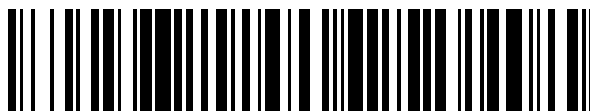


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 483 594**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2010 E 10740056 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014 EP 2454262**

54 Título: **Pirrolopirazinas inhibidoras de quinazinas**

30 Prioridad:

**15.07.2009 US 225770 P**

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

**06.08.2014**

73 Titular/es:

**ABBOTT LABORATORIES (100.0%)  
100 Abbott Park Road  
Abbott Park, IL 60064-3500 , US**

72 Inventor/es:

**PENNING, THOMAS, D.;  
GANDHI, VIRAJ, B.;  
ZHU, GUIDONG;  
TONG, YUNSONG;  
WOODS, KEITH, W.;  
LAI, CHUNQIU;  
GONG, JANE y  
FLORJANCIC, ALAN, S.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 483 594 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

Pirrolopirazinas inhibidoras de quinasas

## 5 Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad sobre la Solicitud Provisional de Estados Unidos Serie N° 61/225.770 presentada el 15 de julio de 2009.

## 10 Antecedente de la invención

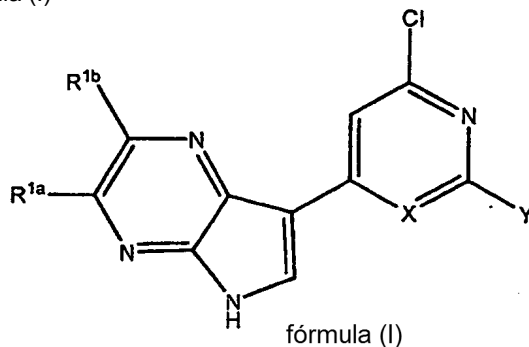
Las células eucariotas se dividen por un proceso dirigido, por etapas al que se denomina ciclo celular. Las células primero deben replicar su ADN en la fase S antes de que se separen sus cromátidas hermanas en la mitosis (cariocinesis) y de escindirse en dos células hijas (citocinesis). En las células mamíferas, la replicación de ADN debe iniciarse en múltiples sitios (orígenes de replicación) a lo largo del genoma para asegurar que todo el material genético se duplica antes de la mitosis. Para mantener la integridad del genoma, el ADN tiene que replicarse solamente una vez por cada ciclo celular, y para eso este proceso está altamente regulado por puntos de control. Antes de que se inicie la replicación, se tiene que dar permiso a los orígenes a través de la formación de complejos de pre-replicación (pre-RC) en la G1 precoz. La formación de pre-RC implica la unión por etapas del complejo de reconocimiento del origen (ORC) a los orígenes y a continuación la unión de los factores de carga Cdc6 y Cdt1. Estas proteínas entonces reclutan el complejo de helicasa del supuesto ADN replicativo, MCM2-7. Una vez que se ha formado este pre-RC, el inicio de la replicación necesita la activación de serina/treonina quinasas promotoras de la fase S, Ciclina/Cdks y Cdc7/Dbf4. Estas quinasas consisten en una subunidad enzimática (CDK y Cdc7) y una subunidad reguladora (ciclinas para CDK; Dbf4 o Drf1 para Cdc7). Fosforilan múltiples MCM en pre-RC de manera secuencial, de manera que activan la helicasa y reclutan otros factores de replicación de ADN (Cdc45, complejo GINS, etc.) para la síntesis de ADN (como revisión, véase Kim y col., 2003; Kim y col., 2004; Lau y col., 2006; Lau y col., 2007; Stillman, 2005). La MCM2 Serina-40 y Serina-53 son sitios de fosforilación bien caracterizados para Cdc7/Dbf4 (Cho y col., 2006; Montagnoli y col., 2006; Tsuji y col., 2006).

Los reguladores inhibidores del inicio de la replicación, tales como Cdc6, Cdc7/Dbf4 o Cdc7/Drf1, tienen consecuencias letales en células cancerosas, mientras que las células normales son capaces de detener y retomar las divisiones normales una vez que se restaura el inicio de la actividad (Feng y col., 2003; Montagnoli y col., 2004; véase Lau y Jiang, 2006, como revisión). Las pequeñas moléculas inhibidoras de la proteína quinasa Cdc7 son por lo tanto candidatos atractivos para la intervención terapéutica en el cáncer, inflamación y otros trastornos celulares proliferativos.

El documento WO 2006/058074 A1 desvela compuestos que tienen la estructura general de las pirrolopirazinas o pirazolopirazinas, que son eficaces como inhibidoras de las proteína quinasas, en particular de Aurora quinasas, y composiciones que contienen tales compuestos. Este documento también se refiere a inhibidores de Aurora quinasas para su uso en el tratamiento de enfermedades- tales como el cáncer- que se alivian con inhibidores de la Aurora quinasa.

## Resumen de la Invención

La presente invención tiene numerosas realizaciones. Por lo tanto, una realización de esta invención pertenece a compuestos que tienen la fórmula (I)



donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, X, e Y son como se definen a continuación y subconjuntos en los mismos.

50 Además, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) una sal farmacéuticamente aceptable junto con un vehículo farmacéuticamente adecuado.

Una realización se refiere a un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I) para su uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero administrando al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I). Otra realización pertenece a un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I) para su uso en la reducción del volumen tumoral en un mamífero administrando al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I).

### Descripción detallada de la invención

#### 10 *Abreviaturas y Definiciones*

A menos que se defina otra cosa, los términos científicos y técnicos usados junto con la presente invención tendrán los significados que se entienden comúnmente por los expertos en la técnica. El significado y alcance de los términos debe ser evidente en caso de cualquier ambigüedad latente, sin embargo, las definiciones proporcionadas en el presente documento prevalecerán sobre cualquier definición del diccionario o extrínseca. En esta solicitud, el uso de "o" se refiere a "y/o" a menos que se indique otra cosa. Además, el uso del término "incluyendo", así como otras formas, tales como "incluye" e "incluido", no se limitante. Con referencia al uso de las palabras "comprenden" o "comprende" o "que comprende" en esta solicitud de patente (incluyendo las reivindicaciones), los Solicitantes indican que, a menos que el contexto requiera otra cosa, las palabras que se usan sobre la base y la comprensión clara de que se deben interpretar de manera incluyente, en vez de excluyente, y que los Solicitantes pretenden que cada una de esas palabras se interprete así en la construcción de esta solicitud de patente, que incluye las reivindicaciones que se indican a continuación. Para una variable que aparece más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto de la invención o cualquier otra fórmula en el presente documento, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada caso diferente. Las combinaciones de sustituyentes únicamente se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que pueden aislarse en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción.

Se entenderá que las valencias apropiadas se mantienen para todas las combinaciones en el presente documento, que los restos monovalentes que tienen más de un átomo se unen a través de sus extremos izquierdos, y que los restos divalentes se dibujan de izquierda a derecha.

Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se indique otra cosa, los siguientes términos tienen los significados indicados:

35 El término "alquilo" (en solitario o junto con otro término o términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene típicamente de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono; o en otra realización, de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono; en otra realización, de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; y en otra realización, de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-amilo y hexilo y similares.

45 El término "alquenilo" (en solitario o junto con otro término o términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces y típicamente de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono; o en otra realización, de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono; en otra realización, de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono; y en otra realización, de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen etenilo (vinilo), 2-propenilo, 3-propenilo, 1,4-pentadienilo, 1,4-butadienilo, 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo y similares.

50 El término "alquinilo" (en solitario o junto con otro término o términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces y típicamente de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono; o en otra realización, de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono; en otra realización, de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono; y en otra realización, de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen etinilo, 2-propinilo, 3-propinilo, 2-butinilo y 3-butinilo y similares.

55 El término "carbociclilo" (en solitario o junto con otro término o términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo cíclico saturado (es decir, "cicloalquilo"), cíclico parcialmente saturado (es decir, "cicloalquenilo"), o completamente insaturado (es decir, "arilo") que contiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo ("átomos en el anillo" son los átomos unidos juntos para formar el anillo o anillos de un sustituyente cíclico). Un carbociclilo puede ser una estructura anular de un único anillo (monocíclica) o policíclica.

60 Un carbociclilo puede ser una estructura de un único anillo, que típicamente contiene de 3 a 8 átomos en el anillo, más típicamente de 3 a 6 átomos en el anillo, e incluso más típicamente de 5 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de dichos carbociclicos de un único anillo incluyen ciclopropilo (ciclopropanilo), ciclobutilo (ciclobutanilo), ciclopentilo (ciclopentanilo), ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo (ciclohexanilo), ciclohexenilo, ciclohexadienilo y fenilo. Como alternativa, un carbociclilo puede ser policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). Los ejemplos de carbociclicos policíclicos incluyen carbociclicos puenteados, condensados y espirocíclicos. En un carbociclilo

espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. Un ejemplo de un carbociclilo espirocíclico es espiropentanilo. En un carbociclilo puenteado, los anillos comparten al menos dos átomos no adyacentes comunes. Los ejemplos de carbociclilos puenteados incluyen biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo y adamantanilo. En un sistema carbociclilo de anillo condensado, dos o más anillos pueden condensarse juntos, de tal forma que dos

5 anillos comparten un enlace común. Los ejemplos de carbociclilos de dos o tres anillos condensados incluyen naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (tetralinilo), indenilo, indanilo (dihidroindenilo), antraceno, fenantreno y decalinilo.

El término "cicloalquilo" (en solitario o junto con otro término o términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo cíclico saturado que contiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo. Un cicloalquilo puede ser un anillo de

10 carbono individual, que típicamente contiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo y más típicamente de 3 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de cicloalquilos de un único anillo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Como alternativa, un cicloalquilo puede ser policíclico o contener más de un anillo. Los ejemplos de cicloalquilos policíclicos incluyen carbociclilos puenteados, condensados y espirocíclicos.

El término "arilo" (en solitario o junto con otro término o términos) se refiere a un carbociclilo aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de arilos incluyen fenilo, naftalenilo e indenilo.

En algunos casos, el número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo) se indica por el sufijo "C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>", donde x es el mínimo e y es el número máximo de átomos de

20 carbono en el sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Se ilustra adicionalmente, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> se refiere a un anillo hidrocarbilo saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo.

El término "hidrógeno" (en solitario o junto con otro término o términos) se refiere a un radical de hidrógeno, y puede

25 representarse como -H.

El término "hidroxi" (en solitario o junto con otro término o términos) significa -OH.

El término "carboxi" (en solitario o junto con otro término o términos) significa -C(O)-OH. El término "amino" (en

30 solitario o junto con otro término o términos) significa -NH<sub>2</sub>.

El término "halógeno" o "halo" (en solitario o junto con otro término o términos) se refiere a un radical de flúor (que puede representarse como -F), un radical de cloro (que puede representarse como -Cl), un radical de bromo (que

35 puede representarse como -Br) o un radical de yodo (que puede representarse como -I).

Si se describe un sustituyente como "sustituido", un radical que no es de hidrógeno está en el lugar del radical de hidrógeno en un carbono o nitrógeno del sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en el que al menos un radical que no es de hidrógeno está en el lugar de un radical de hidrógeno en el sustituyente alquilo. Para ilustrar, el monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un radical de flúor, y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos radicales de flúor. Debe reconocerse que si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada radical que no es de hidrógeno puede ser idéntico o diferente (a menos que se indique otra cosa).

40

Si un sustituyente es describe como "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar (1) no sustituido o (2) sustituido. Si un sustituyente se describe como opcionalmente sustituido con hasta un número particular de radicales distintos de hidrógeno, ese sustituyente puede estar (1) no sustituido; o (2) sustituido por hasta ese número particular de radicales diferentes de hidrógeno o por hasta el número máximo de posiciones sustituibles en el sustituyente, lo que sea menor. Por lo tanto, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 radicales diferentes de hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estará opcionalmente sustituido con hasta únicamente tantos radicales diferentes de hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heteroarilo. Para ilustrar, el tetrazolilo (que tiene únicamente una posición sustituible) estará opcionalmente sustituido con hasta un radical diferente de hidrógeno. Para ilustrar adicionalmente, si un amino nitrógeno se describe como opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales diferentes de hidrógeno, entonces un amino nitrógeno primario estará opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales diferentes de hidrógeno, mientras que un amino nitrógeno secundario estará opcionalmente sustituido con hasta únicamente 1 radical diferente de hidrógeno.

50

Esta solicitud de patente usa los términos "sustituyente" y "radical" de forma intercambiable.

El prefijo "halo" indica que el sustituyente al que se une el prefijo está sustituido con uno o más radicales de halógeno seleccionados independientemente. Por ejemplo, haloalquilo se refiere a un sustituyente de alquilo en el que al menos un radical de hidrógeno se reemplaza por un radical de halógeno. Los ejemplos de haloalquilos incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y 1,1,1-trifluoroetilo. Debe reconocerse que si un sustituyente está sustituido con más de un radical de halógeno, los radicales de halógeno pueden ser idénticos o diferentes (a menos que se indique otra cosa).

60

65

- El prefijo "perhalo" indica que cada radical de hidrógeno en el sustituyente al que el prefijo se une se reemplaza por radicales de halógeno seleccionados independientemente, es decir, cada radical de hidrógeno en el sustituyente se reemplaza por un radical de halógeno. Si todos los radicales de halógeno son idénticos, el prefijo típicamente identificará el radical de halógeno. Por lo tanto, por ejemplo, el término "perfluoro" significa que cada radical de hidrógeno en el sustituyente al que se une el prefijo está sustituido con un radical de flúor. Para ilustrar, el término "perfluoroalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo donde un radical de flúor está en el lugar de cada radical de hidrógeno.
- 5 El término "carbonilo" (en solitario o junto con otro término o términos) significa  $-C(O)-$ .
- 10 El término "aminocarbonilo" (en solitario o junto con otro término o términos) significa  $-C(O)-NH_2$ .
- El término "oxo" (en solitario o junto con otro término o términos) significa  $(=O)$ .
- 15 El término "oxi" (en solitario o junto con otro término o términos) se refiere a un sustituyente éter, y puede representarse como  $-O-$ .
- El término "alquilhidroxi" (en solitario o junto con otro término o términos) significa  $-alquil-OH$ .
- 20 El término "alquilamino" (en solitario o junto con otro término o términos) significa  $-alquil-NH_2$ .
- El término "alquiloxi" (en solitario o junto con otro término o términos) se refiere a un sustituyente alquiléter, es decir,  $-O-$ alquilo. Los ejemplos de un sustituyente de este tipo incluyen metoxi ( $-O-CH_3$ ), etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.
- 25 El término "alquilcarbonilo" (en solitario o junto con otro término o términos) significa  $-C(O)-alquilo$ .
- El término "aminoalquilcarbonilo" (en solitario o junto con otro término o términos) significa  $-C(O)-alquil-NH_2$ .
- 30 El término "alquiloxicarbonilo" (en solitario o junto con otro término o términos) significa  $-C(O)-O-alquilo$ .
- El término "carbociclicarbonilo" (en solitario o junto con otro término o términos) significa  $-C(O)-carbociclilo$ .
- De forma análoga, el término "heterociclicarbonilo" (en solitario o junto con otro término o términos) significa  $-C(O)-heterociclilo$ .
- 35 El término "carbociclicarbonilo" (en solitario o junto con otro término o términos) significa  $-C(O)-alquil-carbociclilo$ .
- De forma análoga, el término "heterociclicarbonilo" (en solitario o junto con otro término o términos) significa  $-C(O)-alquil-heterociclilo$ .
- El término "carbociclicarbonilo" (en solitario o junto con otro término o términos) significa  $-C(O)-O-carbociclilo$ .
- 40 El término "carbociclicarbonilo" (en solitario o junto con otro término o términos) significa  $-C(O)-O-alquil-carbociclilo$ .
- El término "tio" o "tia" (en solitario o junto con otro término o términos) se refiere a un sustituyente tiaéter, es decir, un sustituyente éter donde un átomo de azufre divalente está en el lugar del átomo de éter oxígeno. Un sustituyente de este tipo puede representarse como  $-S-$ . Este, por ejemplo, "alquil-tioalquilo" se refiere a alquil-S-alquilo (alquil-sulfanil-alquilo).
- 50 El término "tio" o "sulfhidrilo" (en solitario o junto con otro término o términos) significa un sustituyente sulfhidrilo, y puede representarse como  $-SH$ .
- 55 El término "(tiocarbonilo)" (en solitario o junto con otro término o términos) se refiere a un carbonilo donde el átomo de oxígeno se ha reemplazado por un azufre. Un sustituyente de este tipo puede representarse como  $-C(S)-$ .
- El término "sulfonilo" (en solitario o junto con otro término o términos) significa  $-S(O)_2-$ .
- 60 El término "aminosulfonilo" (en solitario o junto con otro término o términos) significa  $-S(O)_2-NH_2$ .
- El término "sulfonilo" o "sulfóxido" (en solitario o junto con otro término o términos) significa  $-S(O)-$ .
- 65 El término "heterociclilo" (en solitario o junto con otro término o términos) se refiere a una estructura anular saturada (es decir, "heterocicloalquilo"), parcialmente saturada (es decir, "heterocicloalqueno"), o completamente saturada

