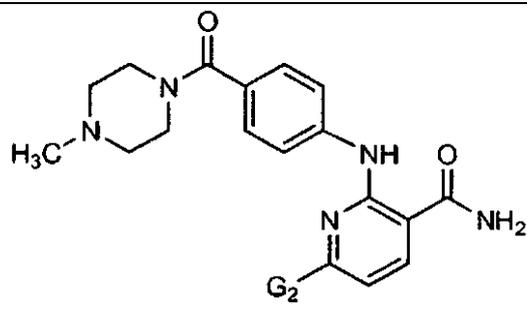
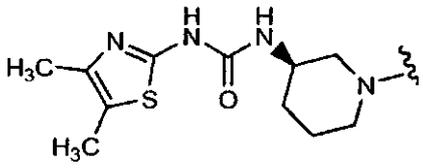
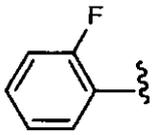
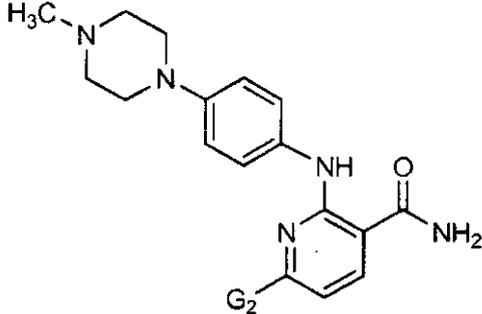
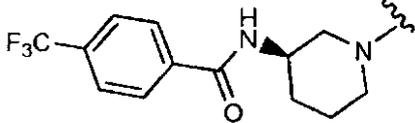
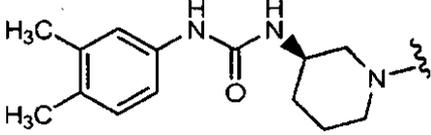
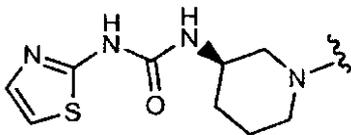
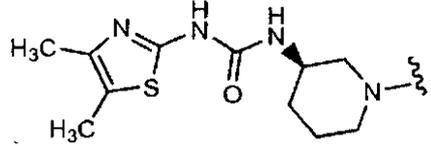
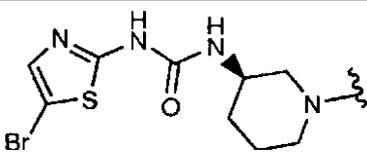
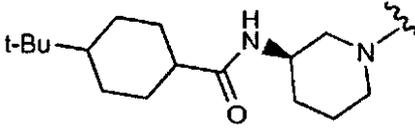
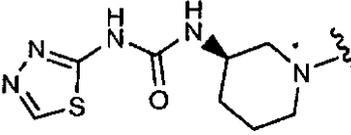
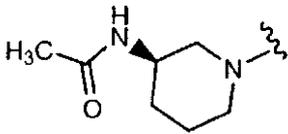
Ej.	G ₂	PF	M+H
			
280		591,73	592,15
281		433,48	434,09

TABLA 3

Ej.	G ₂	PF	M+H
			
282		581,63	582,23
283		556,70	557,27
284		535,66	536,20
285		563,72	564,23
286		614,56	613,2 615,2
287		575,79	576,37
288		536,65	537,20
289		451,56	452,17

(Continuación)

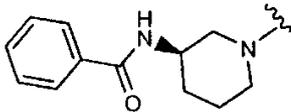
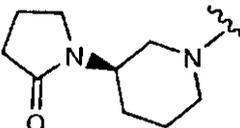
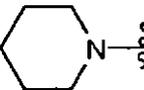
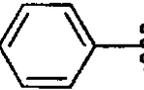
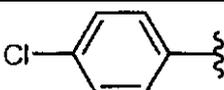
Ej.	G ₂	PF	M+H
290		513,63	514,21
291		477,60	478,25
292		394,51	395,14
293		387,48	388,15
294		421,92	422,08

TABLA 4

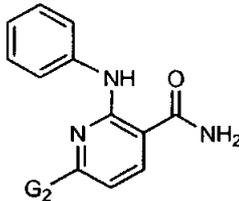
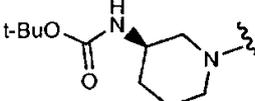
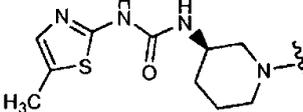
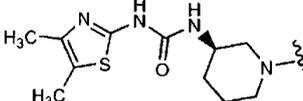
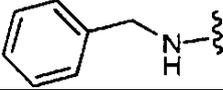
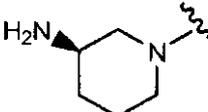
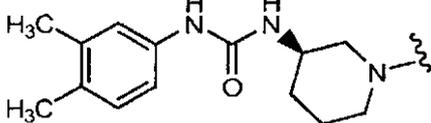
Ej.	G ₂	PF	M+H
			
295		411,50	412,22
296		451,54	452,12
297		465,57	466,13
298		318,37	319,14
299		311,38	312,25
300		458,56	459,31

TABLA 5

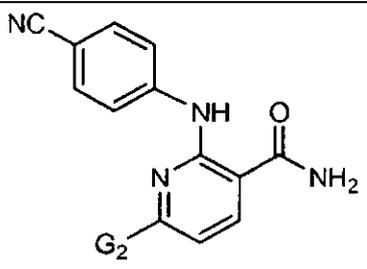
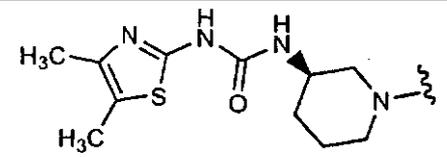
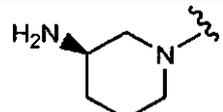
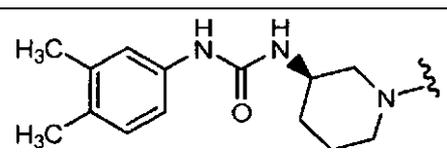
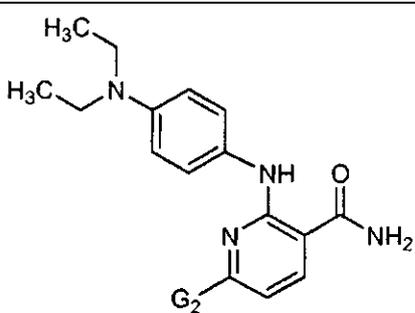
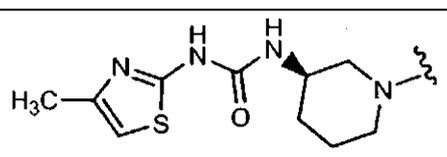
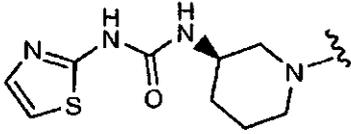
Ej.	G ₂	PF	M+H
			
301		490,58	491,05
302		336,39	337,24
303		483,56	484,37

TABLA 6

Ej.	G ₂	PF	M+H
			
304		522,67	523,23
305		508,64	509,15

(Continuación)

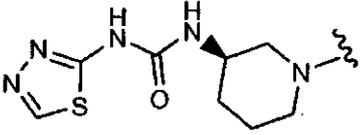
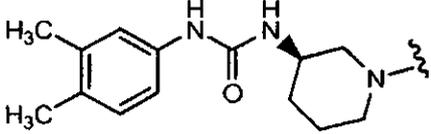
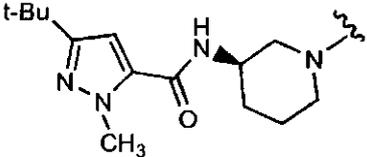
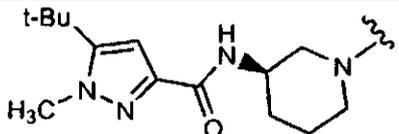
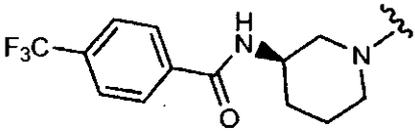
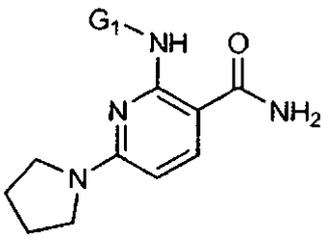
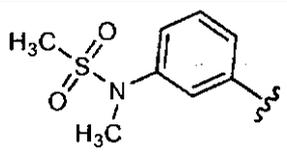
Ej.	G ₂	PF	M+H
306		509,63	510,19
307		529,68	530,29
308		546,71	547,30
309		546,71	547,27
310		554,61	555,23

TABLA 7

Ej.	G ₁	PF	M+H
311		389,48	390,10
312		375,45	376,00

(Continuación)

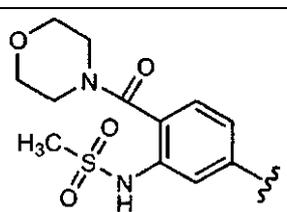
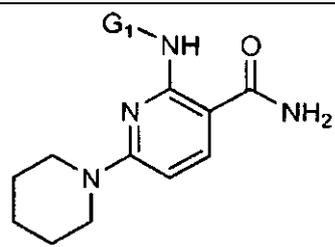
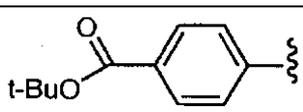
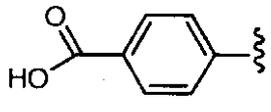
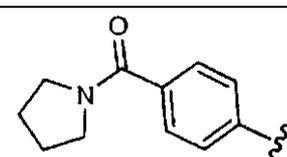
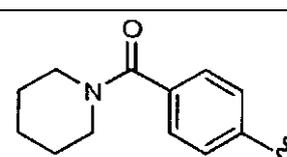
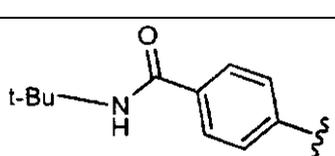
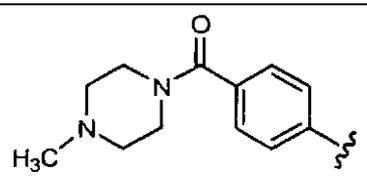
Ej.	G ₁	PF	M+H
313		488,57	489,10

TABLA 8

Ej.	G ₁	PF	M+H
			
314		396,48	397,20
315		340,38	341,08
316		393,48	394,22
317		407,51	408,21
318		395,50	396,17
319		422,52	423,14

(Continuación)

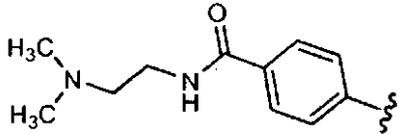
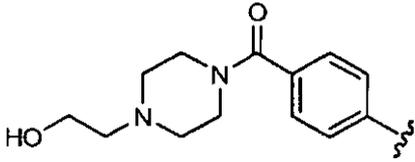
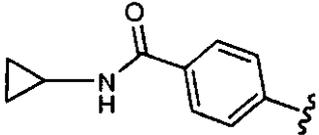
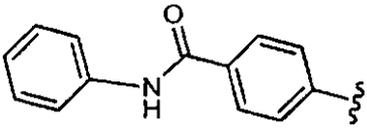
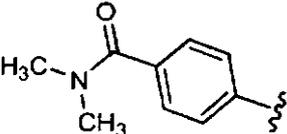
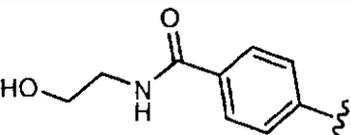
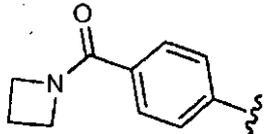
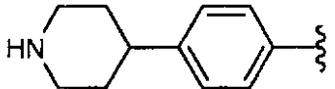
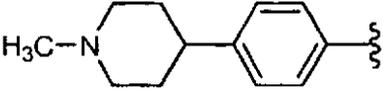
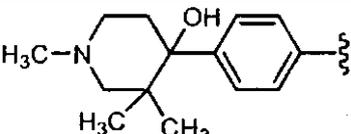
Ej.	G ₁	PF	M+H
320		410,51	411,16
321		452,55	453,14
322		379,46	380,13
323		415,49	416,10
324		367,44	368,17
325		387,44	384,19
326		379,46	380,11
327		379,50	380,17
328		393,53	394,17
329		437,58	438,24

TABLA 9

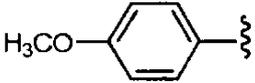
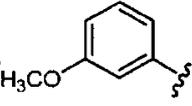
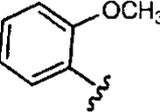
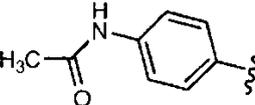
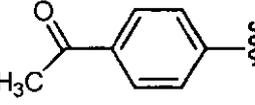
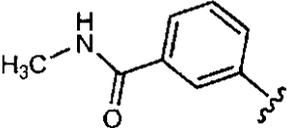
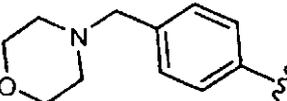
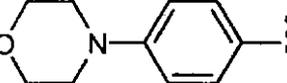
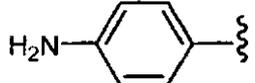
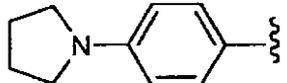
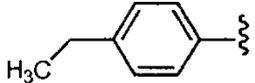
Ej.	G ₁	PF	M+H
330		481,57	482,06
331		481,57	482,04
332		481,57	482,05
333		508,60	509,08
334		493,58	494,08
335		508,60	509,11
336		550,68	551,23
337		536,65	537,06
338		466,56	467,08
339		520,65	521,11
340		479,60	480,30

TABLA 10

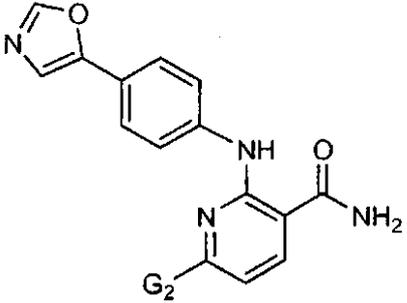
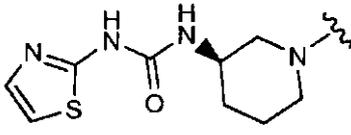
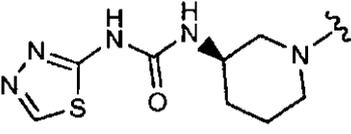
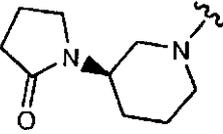
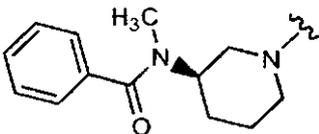
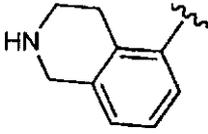
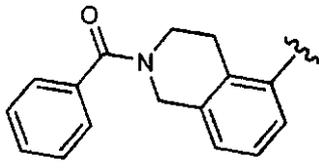
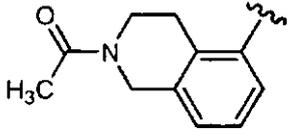
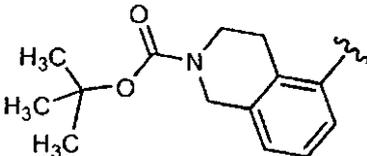
Ej.	G ₂	PF	M+H
			
341		504,56	505,11
342		505,55	506,09
343			447,28
344			497,33
345		411,46	412,15
346		515,57	516,16
347		453,50	454,13
348		511,58	comprobar valor

TABLA 11

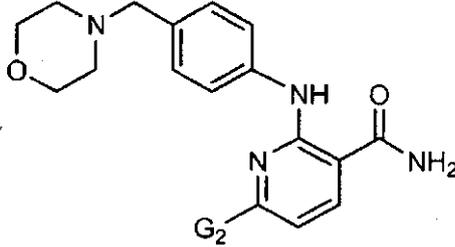
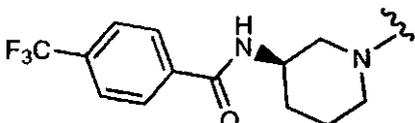
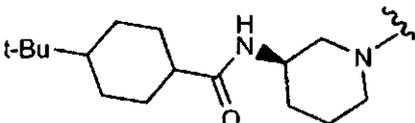
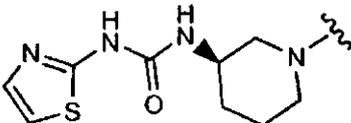
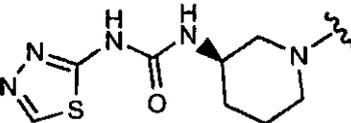
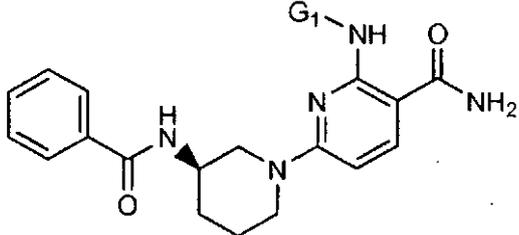
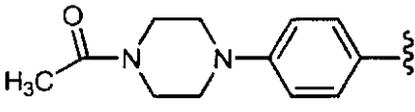
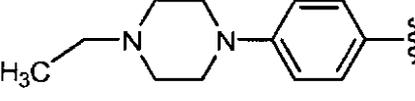
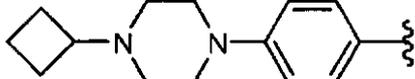
Ej.	G ₂	PF	M+H
			
349		582,62	583,22
350		576,77	577,37
351		536,55	537,20
352		537,64	538,17

TABLA 12

Ej.	G ₁	PF	M+H
			
353		541,64	542,12
354		527,66	528,20
355		553,70	554,21

(Continuación)

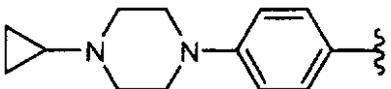
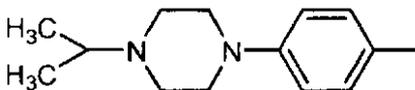
Ej.	G ₁	PF	M+H
356		539,67	540,32
357		541,7	542,21

TABLA 13

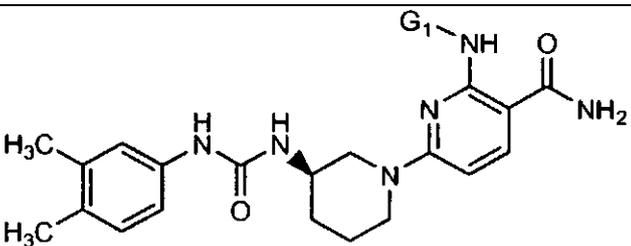
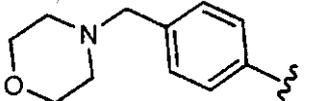
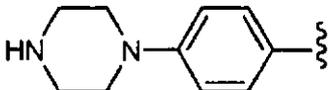
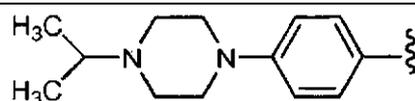
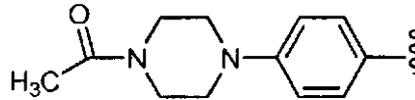
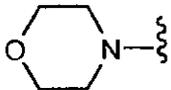
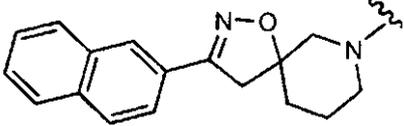
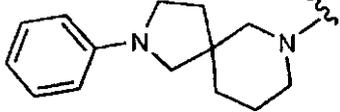
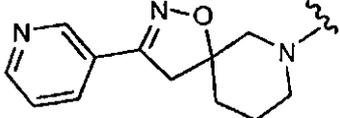
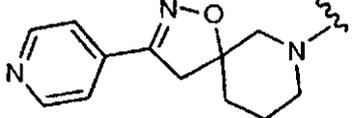
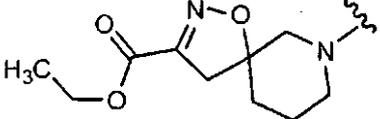
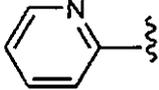
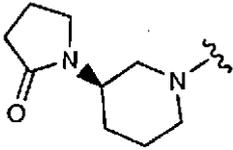
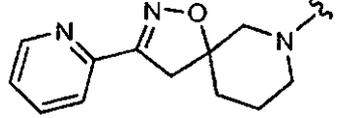
Ej.	G ₁	PF	M+H
			
358		557,69	558,26
359		542,68	543,18
360		584,75	585,25
361		584,71	585,20

TABLA 14

Ej.	G ₂	PF	M+H
362		376,44	377,00
363		555,66	556,18
364		505,64	506,10
365		506,58	507,11
366		506,58	507,11
367		501,56	502,10
368		368,42	369,00
369	 <p style="text-align: center;">quiral</p>	457,55	458,12
370		506,58	507,16

(Continuación)

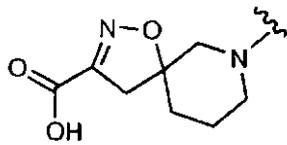
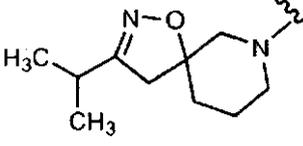
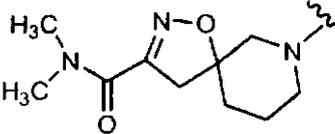
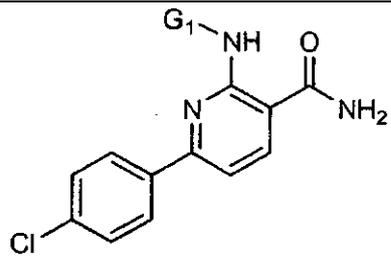
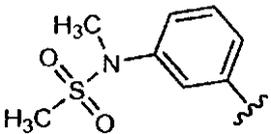
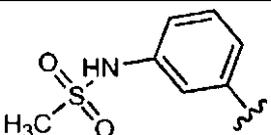
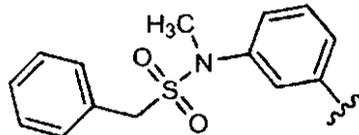
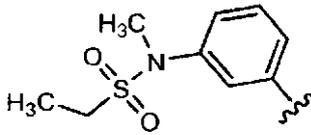
Ej.	G ₂	PF	M+H
371		473,51	474,00
372		471,58	472,17
373		500,58	501,11

TABLA 15

			
Ej.	G ₁	PF	M+H
374		430,91	431,00
375		416,89	417,00
376		507,01	507,00
377		444,94	445,00

(Continuación)

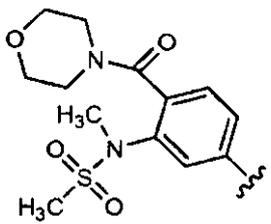
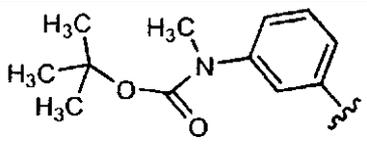
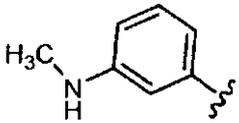
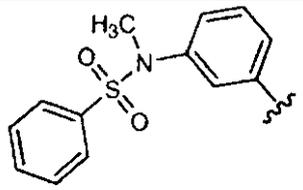
Ej.	G ₁	PF	M+H
378		518,59	519,10
379		452,94	453,10
380		352,82	353,00
381		492,99	493,00

TABLA 16

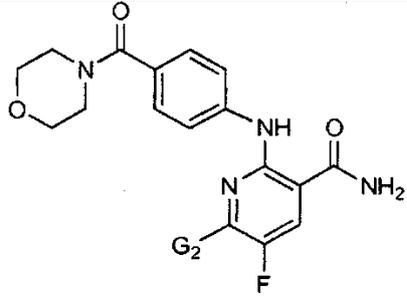
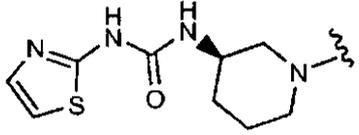
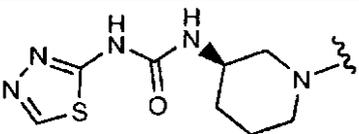
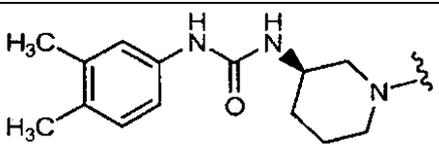
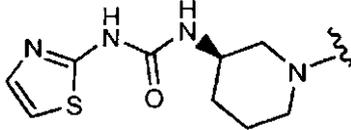
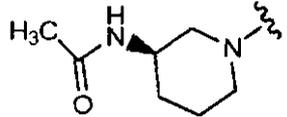
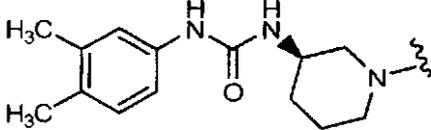
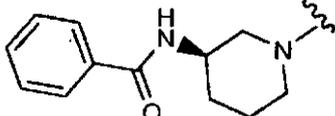
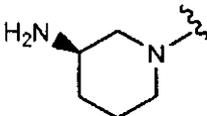
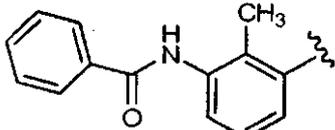
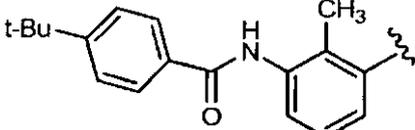
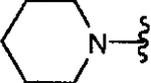
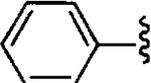
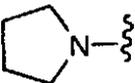
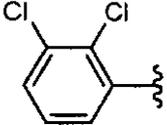
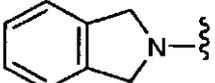
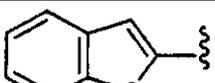
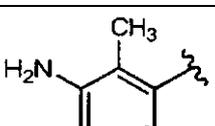
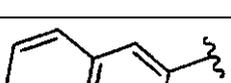
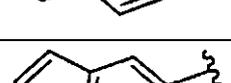
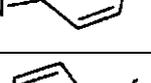
Ej.	G ₂	PF	M+H
			
382		568,62	569,19
383		569,61	570,21
384		589,66	590,28

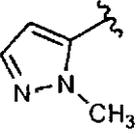
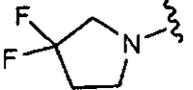
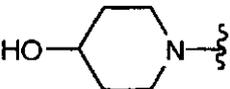
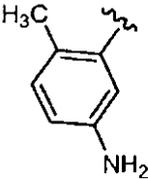
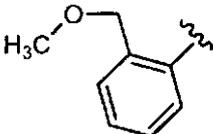
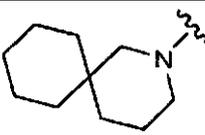
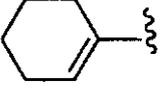
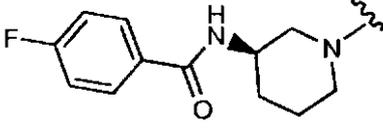
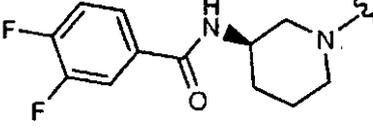
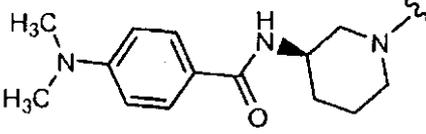
TABLA 17

Ej.	G ₂	PF	M+H
385		553,65	554,24
386		469,55	470,21
387		574,69	575,31
388		531,69	532,26
389		427,52	428,25
390		538,62	539,26
391		594,72	595,36

(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	M+H
392		583,66	584,18
393		412,50	413,10
394		405,47	406,10
395		398,48	399,12
396		474,36	474,02
397		446,52	447,14
398		445,49	446,04
399		439,91	440,04
400		434,51	435,13
401		455,53	456,12
402		444,50	445,13
403		411,50	412,08

(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	M+H
404		409,46	410,12
405		448,48	449,08
406		434,46	435,09
407		428,50	429,14
408		434,51	435,13
409		449,52	450,11
410		480,62	481,19
411		409,51	410,16
412		549,62	550,16
413		567,61	568,18
414		574,70	575,22

(Continuación)

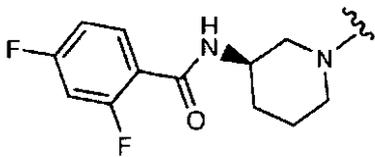
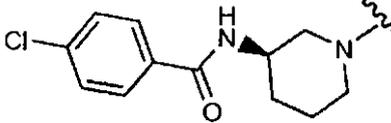
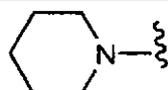
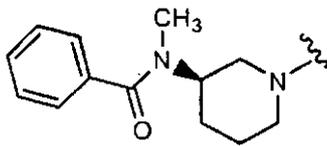
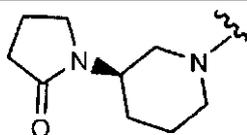
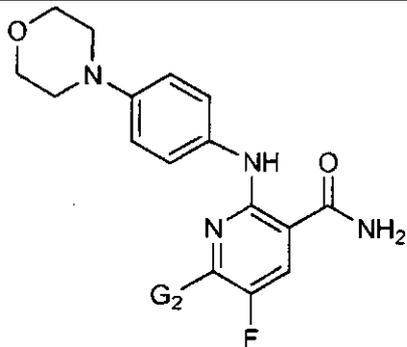
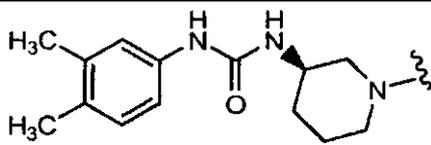
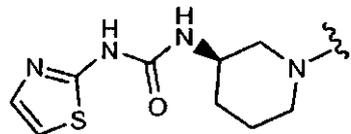
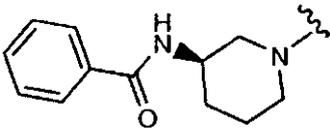
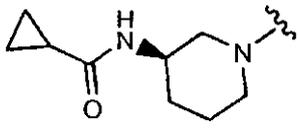
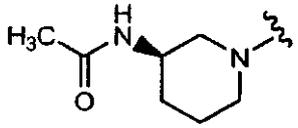
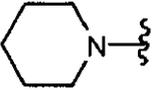
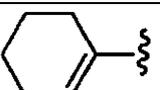
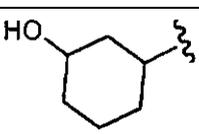
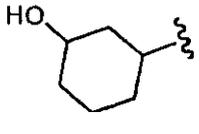
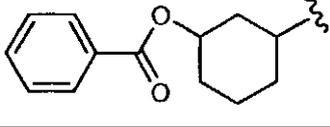
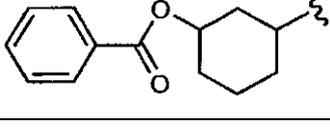
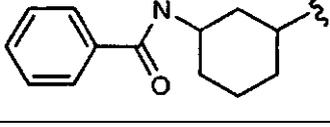
Ej.	G ₂	PF	M+H
415		567,61	568,15
416		566,08	566,16
417		411,52	412,11
418		545,66	546,38
419		495,60	496,39

TABLA 18

Ej.	G ₂	PF	M+H
			
420		561,65	562,34
421		540,61	541,24

(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	M+H
422		518,58	519,20
423		482,55	483,12
424		456,51	457,12
425		399,46	400,10
426		398,48	399,10
427		396,46	397,13
428		414,48	415,14
429		414,48	415,18
430		518,59	519,19
431		518,59	519,18
432		517,60	518,18

(Continuación)