- (es decir, "heteroarilo") que contiene un total de 3 a 14 átomos en el anillo. Al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), estando los átomos restantes en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heterociclilo puede ser una estructura anular de un único anillo (monocíclica) o policíclica. Un heterociclilo puede ser un anillo individual, que típicamente contiene de 3 a 7 átomos en el anillo, más típicamente de 3 a 6 átomos en el anillo, e incluso más típicamente de 5 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de heterociclilos de un único anillo incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofenilo (tiofuranilo), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo (furanilo), o 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo (incluyendo 1,2,3,4-oxatriazolilo o 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (incluyendo 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo o 1,3,4-dioxazolilo), oxatiazolilo, oxatiolilo, oxatiolanilo, piranilo, dihidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piridinilo (azinilo), piperidinilo, diazinilo (incluyendo piridazinilo (1,2-diazinilo), pirimidinilo (1,3-diazinilo), o pirazinilo (1,4-diazinilo)), piperazinilo, triazinilo (incluyendo 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo y 1,2,3-triazinilo)), oxazinilo (incluyendo 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo o 1,4-oxazinilo)), oxatiazinilo (incluyendo 1,2,3-oxatiazinilo, 1,2,4-oxatiazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, o 1,2,6-oxatiazinilo)), oxadiazinilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazinilo, 1,2,4-oxadiazinilo, 1,4,2-oxadiazinilo o 1,3,5-oxadiazinilo)), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo y diazepinilo.
- Como alternativa, un heterociclilo puede ser policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). Los ejemplos de heterociclilos policíclicos incluyen heterociclilos puenteados, condensados y espirocíclicos. En un heterociclilo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. En un heterociclilo puenteado, los anillos comparten al menos dos átomos no adyacentes comunes. En un heterociclilo de anillo condensado, dos o más anillos pueden condensarse juntos, de tal forma que dos anillos comparten un enlace común. Los ejemplos de heterociclilos de anillo condensado que contienen dos o tres anillos incluyen indolizínilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizínilo, purínilo, naftiridinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3,4-b]-piridinilo, pirido[3,2-b]-piridinilo, o pirido[4,3-b]-piridinilo) y pteridinilo. Otros ejemplos de heterociclilos de anillo condensado incluyen heterociclilos benzo-condensados, tales como indolilo, isoindolilo (isobenzazolilo, pseudoisoindolilo), indoleninilo (pseudoindolilo), isoindazolilo (benzpirazolilo), benzazinilo (incluyendo quinolinilo (1-benzazinilo) o isoquinolinilo (2-benzazinilo)), ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo (incluyendo cinnolinilo (1,2-benzodiazinilo) o quinazolinilo (1,3-benzodiazinilo)), benzopiranilo (incluyendo cromanilo o isocromanilo), benzoxazinilo (incluyendo 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo o 3,1,4-benzoxazinilo), y bencisoxazinilo (incluyendo 1,2-bencisoxazinilo o 1,4-bencisoxazinilo).
- El término "heteroarilo" (en solitario o junto con otro término o términos) se refiere a un heterociclilo aromático que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo. Un heteroarilo puede ser un anillo individual o 2 o 3 anillos condensados. Los ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen sustituyentes anulares de 6 miembros tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo y 1,3,5-, 1,2,4- o 1,2,3-triazinilo; sustituyentes anulares de 5 miembros tales como imidazilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes de anillo condensado de 6/5 miembros tales como benzotiofuranilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, purínilo y antranililo; y anillos condensados de 6/6 miembros tales como benzopiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo y benzoxazinilo.
- Un prefijo unido a un sustituyente multi-componente únicamente se aplica al primer componente. Para ilustrar, el término "alquilcicloalquilo" contiene dos componentes: alquilo y cicloalquilo. Por lo tanto, el sufijo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en alquilcicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> significa que el componente alquilo del alquilcicloalquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; el sufijo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no describe el componente cicloalquilo. Para ilustración adicional, el prefijo "halo" en haloalquioxialquilo indica que únicamente el componente alquilo del sustituyente alquioxialquilo está sustituido con uno o más radicales de halógeno. Si la sustitución de halógeno puede producirse como alternativa o adicionalmente en el componente alquilo, el sustituyente se describirá en su lugar como "alquioxialquilo sustituido con halógeno" en lugar de "haloalquioxialquilo". Y finalmente, si la sustitución de halógeno puede producirse únicamente en el componente alquilo, el sustituyente en su lugar se describirá como "alquioxihaloalquilo".
- Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o eliminar una enfermedad y/o sus consiguientes síntomas.
- Los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a un método para prevenir la aparición de una enfermedad y/o sus consiguientes síntomas o para impedir que un sujeto contraiga la enfermedad. Como se utiliza en el presente documento, "prevenir", "previniendo" y "prevención" también incluyen el retraso de la aparición de una enfermedad y/o sus consiguientes síntomas y la reducción del riesgo de un sujeto de contraer una enfermedad. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto que se administra suficiente para evitar el desarrollo o para aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas de la afección o trastorno que se va a tratar.
- El término "modular" se refiere a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función, o actividad, de una quinasa. "Modulación" como se utiliza en el presente documento en sus varias formas, se pretende que englobe

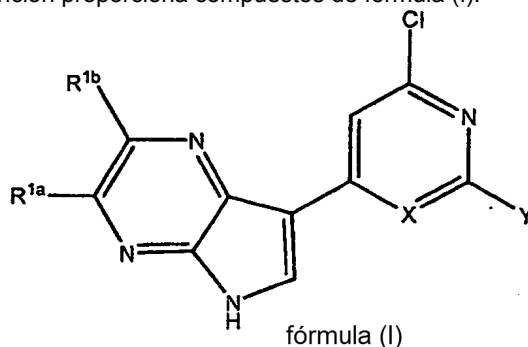
antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial de la actividad asociada con una quinasa. Los inhibidores de la quinasa son compuestos que, por ejemplo, se unen a, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, evitan, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan, o regulan negativamente la transducción de la señal. Los activadores de la quinasa son compuestos que, por ejemplo, se unen a, estimulan, aumentan, abren, activan, facilitan, potencian la activación, sensibilizan o regulan positivamente la transducción de la señal.

El término "composición" como se utiliza en el presente documento engloba un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulta directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere definir el vehículo, diluyente o excipiente que debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el receptor de la misma.

El "sujeto" se define en el presente documento para incluir animales tales como mamíferos, incluyendo, pero sin limitarse a estos, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

### Compuestos

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



donde

$R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son independientemente hidrógeno, hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2,4}$ , arilo, heteroarilo,  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$ ;  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^bR^c$ ,  $-NR^bC(O)R^a$ ,  $-NHC(O)NHR^b$ , o  $-NHSO_2R^a$ , donde el alqueno  $C_{2,4}$  puede estar opcionalmente sustituido con  $R^d$ , y donde el arilo o el heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más  $R^k$ ;

X es N o  $CR^2$ ;

$R^2$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

Y es  $NR^3R^4$ ,  $NR^6C(O)R^7$ ,  $NR^6SO_2R^7$ , arilo o heteroarilo, donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más  $R^5$ ;

$R^3$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , alqueno  $C_{2,8}$ , alquino  $C_{2,8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalquil  $C_{3-8}$ -(alquil  $C_{1-8}$ )-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-(alquil  $C_{1-8}$ )-, arilo, aril-(alquil  $C_{1-8}$ )-, heteroaril- o heteroaril-(alquil  $C_{1-8}$ )-, donde (a) los sustituyentes  $R^3$  alquilo  $C_{1-8}$ , alqueno  $C_{2,8}$ , alquino  $C_{2,8}$ , en solitario o como parte de otro grupo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, oxo,  $-OR^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NR^bC(O)R^a$ ,  $-NHC(O)NHR^b$ ,  $-C(O)NR^bR^c$ ,  $-NHSO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^bNR^c$  y bencilo; y (b)  $R^3$  cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en solitario o como parte de otro grupo, están opcionalmente sustituidos con uno o más  $R^5$ ;

$R^4$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-8}$ ; donde el alquilo  $C_{1-8}$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo,  $-OR^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NR^bC(O)R^a$ ,  $-NHC(O)NHR^b$ ,  $-C(O)NR^bR^c$ ,  $-NHSO_2R^a$  y  $-SO_2NR^bNR^c$ ;

o  $R^3$  y  $R^4$  pueden unirse juntos para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros; donde el anillo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^5$ ;

$R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , alqueno  $C_{2,8}$ , alquino  $C_{2,8}$ , arilo, heterociclilo, halógeno, oxo, ciano, nitro,  $-OR^d$ ,  $-C(O)R^d$ ,  $-C(O)OR^d$ ,  $-OC(O)R^d$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-NR^eC(O)R^d$ ,  $-NHC(O)NHR^e$ ,  $-NHSO_2R^d$ ,  $-C(O)NR^eR^f$ ,  $-SR^d$ ,  $-S(O)R^d$ ,  $-SO_2R^d$ ,  $-SO_2NR^eR^f$ ,  $-B(OH)_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CF_2CF_3$ ,  $-OCF_3$  y  $-OCF_2CF_3$  donde (a) los sustituyentes  $R^5$  alquilo  $C_{1-8}$ , alqueno  $C_{2,8}$ , alquino  $C_{2,8}$  están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , halógeno, ciano, nitro, oxo,  $-OR^d$ ,  $-C(O)R^d$ ,  $-C(O)OR^d$ ,  $-OC(O)R^d$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-NR^eC(O)R^d$ ,  $-NHC(O)NHR^e$ ,  $-C(O)NR^eR^f$ ; y donde (b) los sustituyentes  $R^5$  arilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , alqueno  $C_{2,8}$ , alquino  $C_{2,8}$ , arilo, heterociclilo, halógeno, ciano, nitro, oxo  $-OR^g$ ,  $-C(O)R^g$ ,  $-C(O)OR^g$ ,  $-OC(O)R^g$ ,

$\text{NR}^h\text{R}^i$ ,  $-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^h$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{R}^g$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^i$ ,  $-\text{SR}^g$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^g$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^g$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^h\text{NR}^i$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$  y  $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ ;

$\text{R}^6$  es hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-8}$ ;

$\text{R}^7$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , alqueno  $\text{C}_{2-8}$ , alquino  $\text{C}_{2-8}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ , cicloalquil  $\text{C}_{3-8}$ -(alquil  $\text{C}_{1-8}$ )-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-(alquil  $\text{C}_{1-8}$ )-, arilo, aril-(alquil  $\text{C}_{1-8}$ )-, heteroaril-, o heteroaril-(alquil  $\text{C}_{1-8}$ )-, donde (a) los sustituyentes  $\text{R}^7$  alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , alqueno  $\text{C}_{2-8}$ , alquino  $\text{C}_{2-8}$ , en solitario o como parte de otro grupo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, oxo,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{NR}^c$  y bencilo; y (b)  $\text{R}^7$  cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en solitario o como parte de otro grupo, están opcionalmente sustituidos con uno o más  $\text{R}^5$ ;

$\text{R}^a$ , en cada caso, se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , alqueno  $\text{C}_{2-8}$ , alquino  $\text{C}_{2-8}$ , arilo, heterociclilo y cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ , donde el alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , alqueno  $\text{C}_{2-8}$ , alquino  $\text{C}_{2-8}$ , arilo, heterociclilo y cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$  están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , arilo, heterociclilo, cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi  $\text{C}_{1-8}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}$ (alquilo  $\text{C}_{1-8}$ ) y  $-\text{N}$ (alquilo  $\text{C}_{1-8}$ )<sub>2</sub>;

$\text{R}^b$  y  $\text{R}^c$ , en cada caso, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , alqueno  $\text{C}_{2-8}$ , alquino  $\text{C}_{2-8}$ , arilo, heterociclilo y cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ , y opcionalmente,  $\text{R}^b$  y  $\text{R}^c$  pueden unirse juntos para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , alqueno  $\text{C}_{2-8}$ , alquino  $\text{C}_{2-8}$ , arilo, heterociclilo, cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$  y el anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , arilo, heterociclilo, cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi  $\text{C}_{1-8}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}$ (alquilo  $\text{C}_{1-8}$ ) y  $-\text{N}$ (alquilo  $\text{C}_{1-8}$ )<sub>2</sub>;

$\text{R}^d$ , en cada caso, se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , alqueno  $\text{C}_{2-8}$ , alquino  $\text{C}_{2-8}$ , arilo, heterociclilo y cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ , donde el alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , alqueno  $\text{C}_{2-8}$ , alquino  $\text{C}_{2-8}$ , arilo, heterociclilo y cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$  están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , arilo, heterociclilo, cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi  $\text{C}_{1-8}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}$ (alquilo  $\text{C}_{1-8}$ ) y  $-\text{N}$ (alquilo  $\text{C}_{1-8}$ )<sub>2</sub>;

$\text{R}^e$  y  $\text{R}^f$ , en cada caso, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , alqueno  $\text{C}_{2-8}$ , alquino  $\text{C}_{2-8}$ , arilo, heterociclilo y cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ , y opcionalmente,  $\text{R}^e$  y  $\text{R}^f$  pueden unirse juntos para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , alqueno  $\text{C}_{2-8}$ , alquino  $\text{C}_{2-8}$ , arilo, heterociclilo, cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$  y el anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , arilo, heterociclilo, cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi  $\text{C}_{1-8}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}$ (alquilo  $\text{C}_{1-8}$ ) y  $-\text{N}$ (alquilo  $\text{C}_{1-8}$ )<sub>2</sub>;

$\text{R}^g$ , en cada caso, se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , alqueno  $\text{C}_{2-8}$ , alquino  $\text{C}_{2-8}$ , arilo, heterociclilo y cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ , donde el alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , alqueno  $\text{C}_{2-8}$ , alquino  $\text{C}_{2-8}$ , arilo, heterociclilo y cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$  están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , arilo, heterociclilo, cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi  $\text{C}_{1-8}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}$ (alquilo  $\text{C}_{1-8}$ ) y  $\text{N}$ (alquilo  $\text{C}_{1-8}$ )<sub>2</sub>;

$\text{R}^h$  y  $\text{R}^i$ , en cada caso, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , alqueno  $\text{C}_{2-8}$ , alquino  $\text{C}_{2-8}$ , arilo, heterociclilo y cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ , y opcionalmente,  $\text{R}^h$  y  $\text{R}^i$  pueden unirse juntos para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , alqueno  $\text{C}_{2-8}$ , alquino  $\text{C}_{2-8}$ , arilo, heterociclilo, cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$  y el anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , arilo, heterociclilo, cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi  $\text{C}_{1-8}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}$ (alquilo  $\text{C}_{1-8}$ ) y  $-\text{N}$ (alquilo  $\text{C}_{1-8}$ )<sub>2</sub>;

$\text{R}^j$  se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo y cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$  donde arilo, heterociclilo y cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$  están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , arilo, heterociclilo, cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi  $\text{C}_{1-8}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}$ (alquilo  $\text{C}_{1-8}$ ) y  $-\text{N}$ (alquilo  $\text{C}_{1-8}$ )<sub>2</sub>;

$\text{R}^k$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi  $\text{C}_{1-8}$ , CN, halógeno, alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , heterociclilo, y cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ , donde el alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , heterociclilo y cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ , están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , arilo, heterociclilo, cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi  $\text{C}_{1-8}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}$ (alquilo  $\text{C}_{1-8}$ ) y  $-\text{N}$ (alquilo  $\text{C}_{1-8}$ )<sub>2</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización de fórmula (I), cada uno de  $\text{R}^{1a}$  y  $\text{R}^{1b}$  es hidrógeno. En otra realización,  $\text{R}^{1b}$  es hidrógeno y  $\text{R}^{1a}$  es hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^b$  o  $-\text{NHSO}_2\text{R}^a$ . En otra realización,  $\text{R}^{1a}$  es hidrógeno y  $\text{R}^{1b}$  es hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^b$  o  $-\text{NHSO}_2\text{R}^a$ .