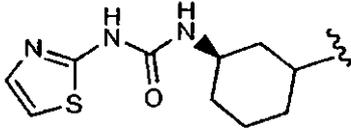
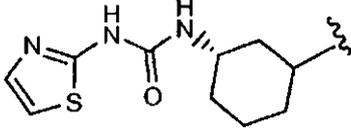
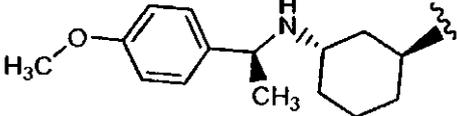
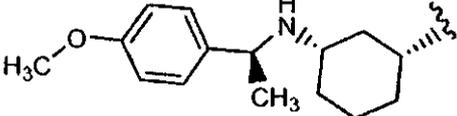
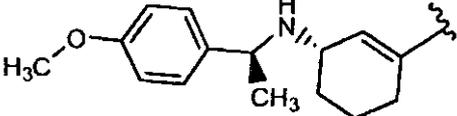
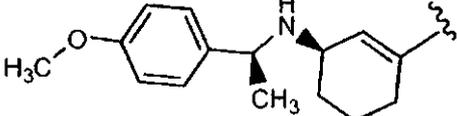
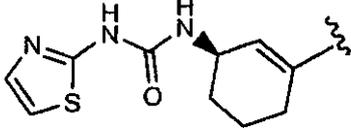
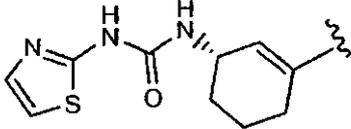
Ej.	G ₂	PF	M+H
433		539,63	540,16
434		539,63	540,11
435		547,67	548,29
436		547,67	548,23
437		545,66	546,29
438		545,66	546,27
439		537,62	538,25
440		537,62	538,27

TABLA 19

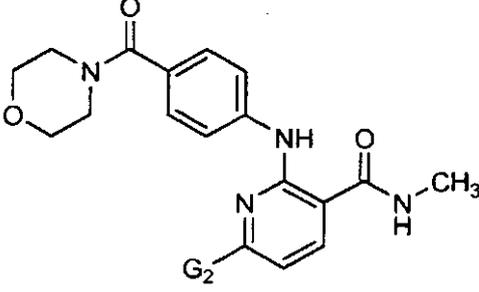
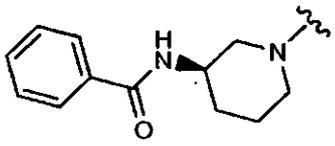
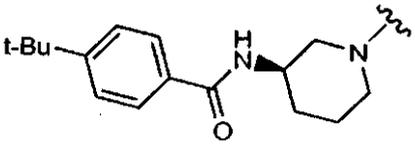
Ej.	G ₂	PF	M+H
			
441		542,63	543,43
442		598,74	599,47

TABLA 20

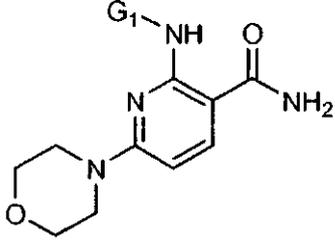
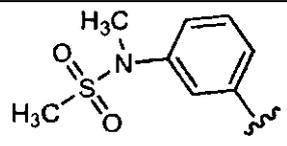
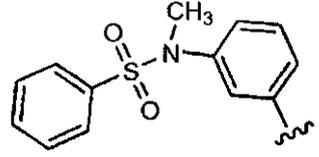
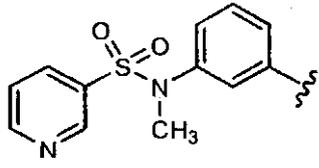
Ej.	G ₁	PF	M+H
			
443		405,48	406,10
444		467,55	468,10
445		468,54	469,10

TABLA 21

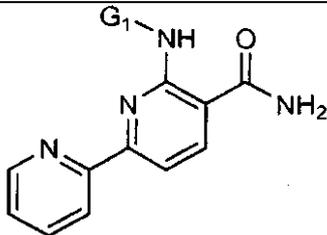
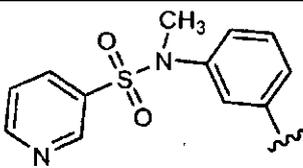
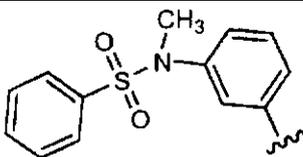
Ej.	G ₁	PF	M+H
			
446		460,52	461,00
447		459,53	460,00

TABLA 22

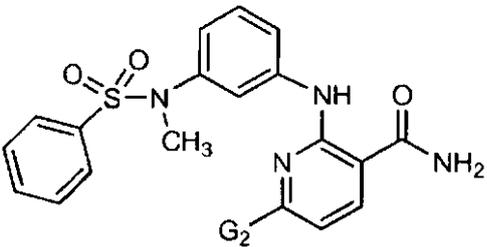
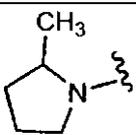
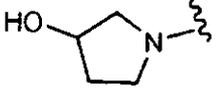
Ej.	G ₂	PF	M+H
			
448		465,58	466,10
449		467,55	468,10

TABLA 23

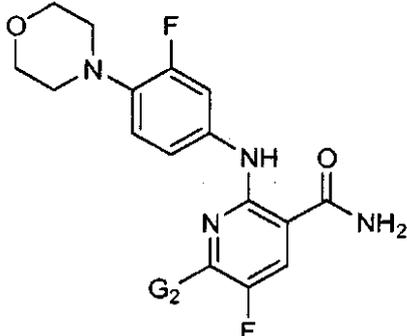
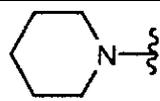
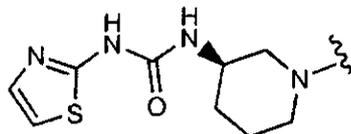
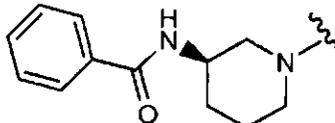
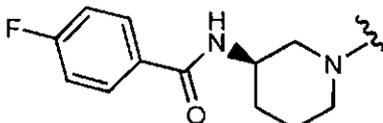
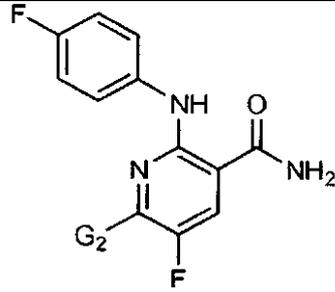
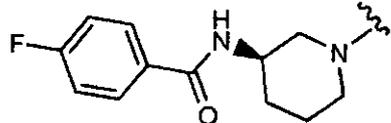
Ej.	G ₂	PF	M+H
			
450		417,46	418,15
451		558,61	559,13
452		536,58	537,00
453		554,57	554,00

TABLA 24

Ej.	G ₂	PF	M+H
			
454		469,47	470,26

(Continuación)

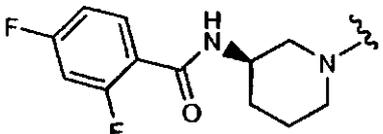
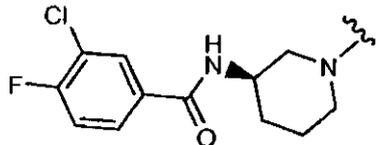
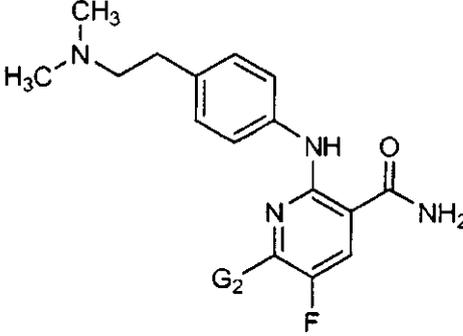
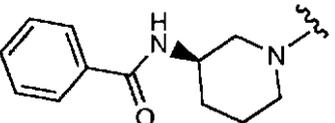
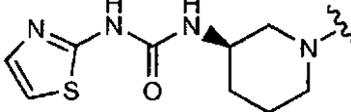
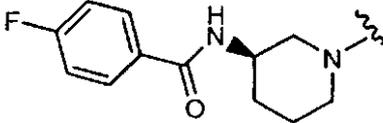
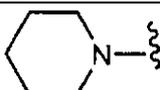
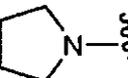
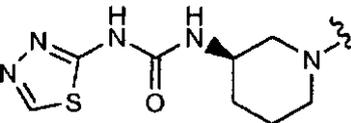
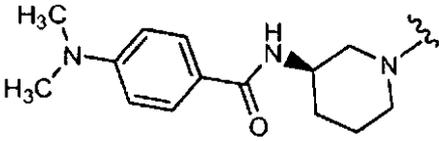
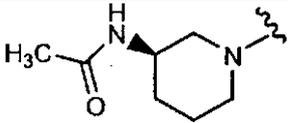
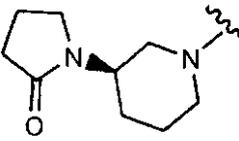
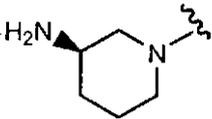
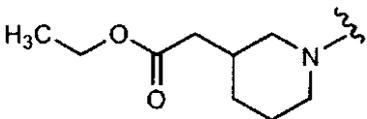
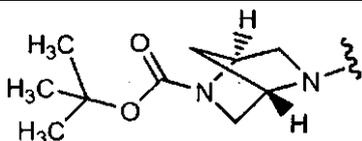
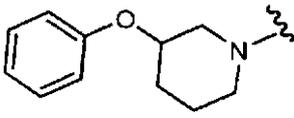
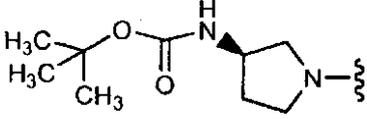
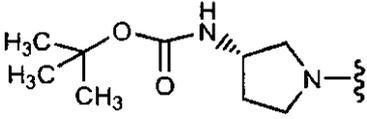
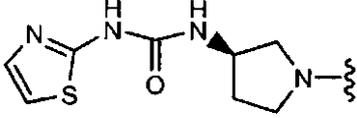
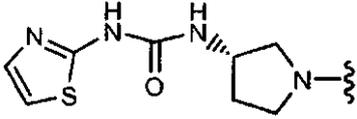
Ej.	G ₂	PF	M+H
455		487,46	488,26
456		503,91	504,25

TABLA 25

Ej.	G ₂	PF	M+H
			
457		504,61	527,09
458		526,64	527,09
459		522,60	522,00
460		385,48	386,28
461		371,46	372,21
462		527,63	528,26

(Continuación)

Ej.	G ₂	PF	M+H
463		547,68	548,35
464		442,54	443,23
465		468,57	469,22
466		400,50	401,19
467		471,57	472,03
468		498,60	499,18
469		477,58	478,00
470		486,59	487,22
471		486,59	487,40
472		512,61	513,15
473		512,61	513,15

(Continuación)

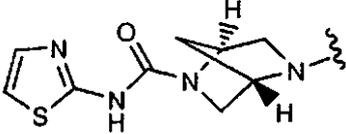
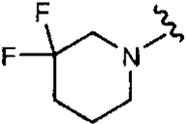
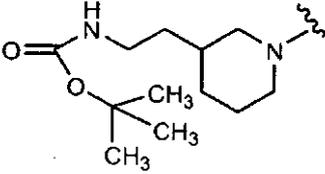
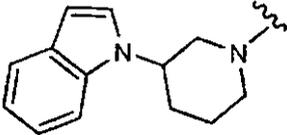
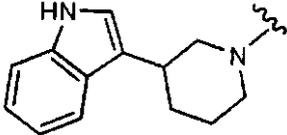
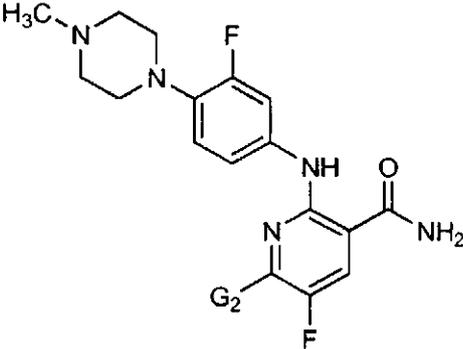
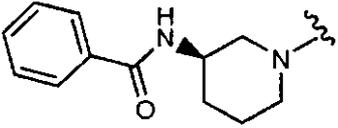
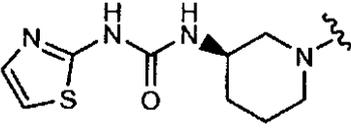
Ej.	G ₂	PF	M+H
474		524,62	525,16
475		421,46	422,03
476		528,67	529,01
477		500,62	501,01
478		500,62	500,96

TABLA 26

Ej.	G ₂	PF	M+H
			
479		549,62	550,00
480		571,65	572,00

(Continuación)

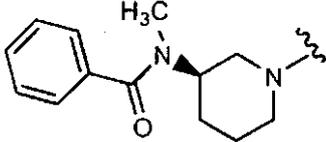
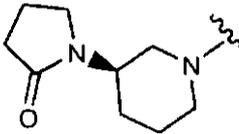
Ej.	G ₂	PF	M+H
481		563,65	564,15
482		513,59	514,13

TABLA 27

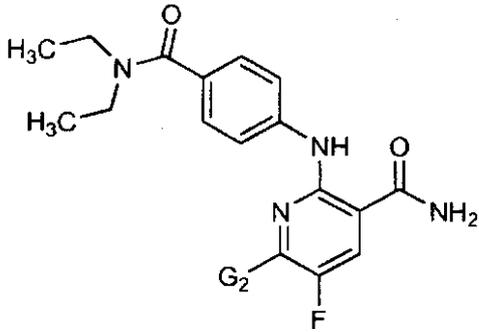
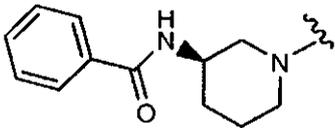
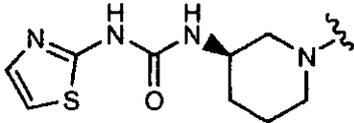
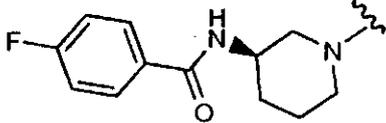
Ej.	G ₂	PF	M+H
			
483		532,62	533,41
484		554,65	555,38
485		550,61	551,37

TABLA 28

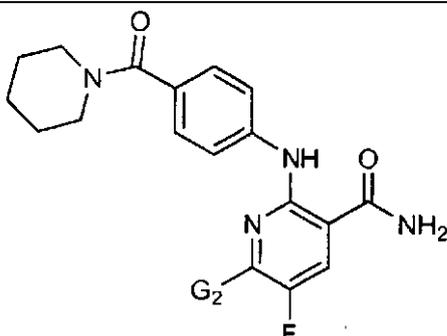
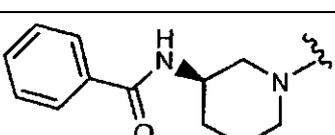
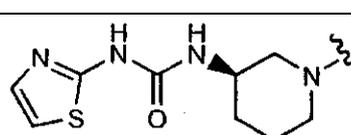
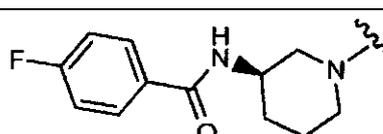
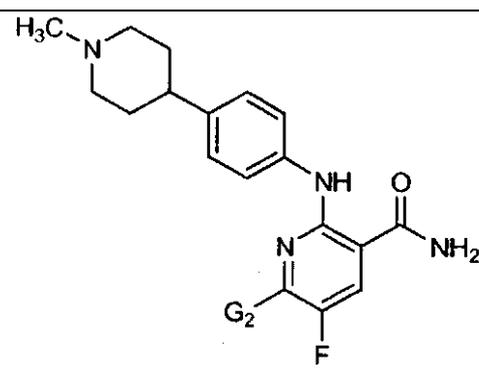
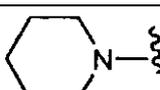
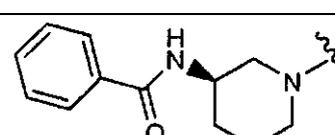
Ej.	G ₂	PF	M+H
			
486		544,63	545,37
487		566,66	567,34
488		562,62	563,37

TABLA 29

Ej.	G ₂	PF	M+H
			
489		411,52	412,25
490		530,64	531,31

(Continuación)

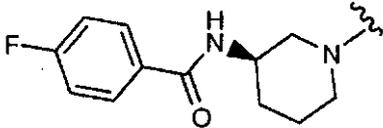
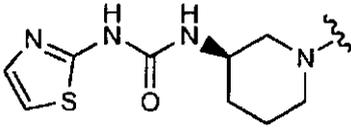
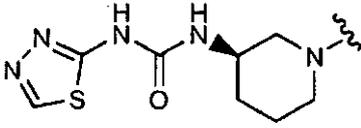
Ej.	G ₂	PF	M+H
491		548,64	549,29
492		552,68	553,27
493		553,66	554,26

TABLA 30

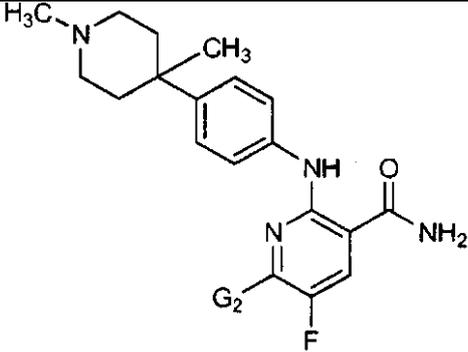
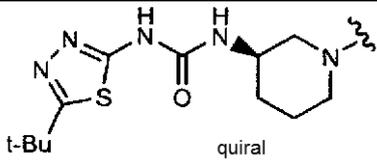
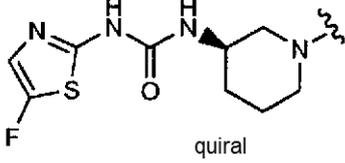
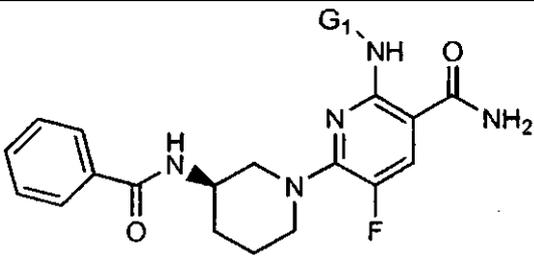
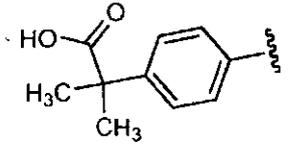
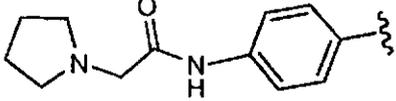
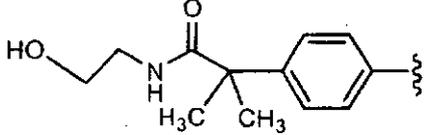
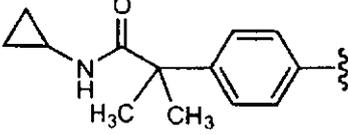
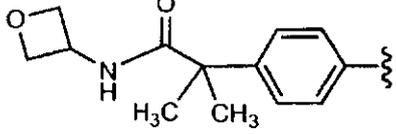
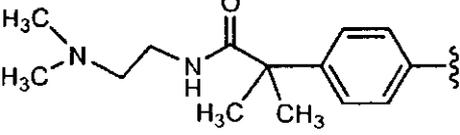
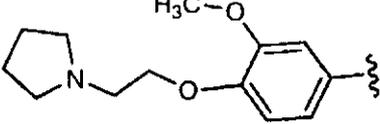
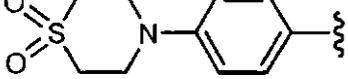
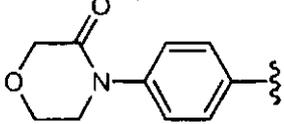
Ej.	G ₂	PF	M+H
			
494		623,80	624,29
495		584,69	585,18

TABLA 31

Ej.	G ₁	PF	M+H
			
496		519,57	520,06
497		559,64	560,11
498		562,64	563,09
499		558,65	559,12
500		574,65	575,11
501		589,71	590,17
502		576,67	577,21
503		566,66	567,10
504		532,57	533,05

(Continuación)

Ej.	G ₁	PF	M+H
505		516,62	517,10
506		511,58	511,58
507		596,72	596,72
508		540,62	540,62
509		565,55	565,55
510		595,67	596,25
511		562,64	563,18
512		550,63	551,37
513		547,63	548,24
514		505,59	506,22
515		477,54	478,12

(Continuación)

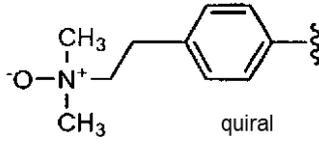
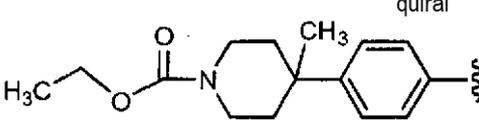
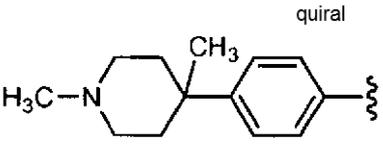
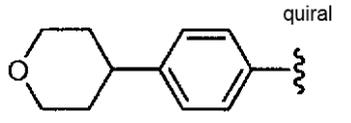
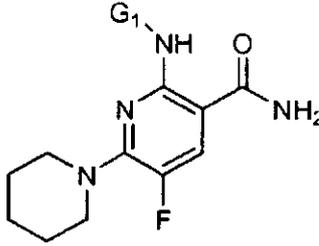
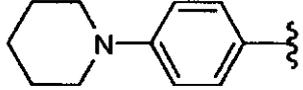
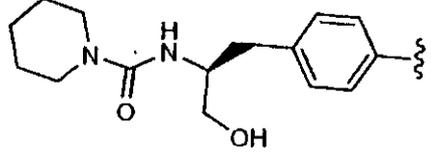
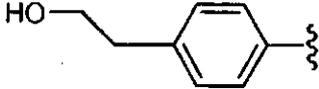
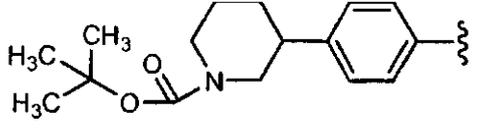
Ej.	G ₁	PF	M+H
516	 quiral	520,61	521,23
517	 quiral	602,71	603,25
518	 quiral	544,67	545,22
519	 quiral	517,60	518,00

TABLA 32

Ej.	G ₁	PF	M+H
	 quiral		
520	 quiral	397,50	398,14
521	 quiral	498,60	499,31
522	 quiral	358,42	359,18
523	 quiral	497,61	498,25

(Continuación)

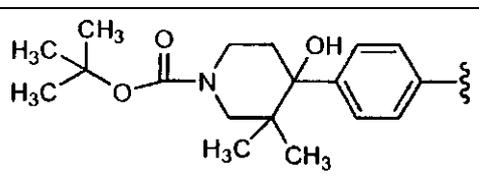
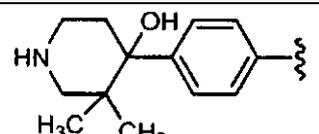
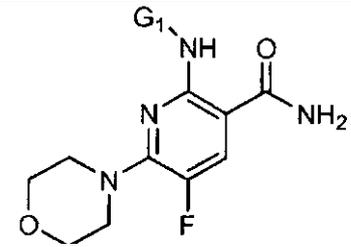
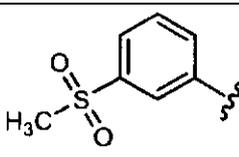
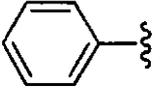
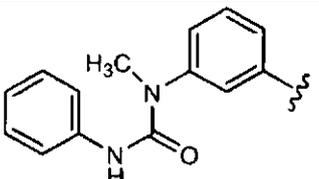
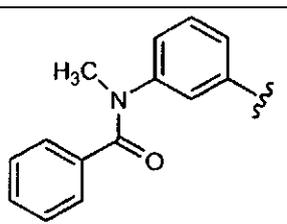
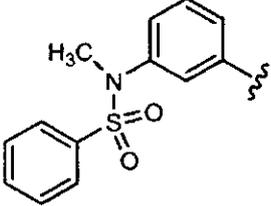
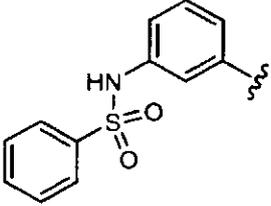
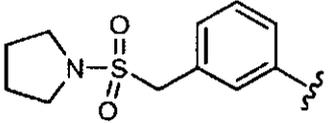
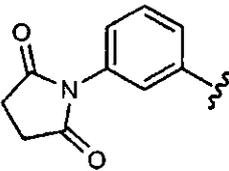
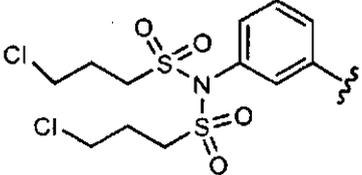
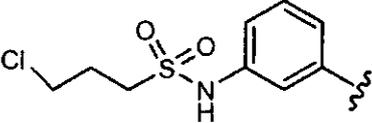
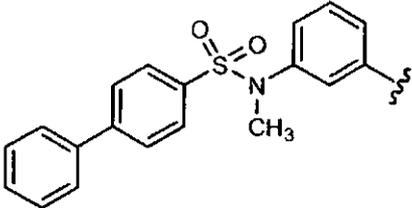
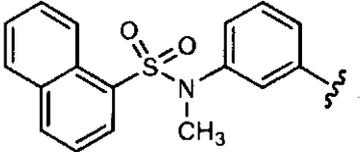
Ej.	G ₁	PF	M+H
524		541,66	542,30
525		413,45	414,13
526		441,55	442,21

TABLA 33

Ej.	G ₁	PF	M+H
			
527		394,43	395,00
528		316,33	317,00
529		464,50	465,10
530		449,48	450,10

(Continuación)

Ej.	G ₁	PF	M+H
531		485,54	486,00
532		471,51	472,00
533		463,53	464,10
534		413,41	414,00
535		612,53	613,90
536		471,94	472,00
537		561,64	562,00
538		535,60	536,10

(Continuación)

Ej.	G ₁	PF	M+H
539		535,60	536,10
540		503,53	504,00
541		503,53	504,10
542		526,01	525,90
543		489,53	490,10

TABLA 34

Ej.	G ₁	PF	M+H
544		581,67	582,22

(Continuación)

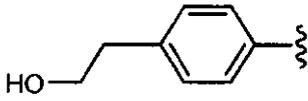
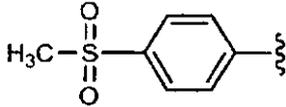
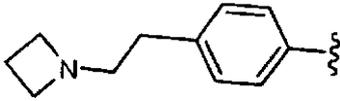
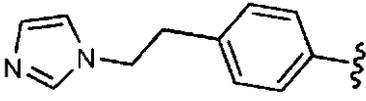
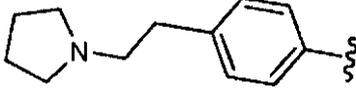
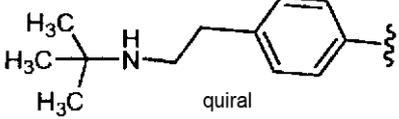
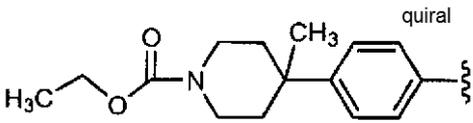
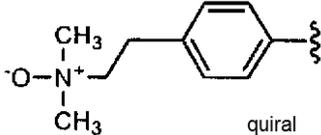
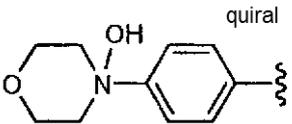
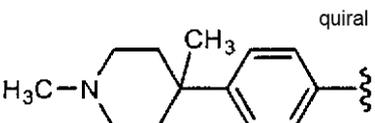
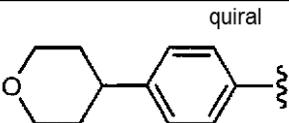
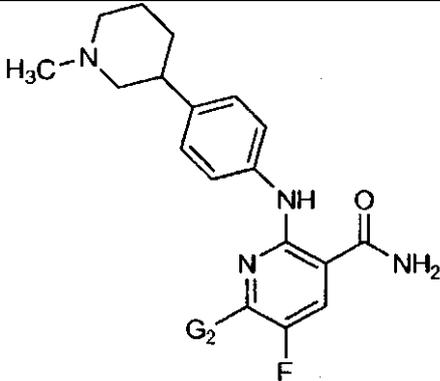
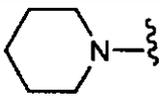
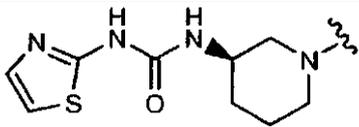
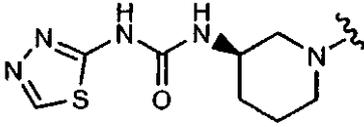
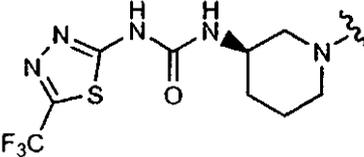
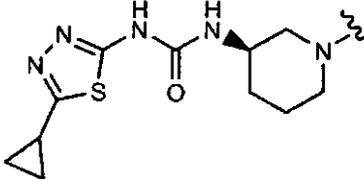
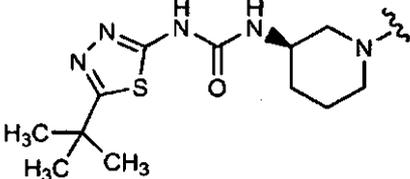
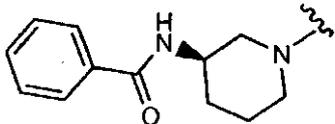
Ej.	G ₁	PF	M+H
545		499,57	500,10
546		533,61	533,98
547		538,65	539,13
548		549,63	550,18
549		552,68	553,15
550	 quiral	554,69	555,23
551	 quiral	624,74	625,23
552	 quiral	542,64	543,12
553	 quiral	556,62	557,08
554	 quiral	566,70	567,21
555	 quiral	539,63	540,16

TABLA 35

Ej.	G ₂	PF	M+H
			
556		411,52	412,18
557		552,68	553,16
558		553,66	554,16
559		621,66	622,18
560		593,73	594,21
561		609,77	610,24
562		530,64	531,21

(Continuación)

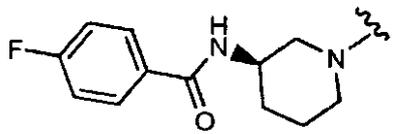
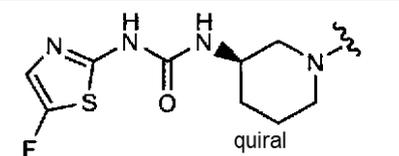
Ej.	G ₂	PF	M+H
563		548,64	549,18
564	 quiral	570,67	571,17

TABLA 36

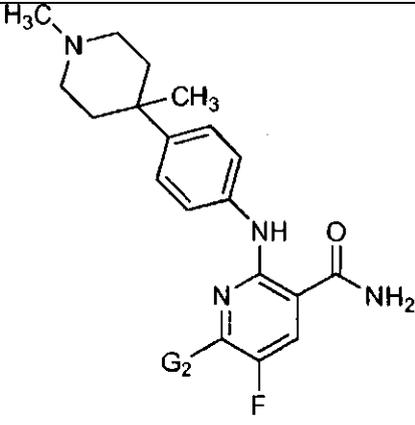
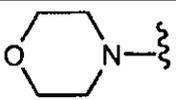
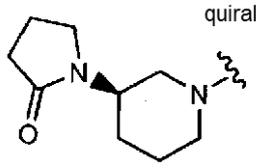
			
Ej.	G ₂	PF	M+H
565		427,52	428,15
566	 quiral	508,64	509,25

TABLA 37

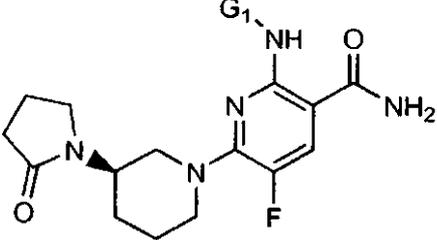
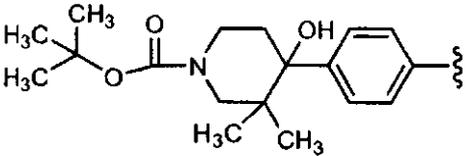
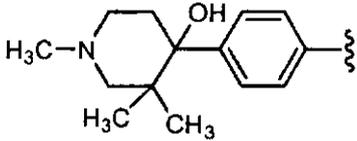
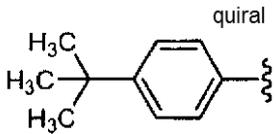
Ej.	G ₁	PF	M+H
			