En una realización de fórmula (I), X es N.



En otra realización de fórmula (I), X es CR<sup>2</sup> donde R<sup>2</sup> es hidrógeno o metilo. En otra realización más, R<sup>2</sup> es hidrógeno.

5 En una realización de fórmula (I), Y es arilo o heteroarilo. En otra realización, los grupos arilo o heteroarilo están sin sustituir. En otra realización más, los grupos arilo o heteroarilo están sustituidos con uno, dos o tres R<sup>5</sup>.

En otra realización de fórmula (I), Y es un grupo heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

10 En otra realización de fórmula (I), Y es un grupo fenilo. Preferiblemente, cuando Y es un fenilo sustituido, el fenilo está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y ciano.

15 En una realización preferida de fórmula (I), Y es NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>.

En una realización de fórmula (I), R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido o alqueno C<sub>2-8</sub> opcionalmente sustituido. En una realización, el R<sup>3</sup> alquilo C<sub>1-8</sub> o alqueno C<sub>2-8</sub> está sin sustituir. En otra realización, el R<sup>3</sup> alquilo C<sub>1-8</sub> o alqueno C<sub>2-8</sub> está sustituido con uno o dos sustituyentes como se ha definido anteriormente. Preferiblemente, el uno o dos sustituyentes se seleccionan independientemente entre los grupos que consisten en oxo, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>NR<sup>c</sup> y bencilo, donde R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1-8</sub>. Más preferiblemente, el R<sup>3</sup> alquilo C<sub>1-8</sub> o alqueno C<sub>2-8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>.

25 Cuando R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido, entonces R<sup>3</sup> es preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, 3-metilbutan-1-ilo, pentilo, neopentilo o 4,4-dimetilpentan-1-ilo.

30 Cuando R<sup>3</sup> es alqueno C<sub>2-8</sub> opcionalmente sustituido, entonces R<sup>3</sup> es preferiblemente vinilo, prop-2-enilo o but-3-enilo.

En otra realización de fórmula (I), R<sup>3</sup> es arilo o heteroarilo. En una realización de fórmula (I), R<sup>3</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>5</sup>. En otra realización de fórmula (I), R<sup>3</sup> es un heteroarilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>5</sup>. En otra realización más, R<sup>3</sup> es furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, y más preferiblemente piridinilo.

40 En una realización de fórmula (I), R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En una realización, el R<sup>3</sup> cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o heterocicloalquilo está sin sustituir. En otra realización, el R<sup>3</sup> cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o heterocicloalquilo está sustituido con uno o dos R<sup>5</sup>. Preferiblemente, el uno o dos sustituyentes se seleccionan independientemente entre los grupos que consisten en alquilo C<sub>1-8</sub>, halógeno, -OR<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>d</sup> y -SO<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>NR<sup>f</sup>, donde R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo 4-7 miembros, fenilo y piridinilo. Más preferiblemente, el R<sup>3</sup> cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>.

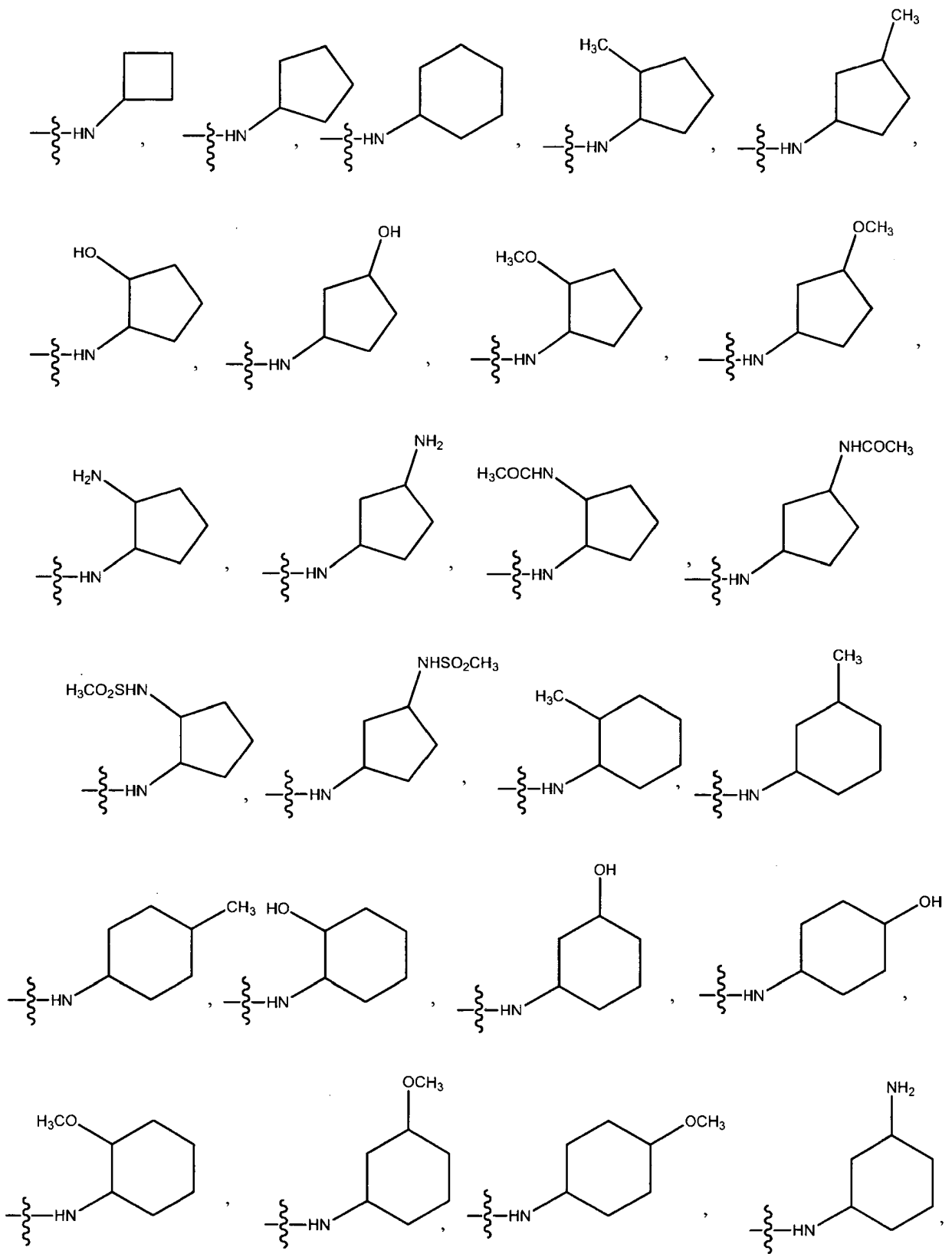
50 Cuando R<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, entonces preferiblemente R<sup>3</sup> es ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Más preferiblemente, R<sup>3</sup> es ciclohexilo.

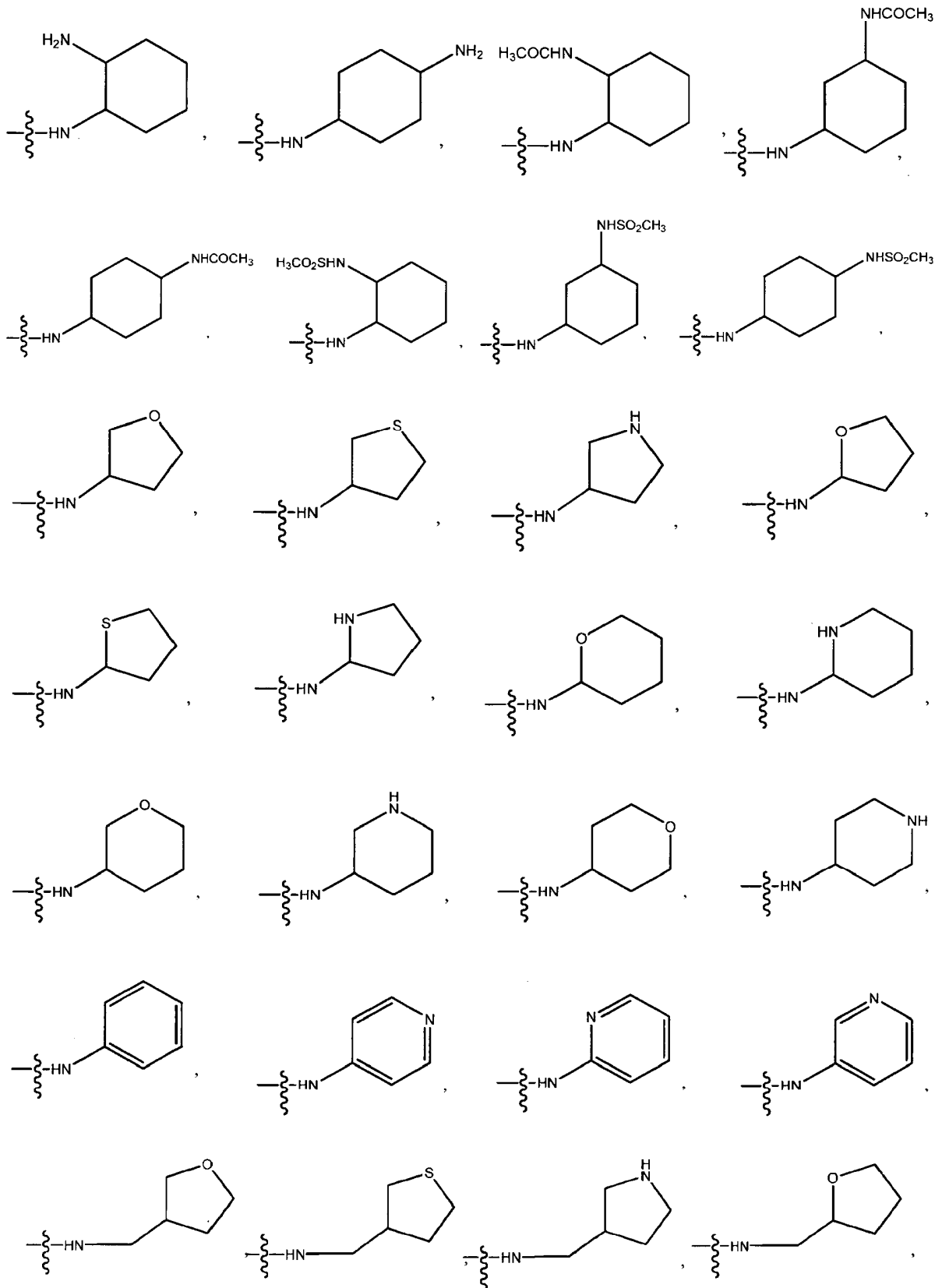
55 Cuando R<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido heterocicloalquilo, entonces R<sup>3</sup> es preferiblemente un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido de 5-7 miembros. En otra realización, el R<sup>3</sup> heterocicloalquilo es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, tetrahydropiranilo, piperazinilo, dioxanilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo y 2,6-dioxopiperidinilo. Preferiblemente, R<sup>3</sup> es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, piperidinilo o tetrahydropiranilo.

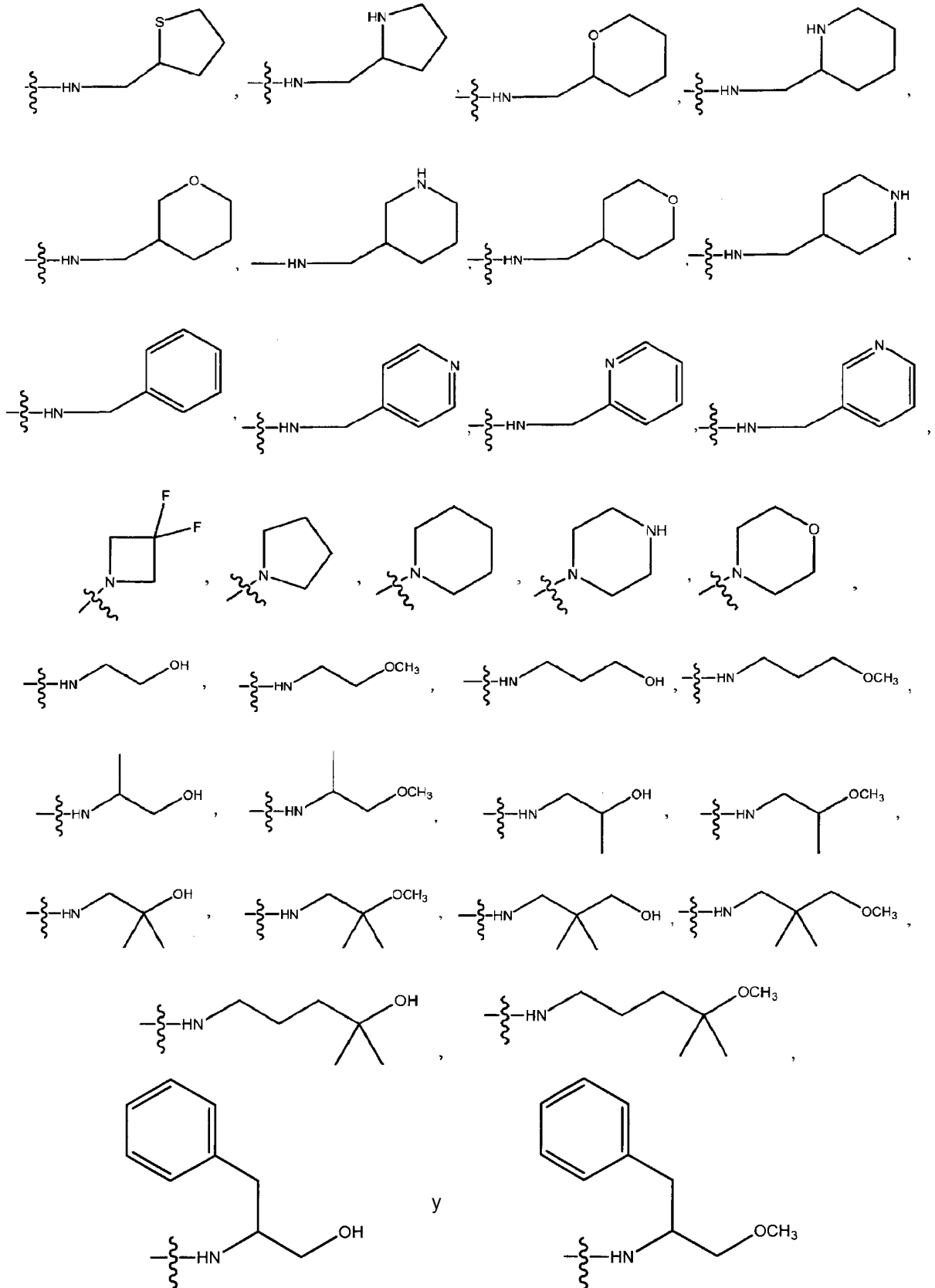
60 En otra realización de fórmula (I), R<sup>3</sup> es cicloalquil C<sub>3-8</sub>-(alquil C<sub>1-8</sub>-), heterocicloalquil-(alquil C<sub>1-8</sub>-), aril-(alquil C<sub>1-8</sub>-), o heteroaril-(alquil C<sub>1-8</sub>-), donde (a) R<sup>3</sup> -(alquil C<sub>1-8</sub>-) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, oxo, -OR<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NHC(O)NHR<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>NR<sup>c</sup> y bencilo; y (b) R<sup>3</sup> cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>5</sup>.