567		624,75	625,38
568		538,66	539,29
569		494,61	495,19
570	 quiral	453,56	454,23

TABLA 38

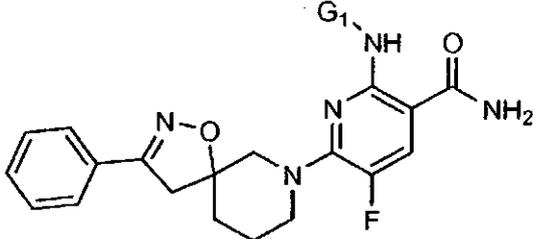
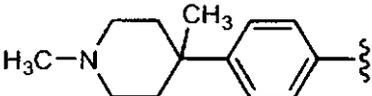
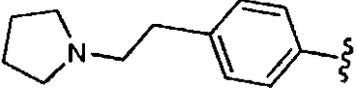
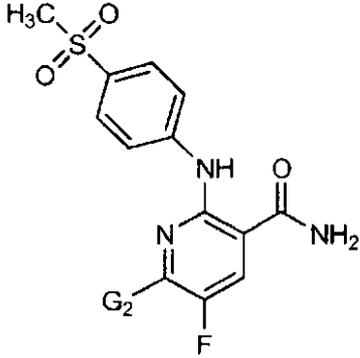
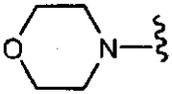
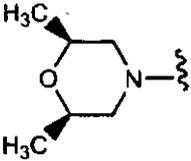
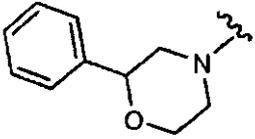
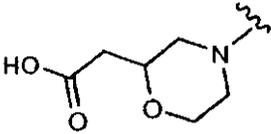
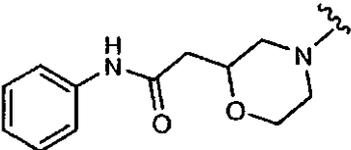
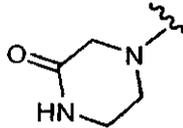
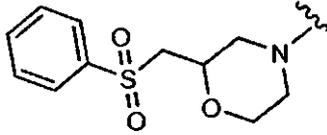
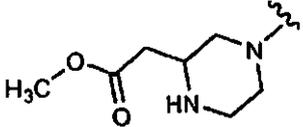
Ej.	G ₁	PF	M+H
			
571		556,58	557,28
572		542,66	543,25

TABLA 39

Ej.	G ₂	PF	M+H
			
573		394,43	395,00
574		422,48	423,00
575		470,52	471,00
576		452,46	452,90
577		527,57	528,08
578		526,01	525,90
579		548,61	549,06
580		465,50	466,10

(Continuación)

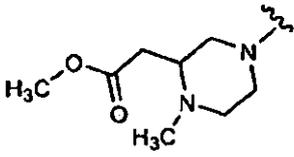
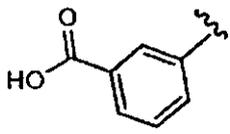
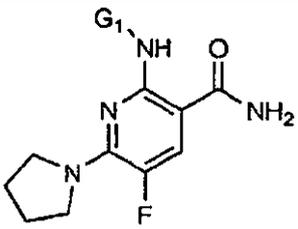
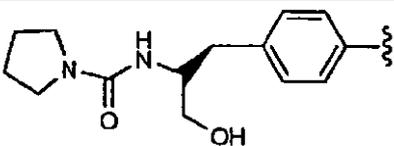
Ej.	G ₂	PF	M+H
581		479,53	480,07
582		429,43	430,02

TABLA 40

			
Ej.	G ₁	PF	M+H
584		470,55	471,23

5 La siguiente Tabla 41 enumera valores CI₅₀ de los ejemplos anteriores de la invención medidos en el ensayo enzimático de BTK humana recombinante (LLE_BTK) y/o en el ensayo indicador NFAT-bla RA1 (Ramos-NFAT), cada uno de los cuales se ha descrito anteriormente en el presente documento.

TABLA 41

10

Ej,	LLE_BTK (CI ₅₀ , uM)	IMM Ramos-NFAT (CI ₅₀ , uM)
10	1,8	-
12	0,007	0,04
15	0,87	-
29	0,001	0,16
37	1,4	-
44	0,75	-
45	2,1	-
50	0,74	-
132	1,0	-
143	1,2	-
162	1,4	-
163	1,5	-

ES 2 444 777 T3

(Continuación)

Ej.	LLE_BTK (CI50, uM)	IMM Ramos-NFAT (CI50, uM)
164	2,7	-
165	2,9	-
167	1,8	-
263	0,0009	5,7
283	0,01	0,12
284	0,007	0,06
295	1,7	-
298	12	-
299	1,5	-
300	1,3	-
302	0,88	-
314	1,8	-
323	0,78	-
331	0,78	-
337	0,76	-
345	0,9	0,92
346	2,9	10
347	2,0	10
354	0,004	0,1
357	0,004	0,1
361	0,009	0,1
375	1,2	-
376	6,9	-
380	3,2	-
381	1,0	-
382	0,002	0,8
385	0,003	0,02
386	0,01	0,11
388	0,004	0,07
393	0,02	0,12
407	0,03	0,12
412	0,001	0,18
413	0,001	0,24
414	0,002	0,23
418	0,002	0,38
419	0,001	0,18

ES 2 444 777 T3

(Continuación)

Ej,	LLE_BTK (CI50, uM)	IMM Ramos-NFAT (CI50, uM)
421	0,002	0,04
422	0,02	0,12
430	0,74	10
435	1,3	4,5
436	2,2	7,9
437	0,74	2,9
442	2,6	-
442	2,6	-
451	0,0008	0,08
456	4,3	10
458	0,0006	0,03
	0,0006	0,05
462	0,002	0,25
475	0,02	0,1
479	0,001	0,07
480	0,0002	0,04
482	0,002	0,17
489	0,01	0,1
490	0,003	0,27
491	0,002	0,2
492	0,001	0,02
493	0,0007	0,13
494	0,0006	-
495	0,001	0,08
503	0,007	0,08
506	0,002	0,15
508	0,0008	0,14
511	0,73	-
518	0,002	0,03
523	3,7	10
524	1,6	5,7
529	1,0	-
533	22	-
535	0,98	-
537	1,1	-
538	1,2	-

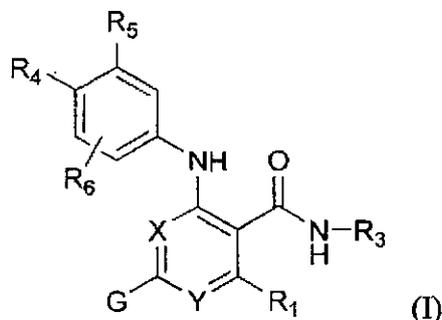
ES 2 444 777 T3

(Continuación)

Ej,	LLE_BTK (CI50, uM)	IMM Ramos-NFAT (CI50, uM)
544	0,0009	0,56
545	0,002	0,16
546	0,003	0,23
547	0,001	0,05
548	0,002	0,27
549	0,0007	0,03
550	0,002	0,12
552	0,001	5,4
554	0,0007	0,04
555	0,003	0,19
557	0,002	0,06
558	0,002	0,38
559	0,002	0,07
560	0,0008	0,18
561	0,0009	0,14
564	0,001	0,10
566	0,003	0,09
568	0,001	0,12
571	0,002	0,15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula Fórmula (I):



5

o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X es N e Y es CR₂;

G es:

- 10 i) -NR_b(CR_bR_b)_q(fenilo); o
 ii) un grupo cíclico seleccionado entre carbociclilo de 1 a 2 anillos, arilo de 1 a 2 anillos, heterociclilo de 1 a 2 anillos y heteroarilo de 1 a 2 anillos, cada uno sustituido con de cero a 3 R_f;

R₁ es H o -OR_a;

R₂ es H, -OCH₃, halo, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ o -CN;

R₃ es H o -CH₃;

15 R₆ es H, alcoxi, halo, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ o -CN;

uno de R₄ y R₅ es H, halo, -CH₃, -CF₃, -CN, -NH₂, -OH, alcoxi, -OCF₃, -NR_dR_d, =NR_bS(O)₂(alquilo), -NR_bS(O)₂(arilo), -NR_bC(O)(fenilo), -NR_bC(O)NR_b(fenilo), -S(O)₂(alquilo C₁₋₄), -NR_bS(O)₂(heterociclilo), -NR_bS(O)₂(haloalquilo C₁₋₄), -NR_bS(O)₂(fluorofenilo), -NR_bS(O)₂(bifenilo), -NR_bS(O)₂(heteroaril), -NR_bS(O)₂(bencilo), -N(S(O)₂(haloalquilo C₁₋₄))₂, pirrolidin-2,5-diona, -NR_bC(O)O(alquilo) o -L-C(O)-A;

20 y el otro de R₄ y R₅ es:

a) H, halo, -CN o alcoxi;

b) -L-A; o

c) -L-C(O)-A;

en las que L es un enlace o -(CR_cR_c)_r; y A es seleccionada entre A₁, A₂ y A₃, en las que:

25 A₁ es alquilo o cicloalquilo, cada uno independientemente sustituido con 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, =O, alquilo, -OH, alcoxi, -C(O)(alquilo), -C(O)OR_d, -NR_dR_d, -C(O)NR_dR_d, -C(O)NR_b(hidroxialquilo), -C(O)NR_b(heterociclilo), -C(O)NR_b(CR_bR_b)_qNR_dR_d y/o -NR_bC(O)(alquilo);

30 A₂ es heterociclilo o heteroarilo que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y/o S, y está sustituido con cero a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, =O, alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, -C(O)(alquilo), -NR_dR_d, -C(O)NR_dR_d, -C(O)NR_b(hidroxialquilo), -C(O)NR_b(cicloalquilo), -C(O)NR_b(CR_bR_b)_qNR_dR_d, -C(O)NR_b(fenilo), -NR_bC(O)(alquilo), -C(O)O(alquilo) y/o -C(O)O(bencilo);

35 A₃ es -OH, alcoxi, -NR_dR_d, N-óxido de di-(alquilo C₁₋₂), -NR_b(hidroxialquilo), -NR_b(cicloalquilo), -NR_b(CR_bR_b)_qNR_dR_d, -NR_b(fenilo), -NR_bC(O)(alquilo), -S(alquilo), -S(O)₂(alquilo), -S(O)₂(fluoroalquilo), -S(O)₂NR_dR_d, -S(O)₂(CR_bR_b)_qNR_dR_d, -O(CR_bR_b)_qCR_b(alcoxi)₂, -O(CR_bR_b)_qNR_b(cicloalquilo), -O(CR_bR_b)_qNR_dR_d, -NR_bS(O)₂(alquilo), -NR_bS(O)₂(arilo), -NR_bS(O)₂(heteroarilo), -NR_bC(O)NR_bA₂, -NR_bC(O)A₂, -NR_bA₂, -NR_bC(O)(CR_bR_b)_qA₂ o -O(CR_cR_c)_qA₂;

R_a es H, alquilo, hidroxialquilo o -(CH₂)_nfenilo, en el que dicho fenilo está a su vez sustituido con cero a 4 R_h;

40 cada R_b es independientemente H y/o -CH₃;

cada R_c es independientemente H, -OH, -CH₃, F y/o -CH₂OH;

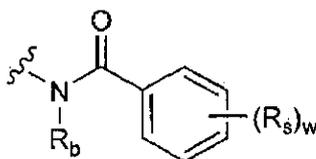
cada R_d es independientemente H y/o alquilo;

45 cada R_f es independientemente H, Q₁, R_g, -C(O)Q₂, -C(O)(CR_bR_b)_tQ₂, -C(O)NR_bQ₂, -C(O)N(Q₂)₂, -NR_bQ₂, -NR_bCR_bR_bQ₂, -N(Q₂)₂, -(CR_bR_b)_{Q2}, -(CR_bR_b)_tNR_bC(O)Q₂, -C(O)NR_b(CR_bR_b)_tQ₂, -NR_bS(O)₂Q₂, -NR_bS(O)₂Q₂, -(CR_bR_b)_tNR_bQ₂ y/o heterociclilo de 5 a 6 miembros sustituido con 0-3 R_g;

45 cada R_g es independientemente Q₂, =O, =CR_bR_b, -OH, halo, -CN, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, aminoalquilo, fenilo, fenoxi, alcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -NR_dR_d, -C(O)(alquilo), -C(O)NR_b(fenilo), -CR_bR_bC(O)(fenilo) y/o -C(O)NR_dR_d; y/o dos R_g junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo o

heterociclilo de 5 a 7 miembros sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, alquilo, cicloalquilo, halo, fluoroalquilo, =O, arilo de 1 a 2 anillos y/o heteroarilo de 1 a 2 anillos cada Q₁ es independientemente:

- 5 a) H, -OH, -C(O)OR_d, -C(O)NR_b(fenilo), -C(O)NR_b(alquilo fenilo), -OC(O)(fenilo), -O(fenilo), fenilo, -NR_dR_d, -NP_b(pirimidinilo), -N(pirimidinilo)₂, hidroxialquilo, aminoalquilo, -(CR_bR_b)_qC(O)O(alquilo), -(CR_bR_b)_qNR_bC(O)O(alquilo), indolilo, imidazolidinonilo y/o pirrolidinonilo;
 b) -NR_dC(O)-Q₂;
 c) -NR_bC(O)(CR_bR_b)_t-Q₂;
 d)



- 10 en la que cada R_s es seleccionado independientemente entre alquilo, fluoroalquilo, halo, -OH, -C(O)(alquilo), -NR_bC(O)(alquilo), -C(O)OR_d, alcoxi, fluoroalcoxi, -NR_dR_d, -S(O)₂(alquilo), -NR_bC(O)O(alquilo), fenoxi, -CR_bR_b-NR_bC(O)(alquilo) y/o un grupo cíclico seleccionado independientemente entre arilo, heteroarilo y/o heterociclilo, en el que dicho grupo cíclico está sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, -OH, halo, haloalquilo, -NR_dR_d, alcoxi, =O y/o -CN;
 15 e) -NR_bS(O)₂-Q₂;
 f) -(CR_bR_b)_tC(O)-Q₂;
 g) -NR_bC(O)NR_b-Q₂; y/o
 h) -(CR_bR_b)_tC(O)NR_b-Q₂;

20 cada Q₂ es independientemente:

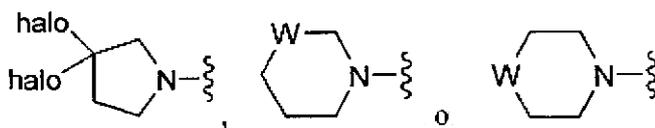
- a) H, -OH, alquilo, haloalquilo, -NR_dR_d, alcoxi, fenoxi y/o benzofenonilo;
 b) cicloalquilo, arilo, heterociclilo y/o heteroarilo, estando cada uno de los mismos sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, halo, -CN, -OH, =O, -NR_dR_d, alcoxi, fluoroalcoxi, -C(O)(alquilo), -C(O)O(alquilo), fenoxi, -O(cicloalquilo), -NR_bC(O)(alquilo), -S(alquilo), -S(O)₂(alquilo), -NR_bC(O)O(alquilo), -CR_bR_bNR_bC(O)(alquilo) y/o un grupo cíclico seleccionado independientemente entre arilo, heteroarilo y/o heterociclilo, en el que dicho grupo cíclico está sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, -OH, halo, -NR_dR_d, alcoxi, =O, -CN y/o haloalquilo; y/o
 25 c) -(CR_bR_b)_qN(alquil)₂, -(CR_bR_b)_q(arilo) y/o -(CR_bR_b)_q(heteroarilo);

30 cada R_h es independientemente -OH, -NH₂, alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi y/o haloalcoxi;
 n es cero, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
 cada q es independientemente 1, 2 y/o 3;
 cada t es independientemente 1, 2, 3 y/o 4; y
 w es cero, 1, 2 o 3.

35 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

G es:

- i) -NR_b(CR_bR_b)_q(fenilo);
 40 ii) heteroarilo de 1 a 2 anillos o heterociclilo de 1 a 2 anillos sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, fenilo, -NR_dR_d, -NR_dC(O)O(alquilo), -C(O)(alquilo), -C(O)(fenilo) y/o -C(O)(bencilo);
 iii)



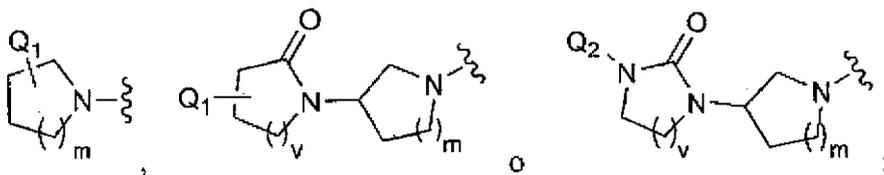
en las que W es CR_b(OR_b), C=CR_bR_b, NR_d o NC(O)CR_bR_b(fenilo); o W es CR_gR_g y

- 45 a) cada R_g es halo; o
 b) R_g y R_g junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 5 a 7 miembros sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, alquilo, cicloalquilo, halo, -CF₃, =O, -C(O)OH, -C(O)(alquilo C₁₋₆), de 1 a 2 anillos arilo y/o de 1 a 2 anillos

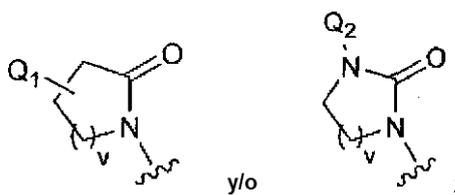
heteroarilo;

- 5 iv) naftalenilo; o fenilo sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, alquilo, fluoroalquilo, halo, -CN, -NR_bR_b, -C(O)OH, alcoxi, -CR_bR_bO(alquilo), -CH₂NR_bC(O)(alquilo), -CH₂NR_bC(O)(fenilo), -C(O)(alquilo), -C(O)(heterociclilo), fenoxi, -C(O)O(alquilo), -C(O)NR_b(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NR_b-CR_bR_b(heteroarilo), -NR_bS(O)₂(alquilo), -NR_bS(O)₂(fenilo), -NR_bC(O)(fenilo), -NR_bC(O)(alquilo fenilo) y/o -NR_bC(O)NR_b(fenilo); o

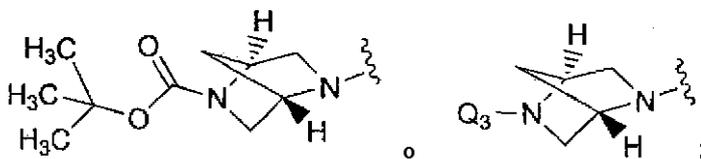
v)



- 10 vi) cicloalquilo o cicloalqueno sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, halo, -CF₃, =O, -OC(O)(fenilo), -NR_bC(O)(fenilo), -NR_bCR_bR_b(metoxifenilo), -NR_bC(O)NR_b(tiazolilo),



o
vii)



- 15 Q₃ es H, -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -C(O)NR_b(alquilo C₁₋₄) o -C(O)NR_b(heteroarilo de 1 anillo);
cada R_d es independientemente H y/o alquilo C₁₋₆;
m es 1 o 2; y
v es 1 o 2.

- 20 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

R_a es H, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_nfenilo, en el que dicho fenilo está a su vez sustituido con cero a 4 R_h;

- 25 uno de R₄ y R₅ es H, halo, -CH₃, -CF₃, -CN, -NH₂, -OH, alcoxi C₁₋₃; -OCF₃, -C(O)NR_b(alquilo C₁₋₂), -NR_b(alquilo C₁₋₂), -NR_bS(O)₂(alquilo C₁₋₂), -NR_bS(O)₂(fenilo), -NR_bC(O)(fenilo), pirrolidin-2,5-diona, -NR_bC(O)NR_b(fenilo), -NR_bS(O)₂(pirrolidinilo), -S(O)₂(alquilo C₁₋₄), -NR_bS(O)₂(alquilo C₁₋₄), -NR_bS(O)₂(fluorofenilo), -NR_bS(O)₂(bifenilo), -NR_bS(O)₂(naftalenilo), -NR_bS(O)₂(imidazolilo), -NR_bS(O)₂(clorotiofenilo), -NR_bS(O)₂(bencilo), -NR_bS(O)₂(piridinilo), -NR_b(S(O)₂(haloalquilo C₁₋₄), -N(S(O)₂(haloalquilo C₁₋₄))₂ o -NR_bC(O)O(alquilo C₁₋₄);

y el otro de R₄ y R₅ es:

- 30 a) H, halo, -CN o alcoxi C₁₋₆;
b) -L-A; o
c) -L-C(O)-A;

en los que L es un enlace o -(CR_cR_c)_r; y A es seleccionada entre A₁, A₂ y A₃, en las que:

- 35 A₁ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₅₋₇, cada uno independientemente sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -NH₂, alcoxi C₁₋₃, -C(O)NH₂, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)OR_b, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)NR_b(alquilo C₁₋₆), -C(O)NR_b(hidroxialquilo C₁₋₆), -C(O)NR_b(heterociclilo), -NR_bC(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)NR_b(CR_bR_b)_qNH(alquilo C₁₋₆) y/o -C(O)NR_b(CR_bR_b)_qN(alquilo C₁₋₆)₂;
A₂ es heterociclilo de 4 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos

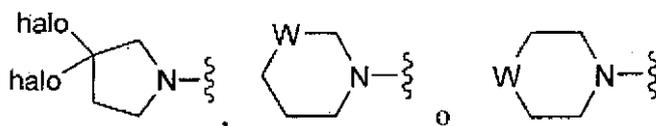
seleccionados independientemente entre N, O y/o S, y está sustituido con cero a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, =O, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)NR_b(alquilo C₁₋₆), -C(O)NR_b(hidroxialquilo C₁₋₆), -C(O)NR_b(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)NR_b(CR_bR_b)_qNH(alquilo C₁₋₆), -C(O)NR_b(fenilo), -C(O)NR_b(CR_bR_b)_qN(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)NR_bR_b, -NR_bC(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₄) y/o -C(O)O(bencilo);
 A₃ es -OH, -NH₂, alcoxi C₁₋₆, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, N-óxido de di-(alquilo C₁₋₂), -NR_b(hidroxialquilo C₁₋₆), -NR_b(cicloalquilo C₃₋₇), -NR_b(CR_bR_b)_qNH(alquilo C₁₋₆), -NR_b(CR_bR_b)_qN(alquilo C₁₋₆)₂, -NR_b(fenilo), -NR_bC(O)(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(fluoroalquilo C₁₋₄), -S(O)₂NR_dR_d, -S(O)₂(CR_bR_b)_qN(alquilo C₁₋₂)₂, -O(CR_bR_b)_qCR_b(alcoxi C₁₋₂)₂, -O(CR_bR_b)_qNR_b(cicloalquilo C₃₋₆), -O(CR_bR_b)_qN(alquilo C₁₋₂)₂, -NR_bC(O)NR_bA₂, -NR_bC(O)A₂, -NR_bA₂, -NR_bC(O)(CR_bR_b)_qA₂ o -O(CR_cR_c)_qA₂;

G es:

i) -NR_b(CR_bR_b)_q(fenilo);

ii) heteroarilo de 1 a 2 anillos o heterociclilo de 1 a 2 anillos sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, =O, alquilo C₁₋₆, -CR_bR_bC(O)OH, -CR_bR_bC(O)O(alquilo C₁₋₄), -CR_bR_bC(O)NH(fenilo), -CR_bR_bS(O)₂(fenilo), fenilo, -NR_b(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)(fenilo) y/o -C(O)(bencilo);

iii)



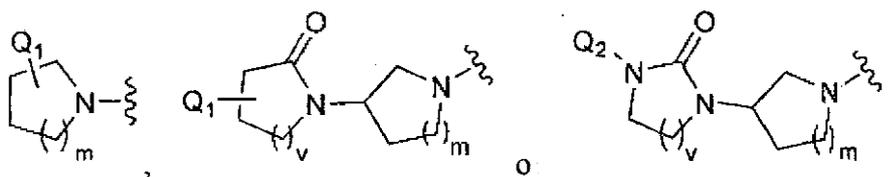
en las que W es CR_b(OR_b), C=CR_bR_b, NH, N(alquilo C₁₋₆) o NC(O)CR_bR_b(fenilo); o W es CR_gR_g y

a) cada R_g es halo; o

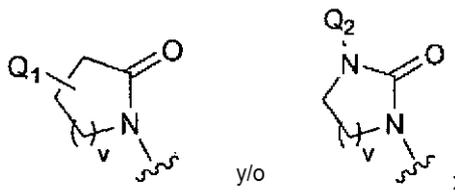
b) R_g y R_g junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 5 a 7 miembros sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -C(O)OH, -C(O)(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, halo, -CF₃, =O, de 1 a 2 anillos arilo y/o de 1 a 2 anillos heteroarilo;

iv) naftalenilo; o fenilo sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, halo, -CN, -NR_bR_b, alcoxi C₁₋₄, -C(O)OH, -CR_bR_bO(alquilo C₁₋₆), -CH₂NR_bC(O)(alquilo C₁₋₆), -CH₂NR_bC(O)(fenilo), -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(heterociclilo), fenoxi, -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)NR_b(alquilo C₁₋₆), -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)NR_bCR_bR_b(heteroarilo), -NR_bS(O)₂(alquilo C₁₋₆), -NR_bS(O)₂(fenilo), -NR_bC(O)(fenilo), -NR_bC(O)(alquilfenilo C₁₋₆) y/o -NR_bC(O)NR_b(fenilo); o

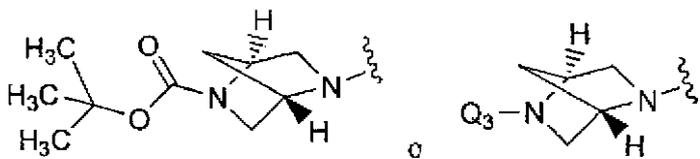
v)



vi) cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalqueno C₄₋₆ sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, halo, -CF₃, =O, -OC(O)(fenilo), -NR_bC(O)(fenilo), -NR_bCR_bR_b(metoxifenilo), -NR_bC(O)NR_b(tiazolilo),

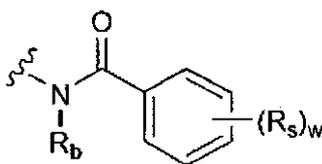


vii)



Q₁ es:

- 5 a) H, -OH, -C(O)OR_b, -C(O)NR_b(fenilo), -C(O)NR_b(alquilfenilo C₁₋₆), -OC(O)(fenilo), -O(fenilo), fenilo, -NR_bR_b, -NR_b(pirimidinilo), -N(pirimidinilo)₂, hidroxialquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, -(CR_bR_b)_qC(O)O(alquilo C₁₋₄), -(CR_bR_b)_qNR_bC(O)O(alquilo C₁₋₄), indolilo, imidazolidinonilo o pirrolidinonilo;
 b) -NR_bC(O)-Q₂;
 c) -NR_bC(O)CR_bR_b-Q₂;
 d)



- 10 en la que cada R_s es seleccionado independientemente entre alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, halo, -OH, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -NR_bC(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, fluoroalcoxi C₁₋₆, -NR_bR_b, -N(alquil C₁₋₆)₂, -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -NR_bC(O)O(alquilo C₁₋₆), fenoxi, -CR_bR_bNR_bC(O)(alquilo C₁₋₆) y/o un grupo cíclico seleccionado independientemente entre arilo, heteroarilo y/o heterociclilo, en el que dicho grupo cíclico está sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, -OH, halo,
 15 haloalquilo C₁₋₂, NR_bR_b, alcoxi C₁₋₄, =O y/o -CN;
 e) -NR_bS(O)₂-Q₂; o
 f) -NR_bC(O)NP_b-Q₂;

Q₂ es:

- 20 a) H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, alcoxi C₁₋₆, fenoxi o benzofenonilo;
 b) cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterociclilo o heteroarilo, estando cada uno de los mismos sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, halo, -CN, -OH, =O, -NR_bR_b, fluoroalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -S(alquilo C₁₋₆), -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -O(cicloalquilo C₃₋₇), alquilfenilo C₁₋₆, hidroxifenilo, halofenilo, (fluoroalquil C₁₋₆)fenilo y/o piridinilo; o
 25 c) -(CR_bR_b)_qN(alquilo C₁₋₆)₂, -(CR_bR_b)_q(fenilo) o -(CR_bR_b)_q(furanilo); y cada R_n es independientemente -OH, -NH₂, alquilo C₁₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y/o haloalcoxi C₁₋₆.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

R₆ es H o alcoxi C₁₋₂;

- 30 uno de R₄ y R₅ es H, halo, alcoxi C₁₋₂, -C(O)NR_b(alquilo C₁₋₂), -NR_b(alquilo C₁₋₂), -NR_bS(O)₂(alquilo C₁₋₂), -NR_bS(O)₂(fenilo), -C(O)NH(alquilo C₁₋₂), -N(CH₃)C(O)(fenilo), pirrolidin-2,5-diona, -NR_bC(O)NR_b(fenilo), -CH₂S(O)₂(pirrolidinilo), -S(O)₂(alquilo C₁₋₂), -NR_bS(O)₂(alquilo C₁₋₂), -NR_bS(O)₂(fluorofenilo), -NF_bS(O)₂(bifenilo), -NR_bS(O)₂(naftalenilo), -NR_bS(O)₂(imidazolilo), -NR_bS(O)₂(clorotiofenilo), -NR_bS(O)₂(bencilo), -NR_bS(O)₂(piridinilo), -NR_b(S(O)₂(cloroalquilo C₁₋₄), -N(S(O)₂(cloroalquilo C₁₋₄))₂ o -NR_bC(O)O(alquilo C₁₋₄);

35 y el otro de R₄ y R₅ es:

- a) H, halo, -CN o alcoxi C₁₋₂;
 b) -L-A; o
 c) -L-C(O)-A;

en los que L es un enlace o -(CR_cR_c)_r; y A es seleccionada entre A₁, A₂ y A₃, en las que:

- 40 A₁ es alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₅₋₇, cada uno independientemente sustituido con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -NH₂, alcoxi C₁₋₂, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)OR_b, -NB(alquilo C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₆)₂, -C(O)NR_b(alquilo C₁₋₆), -C(O)NR_b(hidroxialquilo C₁₋₆), -C(O)NR_b(heterociclilo), -C(O)NR_b(CR_bR_b)_qNH(alquilo C₁₋₆), -C(O)NR_b(CR_bR_b)_qN(alquilo C₁₋₆)₂ y/o -NR_bC(O)(alquilo C₁₋₆);
 45 A₂ es heterociclilo de 4 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y/o S, y está sustituido con cero a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, =O, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, -C(O)(alquilo C₁₋₄), -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -C(O)NR_b(alquilo C₁₋₄), -C(O)NR_b(hidroxialquilo C₁₋₄), -C(O)NR_b(cicloalquilo C₃₋₄),

-C(O)NR_b(CR_bR_b)_qNH(alquilo C₁₋₄), -C(O)NR_b(fenilo), -C(O)NR_b(CR_bR_b)_qN(alquilo C₁₋₄)₂, -C(O)NR_bR_b,
-NR_bC(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)O(alquilo C₁₋₄) y/o -C(O)O(bencilo);