65 En una realización, donde R<sup>3</sup> es cicloalquil C<sub>3-8</sub>-(alquil C<sub>1-8</sub>-), heterocicloalquil-(alquil C<sub>1-8</sub>-), aril-(C<sub>1-8</sub>-alquilo), o heteroaril-(alquil C<sub>1-8</sub>-), R<sup>3</sup> -(alquil C<sub>1-8</sub>-) está sin sustituir.

- En una realización, donde  $R^3$  es cicloalquil  $C_{3-8}$ -(alquil  $C_{1-8}$ )-, heterocicloalquil-(alquil  $C_{1-8}$ )-, aril-(alquil  $C_{1-8}$ )-, o heteroaril-(alquil  $C_{1-8}$ )-,  $R^3$  cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está sin sustituir. En otra realización,  $R^3$  cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos  $R^5$ , donde el uno o dos sustituyentes se seleccionan independientemente entre los grupos que consisten en alquilo  $C_{1-8}$ , halógeno,  $-OR^d$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-NR^eC(O)R^d$ ,  $-NHSO_2R^d$  y  $-SO_2NR^eNR^f$ , donde  $R^d$ ,  $R^e$ , y  $R^f$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y piridinilo. Más preferiblemente,  $R^3$  cicloalquilo  $C_{3-8}$  o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, amino,  $-NHCH_3$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-NHSO_2CH_3$  y  $-SO_2NHCH_3$ .
- Preferiblemente, donde  $R^3$  es cicloalquil  $C_{3-8}$ -(alquil  $C_{1-8}$ )-, heterocicloalquil-(alquil  $C_{1-8}$ )-, aril-(alquil  $C_{1-8}$ )-, o heteroaril-(alquil  $C_{1-8}$ )-,  $-(alquil C_{1-8})-$  es  $-(alquil C_1)-$ ,  $-(alquil C_2)-$  o  $-(alquil C_3)-$ , y más preferiblemente  $-(alquil C_1)-$ .
- En una realización, donde  $R^3$  es cicloalquil  $C_{3-8}$ -(alquil  $C_{1-8}$ )-, cicloalquilo  $C_{3-8}$  es ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo opcionalmente sustituido.
- En una realización, donde  $R^3$  es heterocicloalquil-(alquil  $C_{1-8}$ )-, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido de 5-7 miembros. En otra realización, el  $R^3$  heterocicloalquilo es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirranilo, piperazinilo, dioxanilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo, y preferiblemente pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, piperidinilo o tetrahidropirranilo.
- En una realización, donde  $R^3$  es aril-(alquil  $C_{1-8}$ )-, el arilo es un fenilo opcionalmente sustituido.
- En una realización, donde  $R^3$  es heteroarilaril-(alquil  $C_{1-8}$ )-, el heteroarilo es un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5-7 miembros. En otra realización más, el  $R^3$  heteroarilo es furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, y más preferiblemente piridinilo.
- En una realización de fórmula (I),  $R^4$  es hidrógeno. En otra realización de fórmula (I),  $R^4$  es un alquilo  $C_{1-8}$  sin sustituir de cadena lineal o ramificada. En otra realización de fórmula (I),  $R^4$  es metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo o t-butilo. Cuando  $R^4$  es un alquilo  $C_{1-8}$  sin sustituir de cadena lineal o ramificada, entonces  $R^4$  es preferiblemente metilo. En otra realización de fórmula (I),  $R^4$  es un alquilo  $C_{1-8}$  sustituido de cadena lineal o ramificada, donde el alquilo  $C_{1-8}$  está sustituido con  $-OR^a$  o  $-NR^bR^c$ , donde  $R^a$ ,  $R^b$ , y  $R^c$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo  $C_{1-8}$ .
- En una realización de fórmula (I),  $R^3$  y  $R^4$  pueden unirse juntos para formar un anillo heterocicloalquilo, donde el anillo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^5$ . En otra realización,  $R^3$  y  $R^4$  se unen para formar un heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos  $R^5$ .
- Preferiblemente, el uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos que consisten en alquilo  $C_{1-8}$ , halógeno,  $-OR^d$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-NR^eC(O)R^d$ ,  $-NHSO_2R^d$  y  $-SO_2NR^eR^f$ , donde  $R^d$ ,  $R^e$ , y  $R^f$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y piridinilo. Más preferiblemente, el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, amino,  $-NHCH_3$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-NHSO_2CH_3$  y  $-SO_2NHCH_3$ .
- En una realización, cuando  $R^3$  y  $R^4$  se unen para formar un heterocicloalquilo de 4-7 miembros, el heterocicloalquilo es azetidínulo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo, y preferiblemente pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, piperidinilo o tetrahidropirranilo.
- Preferiblemente,  $NR^3R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en







En una realización alternativa de fórmula (I), Y es  $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  o  $\text{NR}^6\text{SO}^2\text{R}^7$ .

- 5 En una realización de fórmula (I),  $\text{R}^6$  es hidrógeno. En otra realización de fórmula (I),  $\text{R}^6$  es un alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sin sustituir de cadena lineal o ramificada.

- En una realización de fórmula (I),  $R^7$  es alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido. En una realización, el  $R^7$  alquilo  $C_{1-8}$  está sin sustituir. En otra realización, el  $R^7$  alquilo  $C_{1-8}$  está sustituido con uno o dos sustituyentes como se ha definido anteriormente. Preferiblemente, el uno o dos sustituyentes se seleccionan independientemente entre los grupos que consisten en oxo,  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NR^bC(O)R^a$ ,  $-NHSO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^bNR^c$  y bencilo, donde  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo  $C_{1-8}$ . Más preferiblemente, el  $R^7$  alquilo  $C_{1-8}$  está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, amino,  $-NHCH_3$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-NHSO_2CH_3$  y  $-SO_2NHCH_3$ .
- En otra realización de fórmula (I),  $R^7$  es arilo o heteroarilo. En una realización de fórmula (I),  $R^7$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más  $R^5$ . En otra realización de fórmula (I),  $R^7$  es un heteroarilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más  $R^5$ . En otra realización más,  $R^7$  es furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, y más preferiblemente piridinilo.
- En una realización de fórmula (I),  $R^7$  es cicloalquilo  $C_{3-8}$  opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En una realización, el  $R^7$  cicloalquilo  $C_{3-8}$  o heterocicloalquilo está sin sustituir. En otra realización, el  $R^7$  cicloalquilo  $C_{3-8}$  o heterocicloalquilo está sustituido con uno o dos  $R^5$ . Preferiblemente, el uno o dos sustituyentes se seleccionan independientemente entre los grupos que consisten en alquilo  $C_{1-8}$ , halógeno,  $-OR^d$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-NR^eC(O)R^d$ ,  $-NHSO_2R^d$  y  $-SO_2NR^eNR^f$ , donde  $R^d$ ,  $R^e$  y  $R^f$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y piridinilo. Más preferiblemente, el  $R^7$  cicloalquilo  $C_{3-8}$  o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, amino,  $-NHCH_3$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-NHSO_2CH_3$  y  $-SO_2NHCH_3$ .
- Cuando  $R^7$  está opcionalmente sustituido cicloalquilo  $C_{3-8}$ , entonces  $R^7$  es preferiblemente ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Más preferiblemente,  $R^7$  es ciclohexilo.
- Cuando  $R^7$  está opcionalmente sustituido heterocicloalquilo, entonces preferiblemente  $R^7$  es un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido de 5-7 miembros. En otra realización, el  $R^7$  heterocicloalquilo es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, tetrahydropiranilo, piperazinilo, dioxanilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo y 2,6-dioxopiperidinilo. Preferiblemente,  $R^7$  es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, piperidinilo o tetrahydropiranilo.
- En otra realización de fórmula (I),  $R^7$  es cicloalquil  $C_{3-8}$ -(alquil  $C_{1-8}$ )-, heterocicloalquil-(alquil  $C_{1-8}$ )-, aril-(alquil  $C_{1-8}$ )-, o heteroaril-(alquil  $C_{1-8}$ )-, donde (a) los sustituyentes  $R^7$  -(alquil  $C_{1-8}$ )- está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, oxo,  $-OR^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NR^bC(O)R^a$ ,  $-NHC(O)NHR^b$ ,  $-C(O)NR^bR^c$ ,  $-NHSO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^bNR^c$  y bencilo; y (b) el  $R^7$  cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más  $R^5$ .
- En una realización, donde  $R^7$  es cicloalquil  $C_{3-8}$ -(alquil  $C_{1-8}$ )-, heterocicloalquil-(alquil  $C_{1-8}$ )-, aril-(alquil  $C_{1-8}$ )-, o heteroaril-(alquil  $C_{1-8}$ )-, el  $R^3$  -(alquil  $C_{1-8}$ )- está sin sustituir.
- En una realización, donde  $R^7$  es cicloalquil  $C_{3-8}$ -(alquil  $C_{1-8}$ )-, heterocicloalquil-(alquil  $C_{1-8}$ )-, aril-(alquil  $C_{1-8}$ )-, o heteroaril-(alquil  $C_{1-8}$ )-, el  $R^7$  cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está sin sustituir. En otra realización, el  $R^7$  cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos  $R^5$ , donde el uno o dos sustituyentes se seleccionan independientemente entre los grupos que consisten en alquilo  $C_{1-8}$ , halógeno,  $-OR^d$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-NR^eC(O)R^d$ ,  $-NHSO_2R^d$  y  $-SO_2NR^eNR^f$ , donde  $R^d$ ,  $R^e$ , y  $R^f$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y piridinilo. Más preferiblemente, el  $R^7$  cicloalquilo  $C_{3-8}$  o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, amino,  $-NHCH_3$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-NHSO_2CH_3$  y  $-SO_2NHCH_3$ .
- Preferiblemente, donde  $R^7$  es cicloalquil  $C_{3-8}$ -(alquil  $C_{1-8}$ )-, heterocicloalquil-(alquil  $C_{1-8}$ )-, aril-(alquil  $C_{1-8}$ )- o heteroaril-(alquil  $C_{1-8}$ )-, el -(alquil  $C_{1-8}$ )- es -(alquil  $C_1$ )-, -(alquil  $C_2$ )- o -(alquil  $C_3$ )-, y más preferiblemente -(alquil  $C_1$ )-.
- En una realización, donde  $R^7$  es cicloalquil  $C_{3-8}$ -(alquil  $C_{1-8}$ )-, el cicloalquilo  $C_{3-8}$  ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo es opcionalmente sustituido.
- En una realización, donde  $R^7$  es heterocicloalquil-(alquil  $C_{1-8}$ )-, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido de 5-7 miembros. En otra realización, el  $R^7$  heterocicloalquilo es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, tetrahydropiranilo, piperazinilo, dioxanilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo, y preferiblemente pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, piperidinilo o tetrahydropiranilo.
- En una realización, donde  $R^7$  es aril-(alquil  $C_{1-8}$ )-, el arilo es un fenilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son hidrógeno, X es  $CR^2$ ,  $R^2$  es hidrógeno, Y es arilo, donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres  $R^5$ , donde  $R^5$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , cloro, flúor, ciano,  $-OR^d$ ,  $-C(O)OR^d$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-NR^eC(O)R^d$ ,  $-NHSO_2R^e$ ,  $-C(O)NR^eR^f$ ,  $-SO_2NR^eNR^f$ , nitro,  $-CF_3$ ,  $-CF_2CF_3$ ,  $-OCF_3$  y  $-OCF_2CF_3$ , donde  $R^d$ ,  $R^e$  y  $R^f$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , fenilo, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros y piridilo.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son hidrógeno, X es N, Y es arilo, donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres  $R^5$ , donde  $R^5$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , cloro, flúor, ciano,  $-OR^d$ ,  $-C(O)OR^d$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-NR^eC(O)R^d$ ,  $-NHSO_2R^e$ ,  $-C(O)NR^eR^f$ ,  $-SO_2NR^eNR^f$ , nitro,  $-CF_3$ ,  $-CF_2CF_3$ ,  $-OCF_3$  y  $-OCF_2CF_3$ , donde  $R^d$ ,  $R^e$ , y  $R^f$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , fenilo, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros y piridilo.

En una realización alternativa, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son hidrógeno, X es  $CR^2$ ,  $R^2$  es hidrógeno, Y es  $NR^3R^4$ , donde  $R^3$  es alquilo  $C_{1-8}$ , donde el alquilo  $C_{1-8}$  está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo,  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NR^bC(O)R^a$  y bencilo, donde Z es un enlace, donde  $R^4$  es hidrógeno, y donde  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , fenilo, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros y piridilo.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son hidrógeno, X es N, Y es  $NR^3R^4$ , donde  $R^3$  es alquilo  $C_{1-8}$ , donde el alquilo  $C_{1-8}$  está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo,  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NR^bC(O)R^a$  y bencilo, donde Z es un enlace, donde  $R^4$  es hidrógeno, y donde  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , fenilo, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros y piridilo.

En una realización alternativa, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son hidrógeno, X es  $CR^2$ ,  $R^2$  es hidrógeno, Y es  $NR^3R^4$ , donde  $R^3$  es cicloalquilo  $C_{3-8}$ , donde el cicloalquilo  $C_{3-8}$  está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , oxo, ciano, halógeno,  $-OR^d$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-NR^eC(O)R^d$  y  $-NHSO_2R^e$ , donde Z es un enlace, donde  $R^4$  es hidrógeno, y donde  $R^d$ ,  $R^e$ , y  $R^f$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-8}$ , fenilo, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros y piridinilo.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son hidrógeno, X es N, Y es  $NR^3R^4$ , donde  $R^3$  es cicloalquilo  $C_{3-8}$ , donde el cicloalquilo  $C_{3-8}$  está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , oxo, ciano, halógeno,  $-OR^d$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-NR^eC(O)R^d$  y  $-NHSO_2R^e$ , donde  $R^4$  es hidrógeno, donde Z es un enlace, y donde  $R^d$ ,  $R^e$  y  $R^f$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-8}$ , fenilo, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros y piridinilo.