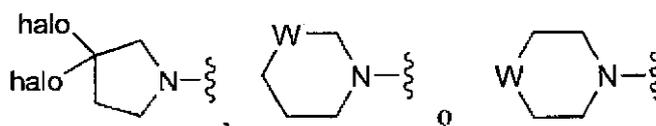
A₃ es -OH, -NH₂, alcoxi C₁₋₄, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, N-óxido de di-(alquilo C₁₋₂), -NR_b(hidroxialquilo C₁₋₄),
-NR_b(cicloalquilo C₃₋₆), -NR_b(CR_bR_b)_qNH(alquilo C₁₋₄), -NR_b(CR_bR_b)_qN(alquilo C₁₋₄)₂, -NR_b(fenilo),
5 -NR_bC(O)(alquilo C₁₋₄), -NR_bC(O)(alquilo C₁₋₄), -S(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂(fluoroalquilo C₁₋₃),
-S(O)₂NR_dR_d, -S(O)₂(CR_b)_qN(alquilo C₁₋₂)₂, -O(CR_bR_b)_qCR_b(alcoxi C₁₋₂)₂, -O(CR_bR_b)_qNR_b(cicloalquilo C₃₋₆),
-O(CR_bR_b)_qN(alquilo C₁₋₂)₂, -NR_bC(O)NR_bA₂, -NR_bC(O)A₂, -NR_bA₂, -NR_bC(O)(CR_bR_b)_qA₂ o -O(CR_cR_c)_qA₂;

G es:

i) -NR_b(CR_bR_b)_q(fenilo);

10 ii) heteroarilo de 1 a 2 anillos o heterociclilo sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, =O, alquilo C₁₋₆, -CR_bR_bC(O)OH, -CR_bR_bC(O)O(alquilo C₁₋₄), -CR_bR_bC(O)NH(fenilo), -CR_bR_bS(O)₂(fenilo), fenilo, -NR_b(alquilo C₁₋₆), -N(alquil C₁₋₆)C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)(fenilo) y/o -C(O)(bencilo);

iii)



15

en las que W es CR_b(OR_b), C=CR_bR_b, NH, N(alquilo C₁₋₆) o NC(O)CR_bR_b(fenilo); o W es CR_gR_g y

a) cada R_g es halo; o

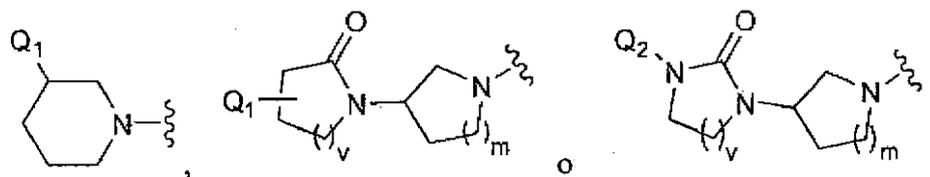
20 b) R_g y R_g junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman a un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 5 a 7 miembros sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C₁₋₄), =O, arilo de 1 a 2 anillos y/o heteroarilo de 1 a 2 miembros;

20

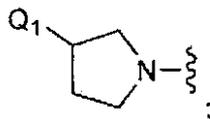
iv) naftalenilo; o fenilo sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₂, halo, -CN, -NR_bR_b, alcoxi C₁₋₄, -C(O)OH, -CR_bR_bO(alquilo C₁₋₄), -CH₂NR_bC(O)(alquilo C₁₋₄), -CH₂NR_bC(O)(fenilo), -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)-(heterociclilo), fenoxi, -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)NR_b(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -C(O)NR_bCR_bR_b(heteroarilo), -NR_bS(O)₂(alquilo C₁₋₄), -NR_bS(O)₂(fenilo), -NR_bC(O)(fenilo), -NR_bC(O)(alquilfenilo C₁₋₆) y/o -NR_bC(O)NR_b(fenilo); o

25

v)

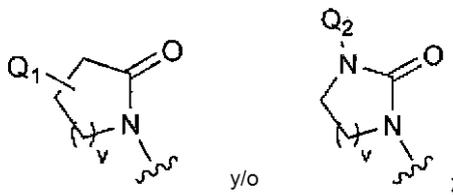


vi)

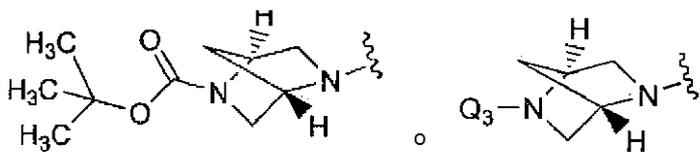


30

vii) ciclohexilo o ciclohexenilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, =O, -OC(O)(fenilo), -NR_bC(O)(fenilo), -NR_bCR_bR_b(metoxifenilo), -NR_bC(O)NR_b(tiazolilo),

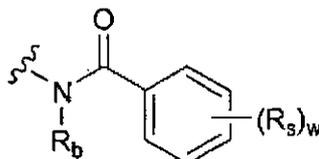


o
viii)



en las que Q_1 es:

- a) H, -OH, -C(O)OR_b, -C(O)NR_b(fenilo), -C(O)NR_b(alquilfenilo C₁₋₆), -OC(O)(fenilo), -O(fenilo), fenilo, -NR_bR_b, -NR_b(pirimidinilo), -N(pirimidinilo)₂, hidroxialquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, -(CR_bR_b)_qC(O)O(alquilo C₁₋₄), -(CR_bR_b)_qNR_bC(O)O(alquilo C₁₋₄), indolilo, imidazolidinonilo o pirrolidinonilo;
- b) -NR_bC(O)-B₁, en el que B₁ es alquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄; fenoxi; benzofenonilo; o arilo de 1 a 3 anillos opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₂ o alcoxi C₁₋₄;
- c) -NR_bC(O)-B₂, en el que B₂ es heterociclilo de 1 a 2 anillos o heteroarilo sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, -NR_bR_b, halo, fluoroalquilo C₁₋₂, -CN, =O, alcoxi C₁₋₄, -C(O)(alquilo C₁₋₄) y/o piridinilo;
- d) -NR_bC(O)CR_bR_b-B₃, en el que B₃ es -N(alquilo C₁₋₆)₂, fenilo o heteroarilo de 1 a 2 anillos sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, -OH, -CN, halo y/o alcoxi C₁₋₄;
- e)



- en la que cada R_s es seleccionado independientemente entre alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₂, halo, -OH, -C(O)(alquilo C₁₋₄), -NR_bC(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄, -NR_bR_b, -N(alquilo C₁₋₄)₂, -S(O)₂(alquilo C₁₋₄), -NR_bC(O)O(alquilo C₁₋₆), -CR_bR_bNR_bC(O)(alquilo C₁₋₆), fenoxi y/o un grupo cíclico seleccionado independientemente entre arilo, heteroarilo y/o heterociclilo, en el que dicho grupo cíclico está sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, -OH, halo, haloalquilo C₁₋₂, -NR_bR_b, alcoxi C₁₋₄, =O y/o -CN;
- f) -NHS(O)₂-B₄, en la que B₄ es fenilo o heteroarilo de 1 anillo sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, halo, -NR_bR_b, alcoxi C₁₋₄ y/o fluoroalquilo C₁₋₂;
- g) -NR_bC(O)NR_b-B₅, en la que B₅ es fenilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, -CN, -NR_bR_b, fluoroalquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₄, -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₂), -C(O)(alquilo C₁₋₄) y/o -O(cicloalquilo C₃₋₆);
- h) -NR_bC(O)NR_b-B₆, en la que B₆ es un heteroarilo de 1 anillo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, halo, fluoroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, -S(alquilo C₁₋₃) y/o -C(O)O(alquilo C₁₋₄); o
- i) -NR_bC(O)NR_b-B₇, en la que B₇ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, -(CR_bR_b)_q(fenilo) o -(CR_bR_b)_q(furanilo); y

cada R_n es independientemente -OH, -NH₂, alquilo C₁₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y/o haloalcoxi C₁₋₄.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

- R₁ es H;
 R₂ es H, F o Br;
 R₆ es alcoxi C₁₋₂, R₅ es H y R₄ es H; o
 R₆ es H, R₅ es halo y R₄ es heterociclilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y/o S, y está sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y/o -C(O)(alquilo C₁₋₄); o
 R₆ es H, R₅ es H, -OCH₃, -NH(CH₃), =C(O)NHCH₃, -N(CH₃)C(O)(fenilo), pirrolidin-2,5-diona, -N(CH₃)C(O)NH(fenilo), -CH₂S(O)₂(pirrolidinilo), -S(O)₂CH₃, -NR_bS(O)₂CH₃, -NR_bS(O)₂CH₂CH₃, -NR_bS(O)₂(fenilo), -NR_bS(O)₂(fluorofenilo), -NR_bS(O)₂(bifenilo), -NR_bS(O)₂(naftalenilo), -NR_bS(O)₂(clorotiofenilo), -NR_bS(O)₂(imidazolilo), -NR_bS(O)₂(bencilo), -NR_bS(O)₂(piridinilo), -NR_b(S(O)₂CH₂CH₂CH₂Cl), -N(S(O)₂CH₂CH₂CH₂Cl)₂ o -NR_bC(O)O(butilo) y R₄ es:

- a) H, halo o -CN;
 b) -L-A; o
 c) -L-C(O)-A;

en los que L es un enlace o -(CR_cR_c)_r; y A es seleccionada entre A₁, A₂ y A₃; en las que:

A₁ es alquilo C₁₋₄ sustituido con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -NH₂, -OCH₃, -C(O)OH, -NH(alquilo C₁₋₂) y/o -N(alquilo C₁₋₂)₂;

A₂ es heterociclilo de 4 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y/o S, y está sustituido con cero a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, =O, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₄, -C(O)(alquilo C₁₋₂), -C(O)O(alquilo C₁₋₄) y/o -C(O)O(bencilo);

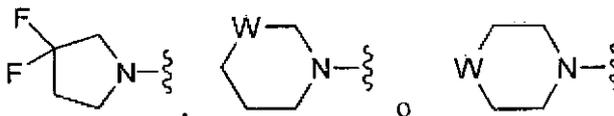
A₃ es -OH, -NH₂, alcoxi C₁₋₄, -OCH₂CH(OCH₂CH₃)₂, -OCH₂CH₂NH(ciclopropilo), -OCH₂CH₂(pirrolidinilo), -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, óxido de N,N-dimetiletamina, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₂)₂, -NH(hidroxialquilo C₁₋₂), -NH(cicloalquilo C₃₋₆), -NH(CH₂)_qNH(alquilo C₁₋₄), -NH(CH₂)_qN(alquilo C₁₋₂)₂, -NH(fenilo), -NHC(O)(alquilo C₁₋₂), -S(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂(fluoroalquilo C₁₋₂), -S(O)₂NR_dR_d, -S(O)₂(CH₂)_qN(alquilo C₁₋₂)₂, -NHC(O)A₂, -NHA₂, -NHC(O)(CH₂)_qA₂ o -O(CH₂)_qA₂;

G es:

i) -NR_b(CR_bR_b)_q(fenilo);

ii) 1- to 2-ring heteroarilo o heterociclilo sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, =O, alquilo C₁₋₄, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH(fenilo), -CH₂C(O)O(alquilo C₁₋₂), -CH₂S(O)₂(fenilo), fenilo, -NR_b(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)C(O)O(alquilo C₁₋₄), -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)(fenilo) y/o -C(O)(bencilo);

iii)



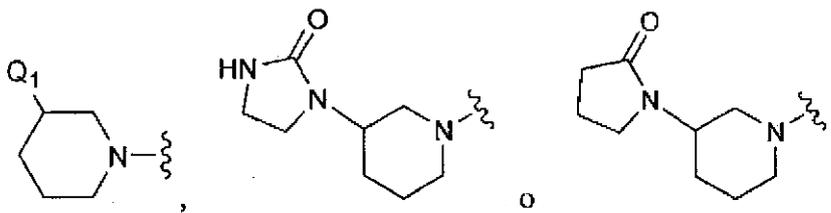
en las que W es CH(OH), C=CH₂, NH, N(alquilo C₁₋₄) o NC(O)CR_bk_b(fenilo); o W es CR_gR_g y

a) cada R_g es halo; o

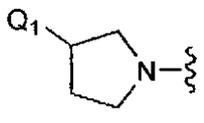
b) R_g y R_g junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros o anillo heterociclilo sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -C(O)OH, -CH(CH₃)₂, -C(O)OCH₂CH₃, =O, fenilo, piridinilo y/o naftalenilo;

iv) naftalenilo; o fenilo sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₂, halo, -CN, -NR_bR_b, alcoxi C₁₋₄, -CH₂O(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHC(O)(alquilo C₁₋₄), -CH₂NR_bC(O)(fenilo), -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)(heterociclilo), fenoxi, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -C(O)NR_b(alquilo C₁₋₂), -C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -C(O)NR_bCR_bR_b(furanilo), -NR_bS(O)₂(alquilo C₁₋₄), -NR_bS(O)₂(fenilo), -NR_bC(O)(fenilo), -NR_bC(O)(alquilfenilo C₁₋₄) y/o -NR_bC(O)NR_b(fenilo);

v)

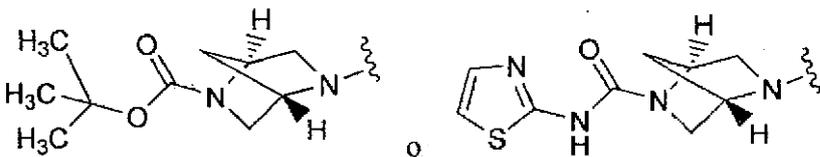


vi)



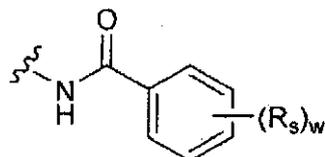
vii) ciclohexilo o ciclohexenilo sustituido con cero a 1 sustituyente seleccionado entre -OH, =O, -OC(O)(fenilo), -NHC(O)(fenilo), -NHCH(CH₃)(metoxifenilo) o -NHC(O)NH(tiazolilo); o

viii)



en las que Q₁ es:

- a) H, -OH, -C(O)OH, -C(O)NR_b(fenilo), -C(O)NR_b(alquilfenilo C₁₋₄), -OC(O)(fenilo), -O(fenilo), -NR_bR_b, -NR_b(pirimidinilo), -N(pirimidinilo)₂, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂C(O)OCH₂CH₃, -CH₂NHC(O)O(butilo), -CH₂CH₂NHC(O)O(butilo), fenilo, indolilo, imidazolidinonilo o pirrolidinonilo;
- 5 b) -NHC(O)-B₁, en el que B₁ es alquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄; fenoxi; benzofenonilo; o arilo de 2 o 3 anillos opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;
- c) -NHC(O)-B₂, en el que B₂ es heterociclo de 1 a 2 anillos o heteroarilo sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, -NR_bR_b, halo, fluoroalquilo C₁₋₂, -CN, =O, alcoxi C₁₋₄, -C(O)O(alquilo C₁₋₄) y/o piridinilo;
- 10 d) -NHC(O)CH₂-B₃, en el que B₃ es un -N(alquilo C₁₋₄)₂, fenilo, heteroarilo de 1 a 2 anillos sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, -OH, -CN, halo y/o alcoxi C₁₋₃;
- e)

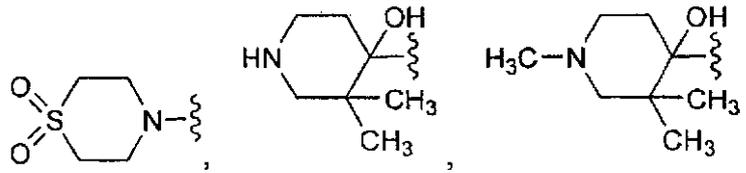


- 15 en la que cada R_s es independientemente alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₂, halo, -OH, -C(O)(alquilo C₁₋₄), -NR_bC(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), alcoxi C₁₋₄, -O(fluoroalquilo C₁₋₄), -NH₂, -N(alquilo C₁₋₄)₂, -S(O)₂(alquilo C₁₋₂), -NR_bC(O)O(alquilo C₁₋₄), -CR_bR_bNR_bC(O)(alquilo C₁₋₄), fenoxi, fenilo, heterociclo de 1 a 3 anillos o heteroarilo de 1 a 3 anillos, en el que dicho fenilo, dicho heterociclo y dicho heteroarilo están sustituidos con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, -OH, halo, haloalquilo C₁₋₂, -NR_bR_b, alcoxi C₁₋₄, =O y/o -CN;
- 20 f) -NHS(O)₂-B₄, en el que B₄ es fenilo o heteroarilo de 1 anillo sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, halo, -NR_bR_b, alcoxi C₁₋₄ y/o fluoroalquilo C₁₋₂;
- g) -NHC(O)NH-B₅, en el que B₅ es fenilo sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, -CN, -NR_bR_b, fluoroalquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₄, -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -S(alquilo C₁₋₂), -C(O)(alquilo C₁₋₄) y/o -O(cicloalquilo C₃₋₆);
- 25 h) -NHC(O)NH-B₆, en el que B₆ es heteroarilo de 1 anillo sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, halo, fluoroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, -S(alquilo C₁₋₂) y/o -C(O)O(alquilo C₁₋₄);
- i) -NHC(O)NH-B₇, en el que B₇ es alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, bencilo, -CR_bR_bCR_bR_b-(fenilo) o -CR_bR_b-(furanilo);