En una realización alternativa, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son hidrógeno, X es  $CR^2$ ,  $R^2$  es hidrógeno, Y es  $NR^3R^4$ , donde  $R^3$  es heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , oxo, ciano, halógeno,  $-OR^d$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-NR^eC(O)R^d$  y  $-NHSO_2R^e$ , donde Z es un enlace, donde  $R^d$ ,  $R^e$ , y  $R^f$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y piridinilo, y donde  $R^4$  es hidrógeno.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son hidrógeno, X es N, Y es  $NR^3R^4$ , donde  $R^3$  es heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , oxo, ciano, halógeno,  $-OR^d$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-NR^eC(O)R^d$  y  $-NHSO_2R^e$ , donde Z es un enlace, donde  $R^d$ ,  $R^e$ , y  $R^f$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-8}$ , fenilo, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros y piridinilo, y donde  $R^4$  es hidrógeno.

En una realización alternativa, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son hidrógeno, X es  $CR^2$ ,  $R^2$  es hidrógeno, Y es  $NR^3R^4$ , donde  $R^3$  es cicloalquil  $C_{3-8}$ -(alquil  $C_{1-8}$ )-, donde el  $R^3$ -(alquil  $C_{1-8}$ )- está sin sustituir, donde el  $R^3$  cicloalquilo  $C_{3-8}$  está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , oxo, ciano, halógeno,  $-OR^d$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-NR^eC(O)R^d$  y  $-NHSO_2R^e$ , donde Z es un enlace, donde  $R^d$ ,  $R^e$ , y  $R^f$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-8}$ , fenilo, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros y piridinilo, y donde  $R^4$  es hidrógeno.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son hidrógeno, X es N, Y es  $NR^3R^4$ , donde  $R^3$  es cicloalquil  $C_{3-8}$ -(alquil  $C_{1-8}$ )-, donde el  $R^3$ -(alquil  $C_{1-8}$ )- está sin sustituir, donde el  $R^3$





independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-8</sub>, fenilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y piridinilo.

5 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son hidrógeno, X es N, Y es NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup> o NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, donde R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub>, donde el alquilo C<sub>1-8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>a</sup> y bencilo, donde R<sup>6</sup> es hidrógeno, y donde R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, fenilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y piridilo.

10 En una realización alternativa, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son hidrógeno, X es CR<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> es hidrógeno, Y es NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup> o NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, donde R<sup>7</sup> es cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, donde el cicloalquilo C<sub>3-8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, oxo, ciano, halógeno, -OR<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup> y -NHSO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, donde R<sup>6</sup> es hidrógeno, y donde R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-8</sub>, fenilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y piridinilo.

20 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son hidrógeno, X es N, Y es NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup> o NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, donde R<sup>7</sup> es cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, donde el cicloalquilo C<sub>3-8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, oxo, ciano, halógeno, -OR<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup> y -NHSO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, donde R<sup>6</sup> es hidrógeno, y donde R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-8</sub>, fenilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y piridinilo.

25 En una realización alternativa, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son hidrógeno, X es CR<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> es hidrógeno, Y es NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup> o NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, donde R<sup>7</sup> es heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, oxo, ciano, halógeno, -OR<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup> y -NHSO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, donde R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y piridinilo, y donde R<sup>6</sup> es hidrógeno.

30 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son hidrógeno, X es N, Y es NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup> o NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, donde R<sup>7</sup> es arilo, donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, oxo, ciano, halógeno, -OR<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup> y -NHSO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, donde R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-8</sub>, fenilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y piridinilo, y donde R<sup>6</sup> es hidrógeno.

40 En una realización alternativa, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son hidrógeno, X es CR<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> es hidrógeno, Y es NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup> o NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, donde R<sup>7</sup> es arilo, donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, oxo, ciano, halógeno, -OR<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup> y -NHSO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, donde R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y piridinilo, y donde R<sup>6</sup> es hidrógeno.

45 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son hidrógeno, X es N, Y es NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup> o NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, donde R<sup>7</sup> es heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, oxo, ciano, halógeno, -OR<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup> y -NHSO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, donde R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-8</sub>, fenilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y piridinilo, y donde R<sup>6</sup> es hidrógeno.

50 En una realización alternativa, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son hidrógeno, X es CR<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> es hidrógeno, Y es NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup> o NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, donde R<sup>7</sup> es heteroarilo, donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, oxo, ciano, halógeno, -OR<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup> y -NHSO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, donde R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y piridinilo, y donde R<sup>6</sup> es hidrógeno.

60 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son hidrógeno, X es N, Y es NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup> o NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, donde R<sup>7</sup> es heteroarilo, donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, oxo, ciano, halógeno, -OR<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup> y -NHSO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, donde R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-8</sub>, fenilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y piridinilo, y donde R<sup>6</sup> es hidrógeno.

65

En una realización alternativa, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son hidrógeno, X es  $CR^2$ ,  $R^2$  es hidrógeno, Y es  $NR^6C(O)R^7$  o  $NR^6SO_2R^7$ , donde  $R^7$  es cicloalquil  $C_{3-8}$ -(alquil  $C_{1-8}$ )-, donde el  $R^7$  -(alquil  $C_{1-8}$ )- está sin sustituir, donde el  $R^7$  cicloalquilo  $C_{3-8}$  está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , oxo, ciano, halógeno, -OR<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup> y -NHSO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, donde R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-8}$ , fenilo, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros y piridinilo, y donde R<sup>6</sup> es hidrógeno.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son hidrógeno, X es N, Y es  $NR^6C(O)R^7$  o  $NR^6SO_2R^7$ , donde  $R^7$  es cicloalquil  $C_{3-8}$ -(alquil  $C_{1-8}$ )-, donde el  $R^7$  -(alquil  $C_{1-8}$ )- está sin sustituir, donde el  $R^7$  cicloalquilo  $C_{3-8}$  está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , oxo, ciano, halógeno, -OR<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup> y -NHSO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, donde R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y piridinilo, y donde R<sup>6</sup> es hidrógeno.

En una realización alternativa, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son hidrógeno, X es  $CR^2$ ,  $R^2$  es hidrógeno, Y es  $NR^6C(O)R^7$  o  $NR^6SO_2R^7$ , donde  $R^7$  es heterocicloalquil-(alquil  $C_{1-8}$ )-, donde el  $R^7$  -(alquil  $C_{1-8}$ )- está sin sustituir, donde el  $R^7$  heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , oxo, ciano, halógeno, -OR<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup> y -NHSO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, donde R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-8}$ , fenilo, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros y piridinilo, y donde R<sup>6</sup> es hidrógeno.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son hidrógeno, X es N, Y es  $NR^6C(O)R^7$  o  $NR^6SO_2R^7$ , donde  $R^7$  es heterocicloalquil-(alquil  $C_{1-8}$ )-, donde el  $R^7$  -(alquil  $C_{1-8}$ )- está sin sustituir, donde el  $R^7$  heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , oxo, ciano, halógeno, -OR<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup> y -NHSO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, donde R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-8}$ , fenilo, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros y piridinilo, y donde R<sup>6</sup> es hidrógeno.

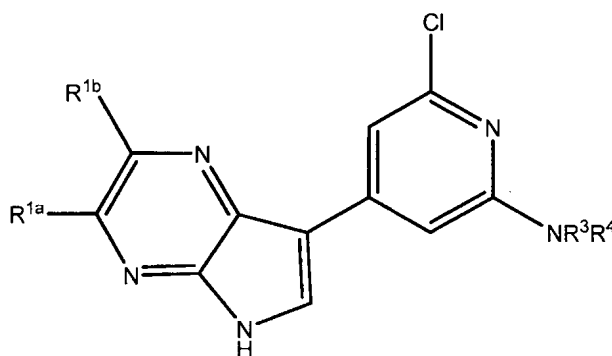
En una realización alternativa, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son hidrógeno, X es  $CR^2$ ,  $R^2$  es hidrógeno, Y es  $NR^6C(O)R^7$  o  $NR^6SO_2R^7$ , donde  $R^7$  es aril-(alquil  $C_{1-8}$ )-, donde el  $R^7$  -(alquil  $C_{1-8}$ )- está sin sustituir, donde el  $R^7$  arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , ciano, halógeno, -OR<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup> y -NHSO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, donde R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-8}$ , fenilo, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros y piridinilo, y donde R<sup>6</sup> es hidrógeno.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son hidrógeno, X es N, Y es  $NR^6C(O)R^7$  o  $NR^6SO_2R^7$ , donde  $R^7$  es aril-(alquil  $C_{1-8}$ )-, donde el  $R^7$  -(alquil  $C_{1-8}$ )- está sin sustituir, donde el  $R^7$  arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , ciano, halógeno, -OR<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup> y -NHSO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, donde R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-8}$ , fenilo, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros y piridinilo, y donde R<sup>6</sup> es hidrógeno.

En una realización alternativa, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son hidrógeno, X es  $CR^2$ ,  $R^2$  es hidrógeno, Y es  $NR^6C(O)R^7$  o  $NR^6SO_2R^7$ , donde  $R^7$  es heteroaril-(alquil  $C_{1-8}$ )-, donde el  $R^7$  -(alquil  $C_{1-8}$ )- está sin sustituir, donde el  $R^7$  heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , oxo, ciano, halógeno, -OR<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup> y -NHSO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, donde R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-8}$ , fenilo, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros y piridinilo, y donde R<sup>6</sup> es hidrógeno.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son hidrógeno, X es N, Y es  $NR^6C(O)R^7$  o  $NR^6SO_2R^7$ , donde  $R^7$  es heteroaril-(alquil  $C_{1-8}$ )-, donde el  $R^7$  -(alquil  $C_{1-8}$ )- está sin sustituir, donde el  $R^7$  heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , oxo, ciano, halógeno, -OR<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup> y -NHSO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, donde R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-8}$ , fenilo, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros y piridinilo, y donde R<sup>6</sup> es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención proporciona compuestos de fórmula (II), donde  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen en general y en los subconjuntos anteriores.



fórmula (II)

En una realización de fórmula (II),  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son hidrógeno.

- 5 En una realización de fórmula (II),  $R^3$  es alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido o alqueno  $C_{2-8}$  opcionalmente sustituido. En una realización, el  $R^3$  alquilo  $C_{1-8}$  o alqueno  $C_{2-8}$  está sin sustituir. En otra realización, el  $R^3$  alquilo  $C_{1-8}$  o alqueno  $C_{2-8}$  está sustituido con uno o dos sustituyentes como se ha definido anteriormente. Preferiblemente, el uno o dos sustituyentes se seleccionan independientemente entre los grupos que consisten en oxo,  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NR^bC(O)R^a$ ,  $-NHSO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^bNR^c$  y bencilo, donde  $R^a$ ,  $R^b$ , y  $R^c$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo  $C_{1-8}$ . Más preferiblemente, el  $R^3$  alquilo  $C_{1-8}$  o alqueno  $C_{2-8}$  está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, amino,  $-NHCH_3$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-NHSO_2CH_3$  y  $-SO_2NHCH_3$ .

- 15 Cuando  $R^3$  es alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido, entonces  $R^3$  es preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, secbutilo, t-butilo, 3-metilbutan-1-ilo, pentilo, neopentilo o 4,4-dimetilpentan-1-ilo.

Cuando  $R^3$  es alqueno  $C_{2-8}$  opcionalmente sustituido, entonces  $R^3$  es preferiblemente vinilo, prop-2-enilo o but-3-enilo.

- 20 En otra realización de fórmula (II),  $R^3$  es arilo o heteroarilo. En una realización de fórmula (II),  $R^3$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más  $R^5$ . En otra realización de fórmula (II),  $R^3$  es un heteroarilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más  $R^5$ . En otra realización más,  $R^3$  es furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, y más preferiblemente piridinilo.

- 25 En una realización de fórmula (II),  $R^3$  es un cicloalquilo  $C_{3-8}$  opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En una realización, el  $R^3$  cicloalquilo  $C_{3-8}$  o heterocicloalquilo está sin sustituir. En otra realización, el  $R^3$  cicloalquilo  $C_{3-8}$  o heterocicloalquilo está sustituido con uno o dos  $R^5$ . Preferiblemente, el uno o dos sustituyentes se seleccionan independientemente entre los grupos que consisten en alquilo  $C_{1-8}$ , halógeno,  $-OR^d$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-NR^eC(O)R^d$ ,  $-NHSO_2R^d$  y  $-SO_2NR^eNR^f$ , donde  $R^d$ ,  $R^e$ , y  $R^f$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y piridinilo. Más preferiblemente, el  $R^3$  cicloalquilo  $C_{3-8}$  o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, amino,  $-NHCH_3$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-NHSO_2CH_3$  y  $-SO_2NHCH_3$ .

- 35 Cuando  $R^3$  es cicloalquilo  $C_{3-8}$  opcionalmente sustituido, entonces  $R^3$  es preferiblemente ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Más preferiblemente,  $R^3$  es ciclohexilo.

- 40 Cuando  $R^3$  es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, entonces  $R^3$  es preferiblemente un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido de 5-7 miembros. En otra realización, el  $R^3$  heterocicloalquilo es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, tetrahydropiranilo, piperazinilo, dioxanilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo y 2,6-dioxopiperidinilo. Preferiblemente,  $R^3$  es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, piperidinilo o tetrahydropiranilo.

- 45 En otra realización de fórmula (II),  $R^3$  es cicloalquil  $C_{3-8}$ -(alquil  $C_{1-8}$ -), heterocicloalquil-(alquil  $C_{1-8}$ -), aril-(alquil  $C_{1-8}$ -) o heteroaril-(alquil  $C_{1-8}$ -), donde (a) el  $R^3$  -(alquil  $C_{1-8}$ -) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, oxo,  $-OR^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $NR^bR^c$ ,  $-NR^bC(O)R^a$ ,  $-NHC(O)NHR^b$ ,  $-C(O)NR^bR^c$ ,  $-NHSO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^bNR^c$  y bencilo; y (b) el  $R^3$  cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más  $R^5$ .

- 50 En una realización, donde  $R^3$  es cicloalquil  $C_{3-8}$ -(alquil  $C_{1-8}$ -), heterocicloalquil-(alquil  $C_{1-8}$ -), aril-(alquil  $C_{1-8}$ -) o heteroaril-(alquil  $C_{1-8}$ -), el  $R^3$  -(alquil  $C_{1-8}$ -) está sin sustituir.

En una realización, donde R<sup>3</sup> es cicloalquil C<sub>3-8</sub>-(alquil C<sub>1-8</sub>)-, heterocicloalquil-(alquil C<sub>1-8</sub>)-, aril-(alquil C<sub>1-8</sub>)- o heteroaril-(alquil C<sub>1-8</sub>)-, el R<sup>3</sup> cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está sin sustituir. En otra realización, el R<sup>3</sup> cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos R<sup>5</sup>, donde el uno o dos sustituyentes se seleccionan independientemente entre los grupos que consisten en alquilo C<sub>1-8</sub>, halógeno, -OR<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>d</sup> y -SO<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>NR<sup>f</sup>, donde R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y piridinilo. Más preferiblemente, el R<sup>3</sup> cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>.

Preferiblemente, donde R<sup>3</sup> es cicloalquil C<sub>3-8</sub>-(alquil C<sub>1-8</sub>)-, heterocicloalquil-(alquil C<sub>1-8</sub>)-, aril-(alquil C<sub>1-8</sub>)- o heteroaril-(alquil C<sub>1-8</sub>)-, el -(alquil C<sub>1-8</sub>)- es -(alquil C<sub>1</sub>)-, -(alquil C<sub>2</sub>)- o -(alquil C<sub>3</sub>)-, y más preferiblemente -(alquil C<sub>1</sub>)-.

En una realización, donde R<sup>3</sup> es cicloalquil C<sub>3-8</sub>-(alquil C<sub>1-8</sub>)-, el cicloalquilo C<sub>3-8</sub> es ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo opcionalmente sustituido.

En una realización, donde R<sup>3</sup> es heterocicloalquil-(alquil C<sub>1-8</sub>)-, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido de 5-7 miembros. En otra realización, el R<sup>3</sup> heterocicloalquilo es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirranilo, piperazinilo, dioxanilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo, y preferiblemente pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, piperidinilo o tetrahidropirranilo.