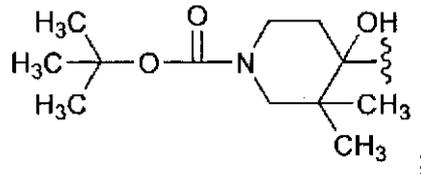
- 30 cada R_c es independientemente H, -CH₃ y/o -CH₂OH;
cada q es independientemente 1 o 2; y
t es 1 o 2.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

- 35 R₆ es -OCH₃, R₅ es H, y R₄ es H; o
R₆ es H, R₅ es F y R₄ es morfolinilo o N-metil piperazinilo; o
R₆ es H, R₅ es -OCH₃ y R₄ es H, -OCH₂CH(OCH₂CH₃)₂, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OCH₂CH₂NH(ciclopropilo) o -OCH₂CH₂(pirrolidinilo); o
- 40 R₆ es H, R₅ es -NH(CH₃), -C(O)NHCH₃, -N(CH₃)C(O)(fenilo), pirrolidin-2,5-diona, -N(CH₃)C(O)NH(fenilo), -CH₂S(O)₂(pirrolidinilo), -S(O)₂CH₃, -NR_bS(O)₂CH₃, -NR_bS(O)₂CH₂CH₃, -NR_bS(O)₂(fenilo), -N(CH₃)S(O)₂(fluorofenilo), -N(CH₃)S(O)₂(bifenilo), -N(CH₃)S(O)₂(naftalenilo), -N(CH₃)S(O)₂(imidazolilo), -N(CH₃)S(O)₂(clorotiofenilo), -N(CH₃)S(O)₂(bencilo), -N(CH₃)S(O)₂(piridinilo), -NH(S(O)₂CH₂CH₂CH₂Cl), -N(S(O)₂CH₂CH₂CH₂Cl)₂ o -N(CH₃)C(O)O(butilo), y R₄ es H o -C(O)(morfolinilo); o
- 45 R₆ es H, R₅ es H, y R₄ es H, F, -CN, etilo, butilo, hidroxietilo, dimetilaminoetilo, óxido de N,N-dimetiletamina, -OCH₃, -NHC(O)CH₃, -NH₂, -N(etilo)₂, -C(O)CH₃, -C(O)OH, -C(O)O(butilo), -C(O)NH(ciclopropilo), -C(O)NH(butilo), -C(O)NH(fenilo), -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)N(etilo)₂, -C(O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)NH(hidroxietilo), -C(CH₃)₂CH₂OH, -C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃, -CH₂CH₂NH(butilo), -CH₂CH₂(azetidino), -CH₂CH₂(imidazolilo), -CH₂CH₂(pirrolidinilo), -C(CH₃)₂C(O)NH(oxetanilo), -CH₂CH(CH₂OMNHC(O))(pirrolidinilo), -CH₂CH(CH₂OH)NHC(O)(piperidinilo), -C(CH₃)₂C(O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₂(pirrolidinilo), -C(CH₃)₂C(O)NH(ciclopropilo), -C(CH₃)₂C(O)NHCH₂CH₂OH, -S(O)₂N(CH₃)₂, -C(CH₃)₂C(O)OH, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂CF₃, -S(O)₂CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂,
- 50 pirrolidinilo, oxazolilo, tetrahidropirano, morfolinilo, 4-hidroximorfolinilo, morfolinonilo, piperidinilo, N-metil piperidinilo, N-(butil-OC(O))piperidinilo, 1-(etil-OC(O))-4-metilpiperidinilo, 1,4-dimetilpiperidinilo, N-acetilpiperazinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, N-etilpiperazinilo, N-propilpiperazinilo, N-ciclopropil-piperazinilo, N-ciclobutilpiperazinilo, N-(bencil-OC(O))piperazinilo, -C(O)(azetidino), -C(O)(pirrolidinilo), -C(O)(morfolinilo), -C(O)(piperidinilo), -C(O)(N-metilpiperazinilo),
- 55 -C(O)(N-hidroxietilpiperazinilo), -CH₂(morfolinilo), -CH₂(oxazolidinonilo),

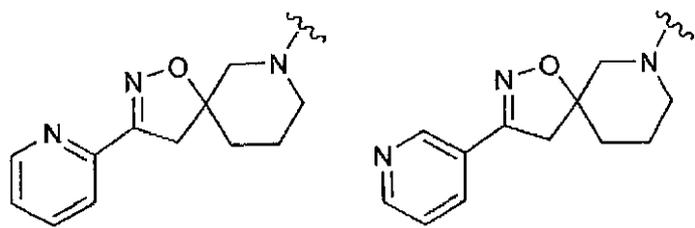
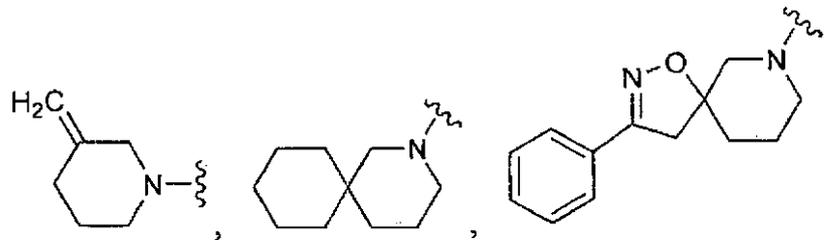
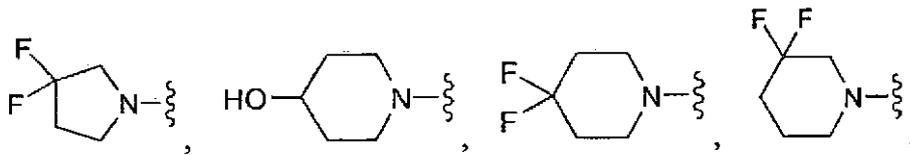


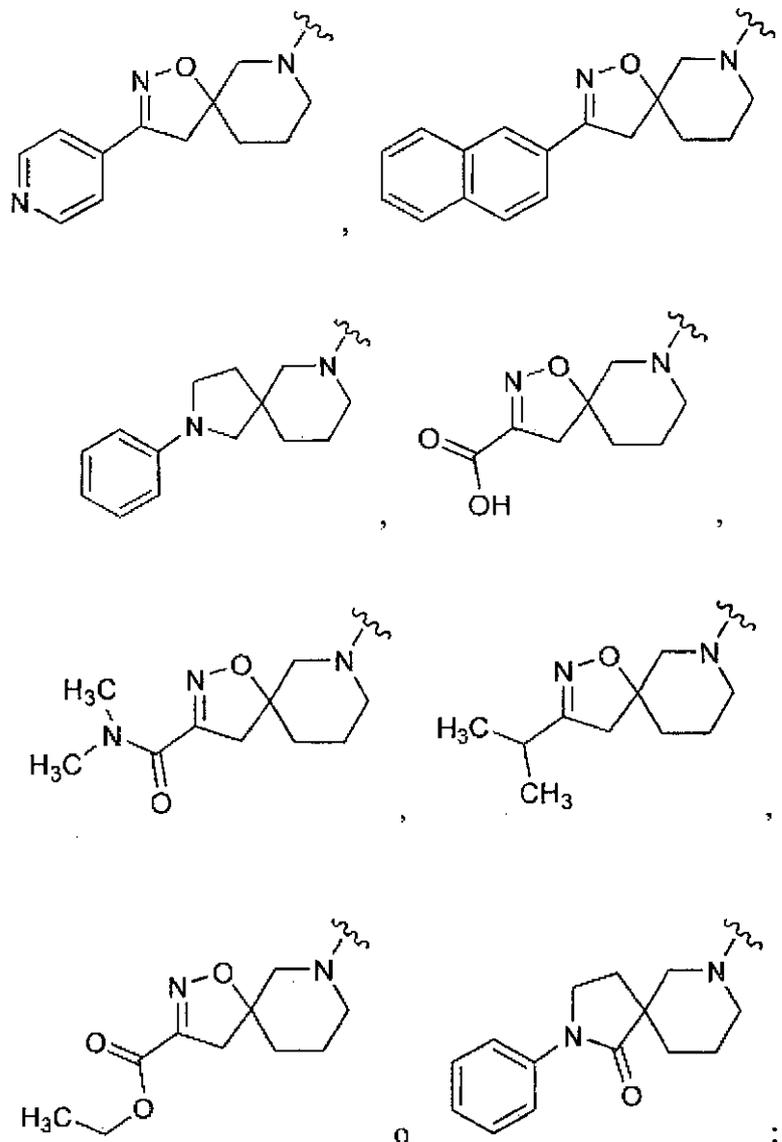
o



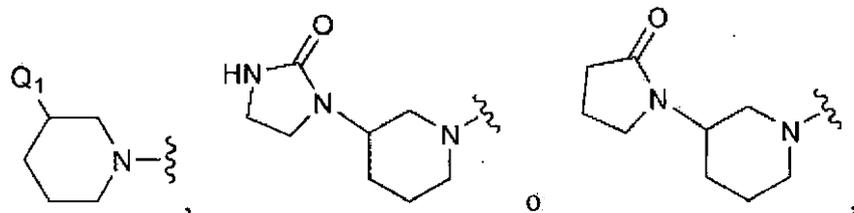
G es:

- 5 i) $-NR_bCH_2$ -(fenilo) o $-NR_bCH_2CH_2$ -(fenilo);
 ii) tiofenilo; metilpirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, piridinilo; indolilo; isoindolinilo; benzofuranilo; N-metilpirazolilo; dimetilmorfolinilo; morfolinilo opcionalmente sustituido con fenilo, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH$ (fenilo) o $-CH_2S(O)_2$ (fenilo); piperizinilo opcionalmente sustituido con $=O$, $-CH_2C(O)OCH_3$ o $-C(O)$ (bencilo); N-metil piperazinilo sustituido con $-CH_2C(O)OCH_3$; tiazolilo sustituido con $-NH$ (propilo) o $-N$ (propil) $C(O)$ (O-butilo); o
 10 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo sustituido con cero o un sustituyente seleccionado entre $-C(O)$ (fenilo), $-C(O)CH_3$ o $-C(O)$ butilo;
 iii)





5 vi) naftalenilo; o fenilo sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -CH₃, propilo, F, Cl, -CF₃, -CN, -NH₂, alcoxi C₁₋₃, -CH₂OCH₃, -CH₂NHC(O)CH₃, -CH₂NHC(O)(fenilo), -C(O)CH₃, -C(O)-(pirrolidinilo), fenoxi, -C(O)OH, -C(O)O-(t-butilo), -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂(fuzanilo), -NHS(O)₂(CH₃), -NHS(O)₂(fenilo), -NHC(O)(fenilo), -NHC(O)(t-butilfenilo) y/o -NHC(O)NH(fenilo);
v)

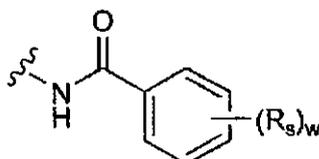


en las que

Q₁ es:

10 a) H, -C(O)OH, -C(O)NH(t-butilfenilo), -O(fenilo), -NH₂, -NH(pirriidinilo), -N(pirimidinilo)₂, -N(CH₃)C(O)(fenilo), -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂C(O)OCH₂CH₃, -CH₂NHC(O)O(butilo), -CH₂CH₂NHC(O)O(butilo) o indolilo;
b) -NHC(O)-B₁, en el que B₁ es -CH₃, propilo, ciclopropilo, ciclohexilo, butilciclohexilo, t-butoxi, fenoxi, benzofenonilo, naftalenilo, metoxinaftalenilo o antracenoilo;

- c) -NHC(O)-B₂, en el que B₂ es piperidino, furano, morfolino, pirazino, indolo, benzotiazolo, benzotriazolilo, benzoimidazolilo, quinolino, quinolinilo, quinoxalino, 2,3-dihidrobenzodioxino, fluorenilo, tiofeno, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo o pirimidinilo, estando cada uno de los mismos sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -CH₃, propilo, butilo, -NH₂, Cl, -CF₃, -C(O)O(butilo) y/o piridinilo;
- d) -NHC(O)CH₂-B₃, en el que B₃ es un -N(CH₃)₂, fenilo, piridinilo o metilindolilo;
- e)



en la que cada R_s es independientemente -CH₃; butilo; -CF₃; halo; -OH; -C(O)CH₃; -NHC(O)CH₃; -C(O)OCH₃; -C(O)OCH₂CH₃; -OCH₃; propoxi; -OCF₂CHF₂; -N(CH₃)₂; -S(O)₂CH₃; -NHC(O)O(butilo); -CH₂NHC(O)(t-butilo); fenoxi; pirrolilo; tiofeno; pirazolilo; imidazolilo; metil oxadiazolilo; triazolilo; tetrazolilo; metil tetrazolilo; piridinilo; pirimidinilo; piridinonilo; N-metil piperizinilo, indolilo, benzoimidazolilo, cromenonilo o fenilo sustituido con cero o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -CH₃, -OH, F y/o Cl;

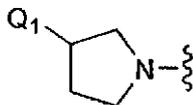
f) -NHS(O)₂-B₄, en el que B₄ es fenilo, trifluorometil fenilo, tiofeno, dimetil isoxazolilo o metil imidazolilo;

g) -NHC(O)NN-B₅, en el que B₅ es fenilo sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -CH₃, etilo, butilo, -CN, -CF₃, -OCH₃, -C(O)O(etilo), -C(O)O(t-butilo), -SCH₃, -C(O)CH₃ y/o -O(ciclopentilo);

h) -NHC(O)NH-B₆, en el que B₆ es pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo o piridinilo, estando cada uno de los mismos sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -CH₃, butilo, Br, -CF₃, ciclopropilo, -S(etilo) y/o -C(O)O(etilo); o

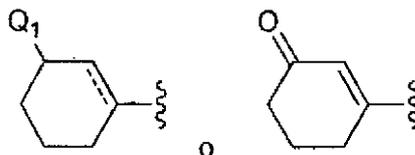
i) -NHC(O)NH-B₇, en el que B₇ es propilo, cloroetilo, cicloalquilo C₅₋₆, bencilo, -CH₂CH₂-(fenilo) o -CH₂-(furanilo);

vi)



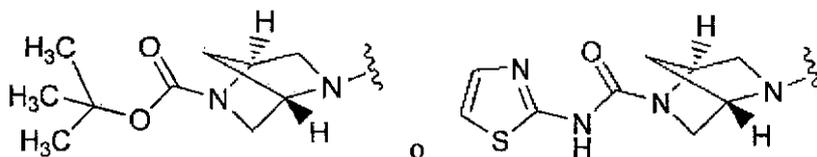
en la que Q₁ es H, -NH₂, fenilo, -C(O)OH, -NHC(O)(t-butilo), -NHC(O)(fenilo), -NHC(O)(trifluorometilfenilo), -NHC(O)O(t-butilo), -C(O)NH(fenilo), -C(O)NH(t-butil fenilo) o -NHC(O)NH(metil tiazolilo);

vii)



en las que Q₁ es H, -OH, -OC(O)(fenilo), -NHC(O)(fenilo), -NHCH(CH₃)(metoxifenilo) o -NHC(O)NH(tiazolilo); o

viii)



7. Una composición farmacéutica que comprende; un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en terapia en el tratamiento de un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmunitaria y/o enfermedad inflamatoria.

9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que los estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en terapia en el tratamiento del cáncer.