En una realización, donde R<sup>3</sup> es aril-(alquil C<sub>1-8</sub>)-, el arilo es un fenilo opcionalmente sustituido.

En una realización, donde R<sup>3</sup> es heteroarilaril-(alquil C<sub>1-8</sub>)-, el heteroarilo es un heteroarilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido. En otra realización más, el R<sup>3</sup> heteroarilo es furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, y más preferiblemente piridinilo.

En una realización de fórmula (II), R<sup>4</sup> es hidrógeno. En otra realización de fórmula (II), R<sup>4</sup> es un alquilo C<sub>1-8</sub> sin sustituir de cadena lineal o ramificada. En otra realización de fórmula (II), R<sup>4</sup> es metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, o t-butilo. Cuando R<sup>4</sup> es un alquilo C<sub>1-8</sub> sin sustituir de cadena lineal o ramificada, entonces preferiblemente R<sup>4</sup> es metilo. En otra realización de fórmula (II), R<sup>4</sup> es un alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido de cadena ramificada o lineal, donde el alquilo C<sub>1-8</sub> está sustituido con -OR<sup>a</sup> o -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, donde R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1-8</sub>.

En una realización de fórmula (II), R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden unirse juntos para formar un anillo heterocicloalquilo, donde el anillo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>5</sup>. En otra realización, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se unen para formar un heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos R<sup>5</sup>.

Preferiblemente, el uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos que consisten en alquilo C<sub>1-8</sub>, halógeno, -OR<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>d</sup> y -SO<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>NR<sup>f</sup>, donde R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y piridinilo. Más preferiblemente, el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>.

En una realización para la fórmula (II), donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se unen para formar un heterocicloalquilo de 4-7 miembros, el heterocicloalquilo es azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo, y preferiblemente pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, piperidinilo o tetrahidropirranilo.

Las realizaciones específicas contempladas como parte de la invención incluyen, pero sin limitación, compuestos de fórmula (I), por ejemplo:

6-cloro-N-ciclohexil-4-(5H-pirrolol[3,2-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina;  
 Trans 4-(6-cloro-4-(5H-pirrolol[3,2-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexanol;  
 6-cloro-N-(piperidin-3-il)-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina;  
 6-cloro-N-(1-etilpiperidin-3-il)-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina;  
 (3-((6-cloro-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona;  
 6-cloro-N-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina;  
 Trans N<sup>1</sup>-(6-cloro-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina;  
 N-(trans-4-(6-cloro-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida;  
 trans-N<sup>1</sup>-(6-cloro-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-dimetilciclohexano-1,4-diamina;  
 6-cloro-N-((1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)metil)-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina;

N-(3-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida;  
 N<sup>1</sup>-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-dimetilciclohexano-1,3-diamina;  
 N-(3-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexil)metanosulfonamida;  
 5 N-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)pentanamida;  
 N-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)nicotinamida;  
 N-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxamida;  
 N-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)benzamida;  
 6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina;  
 N<sup>1</sup>-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)-2,2-dimetilpropano-1,3-diamina;  
 10 N-(trans 4-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[3,2-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida;  
 4-cloro-N-ciclohexil-6-(5H-pirrolo[3,2-b]pirazin-7-il)pirimidin-2-amina;  
 N-(trans 4-((6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)(etil)amino)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida;  
 N-(3-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexil)-2-(dimetilamino)acetamida;  
 N-(3-((6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)(etil)amino)ciclohexil)-2-(dimetilamino)acetamida;  
 15 N-(3-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexil)furano-2-sulfonamida;  
 trans-4-[[6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il]amino]ciclohexanol;  
 6-cloro-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina;  
 6-cloro-N-[(1-metilpiperidin-3-il)metil]-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina;  
 N-(trans-4-[[6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il]amino]ciclohexil)-1-etilpirrolidin-3-carboxamida;  
 20 (2S)-N-(trans-4-[[6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il]amino]ciclohexil)azetidín-2-carboxamida;  
 N-(trans-4-[[6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il]amino]ciclohexil)-2,6-dioxopiperidin-4-  
 carboxamida;  
 N-(trans-4-[[6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il]amino]ciclohexil)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimetilalaninamida;  
 4-[[6-cloro-4-(2-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il]amino]ciclohexanol;  
 25 4-[[4-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-6-cloropiridin-2-il]amino]ciclohexanol;  
 6-cloro-4-(2-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-ciclohexilpiridin-2-amina; 7-[2-cloro-6-  
 (ciclohexilamino)piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carbonitrilo;  
 ácido 7-[2-cloro-6-(ciclohexilamino)piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxílico;  
 6-cloro-N-ciclohexil-4-(2-fenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina;  
 30 7-[2-cloro-6-(ciclohexilamino)piridin-4-il]-N-fenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-amina;  
 7-[2-cloro-6-(ciclohexilamino)piridin-4-il]-N-(3-fenilpropil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-amina;  
 6-cloro-N-ciclohexil-4-[2-(pirazin-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]piridin-2-amina;  
 7-[2-cloro-6-(ciclohexilamino)piridin-4-il]-N-{2-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}-5H-  
 35 pirrolo[2,3-b]pirazin-2-amina; o  
 6-cloro-N-ciclohexil-4-{2-[(E)-2-(piridin-4-il)etenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]piridin-2-amina.

Los compuestos de esta invención pueden contener átomos de carbono sustituidos asimétricamente en la configuración R o S, donde los términos "R" y "S" son como se definen en Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Los compuestos que tienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente con cantidades iguales de configuraciones R y S son racémicos en estos átomos. A los átomos que tienen un exceso de una configuración sobre la otra se les asigna la configuración en exceso, preferiblemente un exceso de aproximadamente el 85%-90%, más preferiblemente un exceso de aproximadamente el 95%-99%, y aún más preferiblemente un exceso de más de aproximadamente el 99%. Por consiguiente, esta invención pretende incluir mezclas racémicas y diaestereoisómeros relativos y absolutos de los compuestos de los mismos.

Los compuestos de esta invención también pueden contener dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-nitrógeno en la configuración E o Z, donde el término "E" representa sustituyentes de orden superior en lados opuestos del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno, y el término "Z" representa sustituyentes de orden superior en el mismo lado del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno como se determina por las Reglas de Prioridad de Cahn-Ingold-Prelog. Los compuestos de esta invención también pueden existir como una mezcla de isómeros "E" y "Z".

Pueden existir isómeros geométricos adicionales en los presentes compuestos. Por ejemplo, la invención contempla los diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos resultantes de la disposición de sustituyentes alrededor de un grupo cicloalquilo o un grupo heterociclo. Los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o un heterociclo se designan como de la configuración cis o trans.

Los compuestos de esta invención también pueden existir en forma de tautómeros o mezcla en equilibrio de los mismos donde un protón de un compuesto se desplaza de un átomo a otro. Los ejemplos de tautómeros incluyen, pero sin limitación, ceto-enol, fenol-ceto, oxima-nitroso, nitro-aci, imina-enamina y similares.

Esta invención también se refiere, en parte, a todas las sales de los compuestos de fórmula (I). Una sal de un compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades de las sales, tales como, por ejemplo, una mejor estabilidad farmacéutica a diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua u otros disolventes. Cuando se pretende administrar una sal a un paciente (al contrario que, por ejemplo, durante el uso en un contexto *in vitro*), la sal preferiblemente es farmacéuticamente aceptable y/o fisiológicamente compatible. La

expresión "farmacéuticamente aceptable" se usa de manera adjetiva en esta solicitud de patente para referirse a que el nombre modificado es apropiado para su uso como un producto farmacéutico o como una parte de un producto farmacéutico. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales usadas comúnmente para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. En general, estas sales típicamente pueden prepararse por medios convencionales haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o base apropiados con un compuesto de la invención.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico u orgánico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos a menudo adecuados incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen generalmente, por ejemplo, clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos. Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos a menudo adecuados incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, 2-hidroxietanosulfonato, sulfanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido beta-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, 2-naftalesulfonato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen, por ejemplo, sales metálicas y sales orgánicas. Las sales metálicas preferidas incluyen sales de metales alcalinos (grupo Ia), sales de metales alcalinotérreos (grupo IIa), y otras sales metálicas fisiológicamente aceptables. Dichas sales puede fabricarse a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Las sales orgánicas preferidas pueden fabricarse a partir de aminas, tales como trometamina, dietilamina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes, tales como haluros de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 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 arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Los compuestos de fórmula (I) (y sales de los mismos) con cualquier nivel de pureza (incluyendo puros y sustancialmente puros) están dentro del alcance de la invención del Solicitante. La expresión "sustancialmente puro" en referencia a un compuesto/sal/isómero, significa que la preparación/composición que contiene el compuesto/sal/isómero contiene más de aproximadamente el 85% en peso del compuesto/sal/isómero, preferiblemente más de aproximadamente el 90% en peso del compuesto/sal/isómero, preferiblemente más de aproximadamente el 95% en peso del compuesto/sal/isómero, preferiblemente más de aproximadamente el 97% en peso del compuesto/sal/isómero, y preferiblemente más de aproximadamente el 99% en peso del compuesto/sal/isómero.

#### *Preparación de Compuestos*

Los compuestos de esta invención pueden fabricarse mediante procesos químicos sintéticos, cuyos ejemplos se muestran en el presente documento. Se entenderá que el orden de las etapas en los procesos puede variar, que los reactivos, disolvente y condiciones de reacción pueden sustituirse por los mencionados específicamente, y que los restos vulnerables pueden protegerse y desprotegerse, según sea necesario.

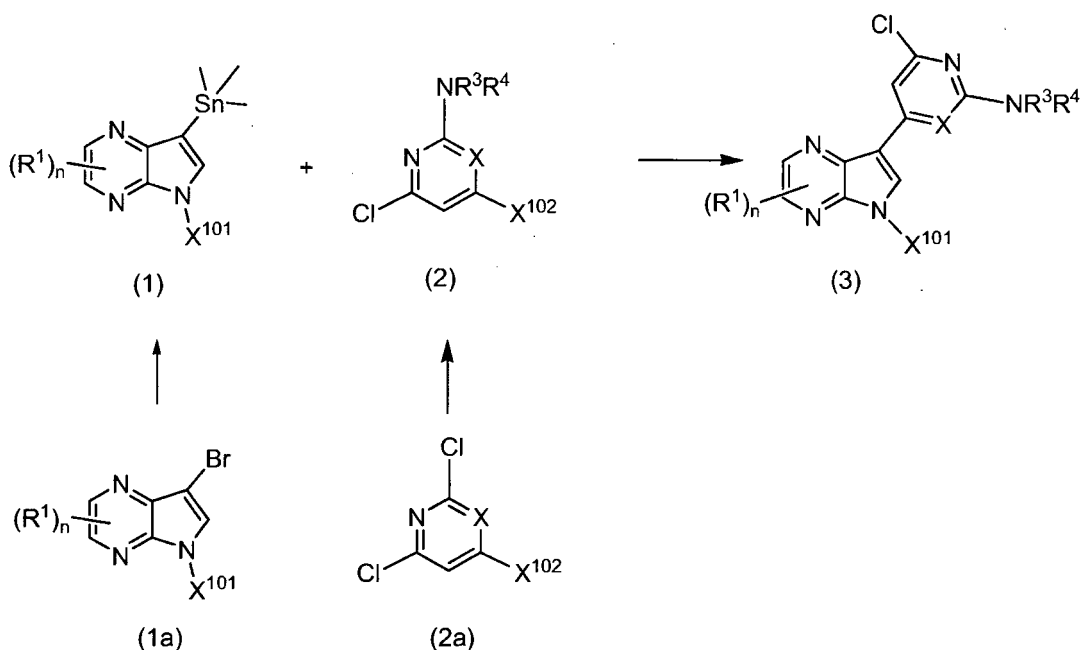
Los grupos protectores para los restos C(O)OH incluyen, pero sin limitación, acetoximetilo, alilo, benzoilmetilo, bencilo, benciloximetilo, terc-butilo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, difenilmetilsililo, etilo, para-metoxibencilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, metilo, metiltiometilo, naftilo, para-nitrobencilo, fenilo, n-propilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsililo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, trifenilmetilo y similares. Los grupos protectores para los restos C(O) y C(O)H incluyen, pero sin limitación, 1,3-dioxilcetal, dietilcetal, dimetilcetal, 1,3-ditianilcetal, O-metiloxima, O-feniloxima y similares. Los grupos protectores para los restos NH incluyen, pero sin limitación, acetilo, alanilo, benzoílo, bencilo (fenilmetilo), bencilideno, benciloxicarbonilo (Cbz), terc-butoxicarbonilo (Boc), 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, difenilmetilo, difenilfosforilo, formilo, metanosulfonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo, fenilacetilo, ftaloilo, succinilo, tricloroetoxicarbonilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, trimetilsililo, trifenilmetilo, trifenilsililo, para-toluenosulfonilo y similares.

Los grupos protectores para los restos OH y SH incluyen, pero sin limitación, acetilo, alilo, aliloxicarbonilo, benciloxicarbonilo (Cbz), benzoílo, bencilo, terc-butilo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, difenilmetilo, formilo, metanosulfonilo, metoxiacetilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, para-metoxibencilo, metoxicarbonilo, metilo, para-toluenosulfonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-trimetilsililetilo, trifenil-metilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo y similares.

Los presentes compuestos pueden prepararse mediante una diversidad de procesos bien conocidos para la preparación de compuestos de esta clase. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (1) donde los grupos X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n tienen los significados que se han expuesto en el resumen, a menos que se indique otra cosa, pueden sintetizarse de acuerdo con los métodos generales descritos en los Esquemas 1-4, usando materiales de partida apropiados mediante métodos generalmente disponibles para un experto en la técnica.

Las abreviaturas que se han usado en las descripciones de los Esquemas y los Ejemplos que se indican a continuación son: DMF para N,N-dimetilformamida, DMSO para dimetilsulfóxido, DMSO-d<sub>6</sub> para dimetilsulfóxido deuterado, DME para dimetoxietano, dppf para 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, Et<sub>2</sub>O para éter dietílico, EtOAc para acetato de etilo, Et<sub>3</sub>N para trietilamina, Ts para tolueno sulfonilo, y THF para tetrahidrofurano.

Esquema 1



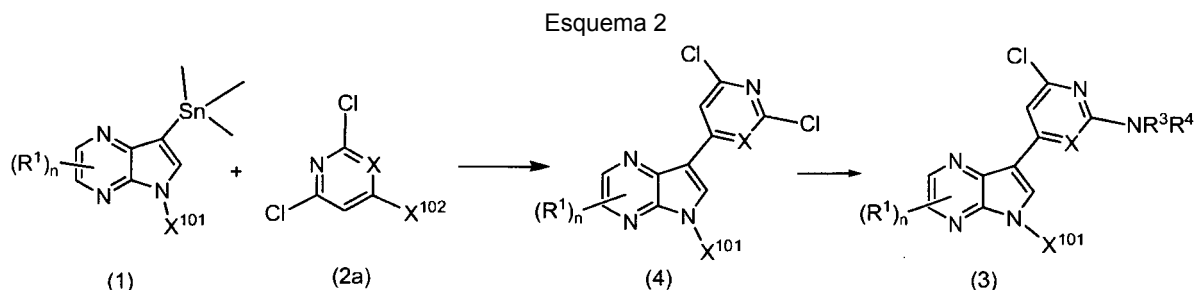
Los diazaíndoles de fórmula (1) donde X<sup>101</sup> es Ts o benceno sulfonilo pueden tratarse con heteroarilos de fórmula (2) donde X<sup>102</sup> es yodo, bromo o cloro para proporcionar compuestos de fórmula general (1), donde Y es NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> como se muestra en el Esquema 1. Esta reacción puede realizarse en presencia de un catalizador de paladio y una base a temperatura elevada (por ejemplo, de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 150 °C) y en un disolvente adecuado tal como DMF, dioxano, etanol, agua, DME, o mezclas de los mismos, opcionalmente en presencia de un ligando, tal como, pero sin limitación, tri-*o*-tolilfosfina, y opcionalmente en irradiación de microondas. Los ejemplos no limitantes de catalizadores de paladio adecuados incluyen tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (0). Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, trietilamina, carbonato sódico, acetato potásico, carbonato de cesio y fluoruro de cesio. En ciertos casos, el grupo protector X<sup>101</sup> del diazaíndol obtenido puede eliminarse espontáneamente durante la reacción. En otros casos, la conversión de compuestos de fórmula (3) donde X<sup>101</sup> es Ts o benceno sulfonilo que puede convertirse en compuestos de fórmula (1) donde X<sup>101</sup> es hidrógeno, puede facilitarse por tratamiento del material en bruto con hidróxido potásico o hidróxido sódico en dioxano o un disolvente alcohólico, tal como metanol o una mezcla de agua y metanol, de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente empleado.

Los heteroarilos de fórmula (2) pueden prepararse tratando (2a) con aminas de fórmula N(H)R<sup>3</sup>R<sup>4</sup> o usa sal de las mismas. La reacción puede realizarse en un disolvente adecuado (por ejemplo, dioxano, DMF o mezclas de los mismos) o en un exceso de las aminas empleadas, a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 150 °C, opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, diisopropil etil amina) y opcionalmente en irradiación por microondas.

Los diazaíndoles de fórmula (1) pueden prepararse a partir de los diazaíndoles correspondientes mediante (a) bromación de los diazaíndoles correspondientes con un agente de bromación, tal como, pero sin limitación, N-bromosuccinimida en un disolvente adecuado (por ejemplo, THF); (2) protección del producto de la etapa (a) con cloruro de bencenosulfonilo o cloruro de tosilo, en presencia de una base (por ejemplo, hidruro sódico, *n*-butil litio, hidróxido sódico o potásico) y en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF, THF) para proporcionar compuestos de fórmula (1a); y (3) tratamiento (1a) con hexametildiastannano en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0)) y una base (por ejemplo, acetato potásico), a una temperatura de

aproximadamente 70 °C a aproximadamente 150 °C, en un disolvente adecuado tal como tolueno, y opcionalmente en irradiación por microondas.

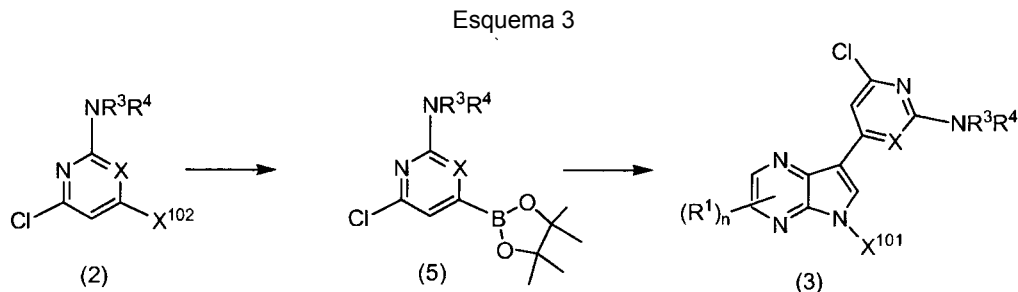
5 Como alternativa, los compuestos de fórmula general (I) donde Y es  $\text{NR}^3\text{R}^4$  pueden sintetizarse como se muestra en el Esquema 2.



10 Los compuestos de fórmula (4) pueden prepararse tratando diazaindoles de fórmula (1) con heteroarilos de fórmula (2a) usando las condiciones de reacción que se han descrito para la transformación de (1) en (3) como se ha descrito en el Esquema 1.

15 La conversión de (4) en aminas de fórmula (3), donde  $\text{X}^{101}$  es Ts o benceno sulfonilo, puede conseguirse utilizando de nuevo las condiciones de reacción que se han descrito para la transformación de (1) en (3), o mediante el desplazamiento directo del grupo cloro con aminas de fórmula  $\text{N(H)R}^3\text{R}^4$  empleando condiciones de reacción tales como las descritas para la transformación de (2a) en (2). El grupo protector  $\text{X}^{101}$  puede eliminarse *in situ* o por tratamiento con hidróxido sódico o potásico como se ha descrito en el Esquema 1.

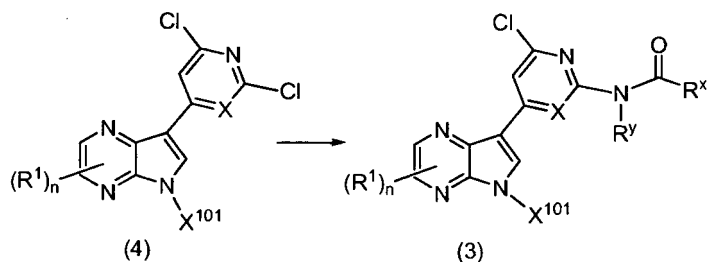
20 El Esquema (3) representa aún otro procedimiento general para la síntesis de compuestos de fórmula general (I), donde Y es  $\text{NR}^3\text{R}^4$ .



25 El tratamiento de compuestos de fórmula (2) con bis(pincolato)diboro en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ) y una base (por ejemplo, carbonato sódico, acetato potásico), a una temperatura de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 150 °C, en un disolvente adecuado tal como THF, DMF, diclorometano, o mezclas de los mismos, y opcionalmente en irradiación por microondas, proporciona compuestos de fórmula (5).

30 El acoplamiento de los compuestos de fórmula (5) con diazaindoles de fórmula (1a) para proporcionar compuestos de fórmula (3), donde  $\text{X}^{101}$  es hidrógeno, puede realizarse usando las condiciones de reacción que se han mencionado anteriormente como se ha descrito en el Esquema 1.

35 Los compuestos de fórmula general (I), donde Y es  $\text{N(R}^6\text{)C(O)R}^7$ ,  $\text{R}^6$  es hidrógeno o alquilo, y  $\text{R}^7$  es alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se ha descrito en el Resumen, pueden prepararse utilizando métodos generales como se muestra en el Esquema 4.





5 El acoplamiento de compuestos de fórmula (4), donde  $X^{101}$  es Ts o benceno sulfonilo con amidas de fórmula  $R^6C(O)N(H)(R^7)$  en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, acetato de paladio (II)), una base adecuada (por ejemplo, carbonato de cesio), y un ligando (por ejemplo, Xantphos), a una temperatura de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 150 °C, y opcionalmente en irradiación por microondas, proporciona compuestos de fórmula (3), donde  $X^{101}$  es Ts o benceno sulfonilo. El grupo protector ( $X^{101}$ ) se elimina *in situ* durante el acoplamiento o se elimina por tratamiento del material en bruto resultante con hidróxido sódico o potásico.

10 Se aprecia que las experimentaciones de rutina, incluyendo la manipulación apropiada de las condiciones de reacción, reactivos y secuencia de la ruta sintética, la protección de cualquier funcionalidad química que pueda no ser compatible con las condiciones de reacción, y la desprotección en un punto adecuado en la secuencia de reacción el método se incluyen en el alcance de la invención. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando dichos grupos protectores adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica; cuyos ejemplos pueden encontrarse en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3ª ed.), John Wiley & Sons, NY (1999).

15 La síntesis de los compuestos de la invención puede realizarse mediante métodos análogos a los descritos en los esquemas sintéticos que se han descrito anteriormente en el presente documento y en los ejemplos específicos.

20 Los materiales de partida, si no están disponibles en el mercado, pueden prepararse mediante procedimientos seleccionados entre técnicas químicas orgánicas convencionales (por ejemplo, alquilación, acilación, aminación reductora, sulfonilación, oxidación, reducción y similares), que son análogas a la síntesis de compuestos conocidos estructuralmente similares, o técnicas que son análogas a los esquemas que se han descrito anteriormente o los procedimientos que se describen en la sección de ejemplos sintéticos.

25 A menos que se indique otra cosa, las reacciones por microondas que se describen en el presente documento se realizaron en un Biotage Initiator 8 o en un CEM Explorer a 200 W.

#### *Composiciones*

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para modular la actividad quinasa en un ser humano y animales, que típicamente contendrán un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Los compuestos que tienen la fórmula (I) se puede administrar, por ejemplo, por vía bucal, oftálmica, oral, osmótica, parenteral (intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, intravenosa, subcutánea), rectal, tópica, transdérmica, vaginal y intraarterial, así como por inyección intraarticular, infusión, y colocación en el cuerpo, tal como por ejemplo el sistema vascular.

40 Los compuestos que tienen la fórmula (I) se puede administrar con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen, pero no se limitan a, encapsuladores y aditivos tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de revestimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes desintegrantes, emulsionantes, extensores, cargas, agentes saborizantes, humectantes, lubricantes, aromatizantes, conservantes, propelentes, agentes de liberación, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes humectantes. mezclas de los mismos y similares.

45 Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) para administrarse por vía oral incluyen, pero sin limitarse a estos, agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilén glicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de coco, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, crospovidona, diglicéridos, etanol, 50 etil celulosa, etil laurato, etil oleato, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen de trigo, glucosa, glicerol, acetite de cacahuete, hidroxipropil celulosa, isopropanol, solución salina fisiológica, lactosa, hidróxido magnésico, estearato magnésico, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de maní, sales de fosfato potásico, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetil celulosa sódica, sales de fosfato sódico, lauril sulfato sódico, sorbitol sódico, aceite de soja, ácidos esteáricos, 55 estearil fumarato, sacarosa, tensioactivos, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurfúrico, triglicéridos, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) para administrarse por vía osmótica incluyen, pero sin limitarse a, clorofluorocarbonos, etanol, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) para administrarse por vía parenteral incluyen, pero sin limitarse a estos, 1,3 butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, dextrosa, aceite de germen 60 de trigo, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de maní, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, solución isotónica de sodio U.S.P. o isotónica, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) para administrarse por vía rectal o vaginal incluyen, pero sin limitarse a estos, manteca de coco, 65 polietilenglicol, cera, mezclas de los mismos y similares.

La composición farmacéutica y el método de la presente invención pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos como se señala en el presente documento que habitualmente se aplican en el tratamiento de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente.

##### 5 *Compuestos y Composiciones para su uso*

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o composición de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección que implica la mediación, sobre-expresión, o la mala regulación de quinasas en un mamífero. En particular, se espera que los compuestos de la presente invención  
10 tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades o afecciones durante las cuales se expresan proteína quinasas tales como cualquiera o todos los miembros de la familia CDC-7.

En un grupo de realizaciones, las enfermedades y afecciones de los seres humanos y otros animales que se pueden tratar con inhibidores de las quinasas, incluyen, pero sin limitarse a, neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia  
15 linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia aguda de células T, carcinoma de células basales, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer cervical, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal,  
20 craneofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma difuso de células B grandes, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo al receptor estrogénico, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinales, glioma, enfermedad de cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (de Hodgkin y no Hodgkin), enfermedades malignas y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón,  
25 ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, enfermedades malignas linfoides con origen en células B o células T, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma celular renal, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma pulmonar de células pequeñas, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer pulmonar de células pequeñas, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Walderstrom, tumores testiculares, cáncer uterino y tumor de Wilms.  
35

El compuesto de fórmula (I) para su uso de acuerdo con la presente invención típicamente se administra a un sujeto que tiene necesidad del tratamiento en una cantidad eficaz. Las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto que tiene la fórmula (I) dependen del receptor del tratamiento, la enfermedad a tratar y la gravedad de la misma, la composición que lo comprende, el tiempo de administración, la vía de administración, la duración del  
40 tratamiento, la potencia, la tasa de aclaramiento y si se co-administra o no otro fármaco. La cantidad de un compuesto que tiene la fórmula (I) utilizado para hacer una composición que se va a administrar diariamente a un paciente en una dosis individual o en dosis divididas es de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis únicas contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.  
45

##### *Terapia de combinación*

La presente invención proporciona además un compuesto o composición de la invención para su uso en combinación con uno o más agentes activos adicionales.  
50

Se espera que los compuestos que tienen la fórmula (I) sean útiles cuando se utilizan con: agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, otros inhibidores de promotores de la apoptosis (por ejemplo, Bcl-cL, Bcl-2 y Bfl-1), inhibidores de la Bcr-Abl quinasa, anticuerpos BiTE (Engranadores Biespecíficos de células T), inhibidores de Aurora quinasa, modificadores de la respuesta biológica,  
55 inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, DVD, inhibidores del receptor homólogo del oncogén vírico de leucemia (ErbB2), inhibidores de los factores de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, compuestos inmunológicos, inhibidores de proteínas de apoptosis (IAP), antibióticos intercalantes, inhibidores de quinasa, inhibidores de la diana de ofrapamicina mamífera, inhibidores de la quinasa regulada por la señal extracelular activada por mitógeno de microARN, proteínas de unión multivalente, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la ribosa polimerasa (PARP) poli ADP (adenosina difosfato), quimioterápicos de platino, inhibidores de la quinasa similar a polo (Plk), inhibidores del proteosoma, análogos de purinas, análogos de pirimidinas, inhibidores del receptor de la tirosina quinasa, alcaloides vegetales retinoides/deltoides, ácidos ribonucleicos inhibidores pequeños (ARNSi), inhibidores de la topoisomerasa,  
65 combinaciones de los mismos y similares.

Un anticuerpo BiTE es un anticuerpo biespecífico que dirige las células T para fijarse a las células cancerosas por unión simultánea de las dos células. La célula T entonces ataca la célula cancerosa diana. Los anticuerpos BiTE ejemplares incluyen el adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares.

5 Los ARNsi son moléculas que tienen bases de ARN endógenas o nucleótidos modificados químicamente. Las modificaciones no anularán la actividad celular, sino más bien producirán un aumento de la estabilidad y/o un aumento de la potencia celular. Ejemplos de modificaciones químicas incluyen grupos fosforotioato, 2'-desoxinucleótido, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH<sub>3</sub>, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietil ribonucleótidos o una combinación de los mismos. El ARNsi puede tener longitudes variables (10-200 pb) y estructuras (horquillas, cadenas sencillas/dobles, protuberancias, nicks/huecos, faltas de coincidencias) y se procesan en la células para producir el silenciamiento de genes activos. En ciertas realizaciones, un ARNsi de doble cadena (ARNds) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada cadena (extremos romos) o extremos asimétricos (protuberantes). La protuberancia de 1-2 nucleótidos puede estar presente en el sentido y/o en la cadena antisentido, así como presentes en los extremos 5' y/o 3' de una cadena determinada.

15 Las proteínas de unión multivalentes son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión al antígeno. La proteína de unión multivalente preferentemente está modificada para tener los tres o más sitios de unión al antígeno y generalmente no es un anticuerpo que se produce naturalmente. La expresión "proteína de unión multivalente" significa una proteína de unión capaz de unirse a dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas de unión con dominio variable doble (DVD) son proteínas de unión tetravalentes o multivalentes que comprenden dos o más sitios de unión al antígeno. Tales DVD pueden ser monoespecíficas, es decir capaces de unirse a un antígeno o multiespecíficas, es decir, capaces de unirse a dos o más antígenos. Las proteínas de unión DVD que comprenden dos polipéptidos DVD de cadena pesada y dos polipéptidos DVD de cadena ligera se designan como DVD Ig. Cada mitad de una DVD Ig comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera con un total de 6 CDR implicadas en la unión al antígeno por sitio de unión al antígeno.

20 Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apaziquona, bendamustina, brostalicina, busulfán, carboquona, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINE® (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, TREANDA® (bendamustina), treosulfán, rofosfamida y similares.

30 Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores de la tirosina quinasa del receptor específico endotelial (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor-2 de crecimiento insulínico (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteasa de la matriz-2 (MMP-2), inhibidores de la metaloproteasa de la matriz-9 (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de la trombospondina, inhibidores tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR) y similares.

40 Los antimetabolitos incluyen ALIMTA® (metrexato disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, arabinósido de citosina, decitabina, deferoxamina, doxiluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-β -D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), enocitabina, etilcitudina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o en combinación con leucovorin, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxurea, ALKERAN® (melfalán), mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, Ribavirin, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurin, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.

Los inhibidores de la aurora quinasa incluyen AZD-1152, MLN-8054, VX-680, ABT-348 y similares.

50 Los inhibidores de proteínas Bcl-2 incluyen AT-101 ((-)-gossypol), GENASENSE® (G3139 u oblimersén (oligonucleótido antisentido dirigido contra Bcl-2)) IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il) metil) piperazin-1-il) benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil) metil) propil) amino)-3-nitrobenzen sulfonamida (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-yl) metil) piperazin-1-il) benzoil)-4-(((1 R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil) methyl) propil) amino)-3-((trifluorometil) sulfonil) benzen sulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclox) y similares. Los inhibidores de la Bcr-Abl quinasa incluyen DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) y similares.

60 Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709 y similares.

Los inhibidores de la COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX® (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) y similares.

65

Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, anti-EGFR inmunoliposomas, EGF-vaccine, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib o OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR, TYKERB® (lapatinib) y similares.

5 Los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafamib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna HER2), APC-8024 (vacuna HER-2), anticuerpo biespecifico anti-HER/2neu, B7.her2lgG3, anticuerpos biespecificos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.

10 Los inhibidores de la histona desacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, suberoil anilida del ácido hidroxámico (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.

Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB® (anticuerpo recombinante humano contra HSP-90), NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.

Los inhibidores de las proteínas de apoptosis incluyen ApoMab (un anticuerpo monoclonal IgG1 madurado con afinidad completamente humano), anticuerpos que se dirigen a TRAIL o receptores de muerte (por ejemplo, agonistas DR4 y DR5 del receptor pro-apoptótico), conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y tratuzumab.

Los inhibidores de la MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y similares.

Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus y similares.

25 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (ketoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam), crema de ibuprofeno, ALEVE® (naproxeno) y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenaco), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetin), LODINE® (etodolac), TORADOL® (ketorolac), DAYPRO® (oxaprozin) y similares. Los inhibidores del PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.

Los quimioterápicos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN® (carboplatino), satraplatino y similares.

35 Los inhibidores de la quinasa similar a polo incluyen BI-2536 y similares.

Los análogos de la trombospondina incluyen ABT-510, ABT-567, TSP-1 y similares. Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) y Chiron, (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), trampa VEGF, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474) y similares.

Los antibióticos incluyen los antibióticos intercalantes aclarrubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorrubicina, CAELYX® or MYOCET® (doxorubicina liposómica), elsamitrucina, epirubicina, glarubicina, ZAVEDOS® (idarrubicina), mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplocina, pirarubicina, rebecamicina, estimalamer, estreptozocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina y similares. Los inhibidores de la Topoisomerasa incluyen aclarrubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecán, BN-80915, CAMPTOSAR® (hidrocloruro de irinotecán), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecán, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORUBICIN® (epirubicina), etopósido, exatecán, 10-hidroxicamptotecina, gimitecán, lurtotecán, mitoxantrona, oratecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecán y similares.

Los anticuerpos incluyen AVASTIN® (bevacizumab), anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab y similares.

Las terapias hormonales incluyen ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL®, (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), AFEMA™ (fadrozol), FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® (doxercalciferol), RENAGEL® (carbonato de sevelamer), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrate de tamoxifeno), PLENAXIS™ (abarelix), prednisona, PROPECIA® (finasterida), rilostano, SUPREFACT® (buserelina), TRELSTAR® (hormona liberadora del a hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS® (implante de Histrelina), VETORYL® (trilostano o modrastano), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y similares.

Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (aliretinoina), ATRAGEN® (liposomal tretinoína), TARGRETIN® (bexarotene), LGD-1550 y similares.

5 Los inhibidores de PARP incluyen ABT-888, olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y similares.

Los alcaloides vegetales incluyen, pero sin limitarse a estos, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

10 Los inhibidores del proteosoma incluyen VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

Ejemplos de agentes inmunológicos incluyen interferones y otros agentes potenciadores de la inmunidad. Los interferones incluyen el interferón alfa, interferón alfa-2 a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1 a, ACTIMMUNE® (interferón gamma-1b), o interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE® (IFN- $\alpha$ ), BAM-002 (glutación oxidado), BEROMUN® (tasonermina), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno linfocítico citotóxico 4), decarbazina, denileucina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinan, interferón alfa leucocitario, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna del melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pentumomab (Y- $\mu$ HMF1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilan, teceleucina, THERACYS® (Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (agente inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Sustancia Específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (Tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleucina), ZADAXIN® (timalfasina), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetan) y similares.

25 Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de las células tisulares para dirigir las para que tengan actividad anti-tumoral incluyen krestin, lentinan, sizofiran, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.

30 Los análogos de pirimidinas incluyen citarabina (ara C o Arabinósido C), arabinósido de citosina, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triacetiluridina troxacitabina) y similares.

35 Los análogos de purinas incluyen LANVIS® (tioguanina) y PURI-NETHOL® (mercaptapurina). Los agentes antimetabólicos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil) amino) piridin-3-il)-4-metoxibenzensulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel), vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y similares.

40 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar también como radiosensibilizantes que potencian la eficacia de la radioterapia. Ejemplos de radioterapia incluyen radioterapia de rayo externo, teleterapia, bracterapia y radioterapia de fuente sellada y no sellada, y similares.

Adicionalmente, los compuestos que tienen la fórmula (I) se pueden combinar con otros agentes quimioterapéuticos tales como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesil transferasa), ADVEXIN® (vacuna Ad5CMV-p53), ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (ácido pamidróico), arglabin, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combrestatina) BEC2 (mitumomab), cachectin o cachexin (factor necrosis tumoral), canvacina (vacuna), CEAVAC® (vacuna para el cáncer), CELEUK® (celmoleucina), CEPLENE® (dihidrocloruro de histamina), CERVARIX® (vacuna contra el papilomavirus humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorrubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CYPAT™ (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389) EGF (dominios catalítico y de translocación de la toxina diftérica fusionada por medio de un enlazador His-Ala al factor de crecimiento epidérmico humano) o TransMID-107R™ (toxinas diftéricas), dacarbazina, dactinomomicina, 5,6-dimethylxanthenone-4- ácido acético (DMXAA), eniluracil, EVIZON™ (lactato de escualamina), DIMERICINE® (T4N5 loción de liposomas), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecán), enzastaurina, EPO906 (epitilona B), GARDASIL® (vacuna recombinante tetravalente de papilomavirus (Tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacuna conjugada de gangliósido), GVAX® (vacuna de cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandróico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), IL-13- exotoxina de pseudomonas, interferón- $\alpha$ , interferón- $\gamma$ , JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfolina), NEOVASTA® (AE-941), NEUTREXIN® (glucuronato de trimetrexato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE® (tratamiento por vacuna de melanoma), ONCOVAX® (Vacuna IL-2), ORATHECIN™ (rubitecán), OSIDEM® (fármaco celular basado en anticuerpos), OVAREX® MAb (anticuerpo monoclonal murino), paditaxel, PANDIMEX™ (saponinas aglicona de ginseng que comprenden 20(S) protopanaxadiol (aPPD) y 20(S) protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna para el cáncer en investigación), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA

(lanreotida), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (*Streptomyces staurospores*), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexarotene), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), timitaq (2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio) dihidrocloruro de quinazolina), TNFERADE™ (adenovector: portador de ADN que contiene el gen para el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentan), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (tríoóxido de arsénico), VIRULIZIN®, ucraína (derivado de alcaloides de la planta celandina mayor), vitaxin (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN® (motexafin gadolinio), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), ZOMETA® (ácido zolendróico), zorrubicina y similares.

## Ejemplos

### EJEMPLO 1

#### 6-cloro-N-ciclohexil-4-(5H-pirrolol[3,2-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina

### EJEMPLO 1A

#### 6-cloro-N-ciclohexil-4-yodopiridin-2-amina

Una mezcla de 2,6-dicloro-4-yodopiridina (5 g, 18,3 mmol) y ciclohexilamina (18,1 g, 183 mmol) se calentó en un microondas Biotage Initiator a 150 °C durante 30 min. Se añadió acetato de etilo (150 ml) y la mezcla se lavó con agua (100 ml) y salmuera (50 ml). Los extractos orgánicos se concentraron y el aceite residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 4,7 g (76%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 337 (M+H)<sup>+</sup>.

### EJEMPLO 1B

#### 6-cloro-N-ciclohexil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina

Una solución del EJEMPLO 1A (2,4 g, 7,13 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,72 g, 10,7 mmol), aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (291 mg, 0,397 mmol) y acetato potásico (1,05 g, 10,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF, 30 ml) se calentó a 90 °C durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadió éter dietílico y la mezcla se lavó con agua (100 ml) y salmuera (50 ml). Los extractos orgánicos se concentraron y el aceite residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 2,3 g (96%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 337 (M+H)<sup>+</sup>.

### EJEMPLO 1C

#### 7-bromo-5-(fenilsulfonyl)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina

A una solución de 5-bromo-7H-pirrolol[2,3-d]piridina (Ark Pharm, Inc., 2,14 g, 10,81 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) a 0 °C se le añadió hidróxido sódico (519 mg, 12,97 mmol) y se agitó durante 20 min. Se añadió cloruro de bencenosulfonyl (1,46 ml, 11,35 mmol), la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Después de la inactivación con agua, el sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 2,92 g, (80%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 339 (M+H)<sup>+</sup>.

### EJEMPLO 1D

#### 6-cloro-N-ciclohexil-4-(5H-pirrolol[3,2-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina

A una suspensión del EJEMPLO 1B (119 mg, 0,36 mmol), el EJEMPLO 1C (100 mg, 0,3 mmol) y aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (49 mg, 0,06 mmol) en 3 ml de una mezcla de 7:3:2 dimetoxietano/agua/etanol se le añadió carbonato sódico acuoso (solución 2 M, 0,18 ml, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage Initiator a 150 °C durante 20 min. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 5% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. Esto se purificó adicionalmente por HPLC (Zorbax C-18, ácido trifluoroacético al 0,1%/acetonitrilo/agua) para producir el compuesto del título. Rendimiento de 11 mg (11%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 328 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1,13-1,41 (m, 5H), 1,54-1,65 (m, 1H), 1,68-1,80 (m, 2H), 1,86-1,99 (m, 2H), 3,60-3,74 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,34 (d, J = 2,78 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,78 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 3,17 Hz, 1H), 12,52 (s, 1H).

EJEMPLO 2Trans 4-(6-cloro-4-(5H-pirrolol[3,2-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexanol5 EJEMPLO 2ATrans 4-(6-cloro-4-yodopiridin-2-ilamino)ciclohexanol

10 Una suspensión de 2,6-dicloro-4-yodopiridina (6 g, 21,9 mmol) y trans 4-aminociclohexanol (5,05 g, 43,8 mmol) en 15 ml de una mezcla 1:4 de N,N-dimetilformamida/1,4-dioxano se calentó en un microondas Biotage Initiator a 200 °C durante 55 min. Se añadió acetato de etilo (150 ml) y la mezcla se lavó con agua (100 ml) y salmuera (50 ml). Los extractos orgánicos se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 60% en hexanos para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 3,8 g (49%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 353 (M+H)<sup>+</sup>.

15

EJEMPLO 2B5-(fenilsulfonil)-7-(trimetilestannil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina

20 Un matraz se cargó con el EJEMPLO 1C (3,88 g, 11,47 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (1,33 g, 1,15 mmol) y se purgó con nitrógeno. Se añadieron tolueno anhidro (30 ml) y hexametildiestannano (3,57 ml, 17,21 mmol), y el matraz se purgó con nitrógeno de nuevo y se calentó a 115 °C durante 4 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 4,29 g (89%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 423 (M+H)<sup>+</sup>.

25

EJEMPLO 2CTrans 4-(6-cloro-4-(5H-pirrolol[3,2-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexanol

30

A un matraz cargado con el EJEMPLO 2A (3,58 g, 10,16 mmol), el EJEMPLO 2B (4,29 g, 10,16 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (803 mg, 0,88 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (801 mg, 2,63 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron N,N-dimetilformamida anhidra (30 ml) y trietilamina (4,25 ml, 30,5 mmol). El matraz se purgó con nitrógeno y se calentó a 70 °C durante 6 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en dioxano (30 ml) y se trató con hidróxido sódico (1,63 g, 40,6 mmol) a 90 °C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 20% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. El material resultante se trató con una solución 1 M de ácido clorhídrico en éter dietílico para producir el compuesto del título en forma de la sal clorhidrato. Rendimiento de 2,0 g (57%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 344 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,18-1,36 (m, 4H), 1,81-1,97 (m, 4H), 3,38-3,48 (m, 1H), 3,55-3,66 (m, 1H), 6,81 (s a, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,34 (d, J = 2,38 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,38 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 3,17 Hz, 1H), 12,54 (s, 1H).

35

40

45 EJEMPLO 36-cloro-N-(piperidin-3-il)-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-aminaEJEMPLO 3A

50

3-(6-cloro-4-yodopiridin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 2,6-dicloro-4-yodopiridina (1 g, 3,65 mmol) y 3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,66 g, 18 mmol) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 120 °C durante 3 días. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se vertió en 100 ml de agua. El sólido se recogió por filtración y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar 680 mg del compuesto del título. Rendimiento: 43%. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 438 (M+H)<sup>+</sup>.

55

EJEMPLO 3B

60

3-(6-cloro-4-(5-(fenilsulfonil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con el EJEMPLO 2B (120 mg, 0,28 mmol), el EJEMPLO 3A (124 mg, 0,28 mmol), bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (15 mg, 0,028 mmol) y fluoruro de cesio (22 mg, 0,14 mmol) y se purgó con nitrógeno. Se añadió dioxano anhidro (10 ml) mediante una jeringa. La solución se purgó con nitrógeno y se calentó a 80 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se repartió entre acetato

65

de etilo y salmuera. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar 100 mg del compuesto del título. Rendimiento: 62%. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 570 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 5 EJEMPLO 3C

##### 6-cloro-N-(piperidin-3-il)-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina

10 Una solución del EJEMPLO 3B (100 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en etanol (5 ml). Se añadió una solución de hidróxido potásico (19 mg, 0,35 mmol) en agua (0,2 ml) y la solución se calentó a 50 °C durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se purificó por HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo; gradiente al 0-100%) para producir el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. Rendimiento: 30 mg (52%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 329 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,62-1,79 (m, 1H), 1,78-1,98 (m, 1H), 2,01-2,21 (m, 2H), 2,86-3,09 (m, 3H), 3,61 (dd, J = 12,21, 3,73 Hz, 1H), 4,12-4,25 (m, 1H), 7,33 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,37 Hz, 1H).

#### 20 EJEMPLO 4

##### 6-cloro-N-(1-etilpiperidin-3-il)-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina

25 La sal trifluoroacetato del compuesto del título se aisló en forma de un subproducto en la síntesis del EJEMPLO 3. Rendimiento: 15 mg (24%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 357 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,37 (t, J = 7,46 Hz, 3H), 1,51-1,68 (m, 1H), 1,79-2,04 (m, 1H), 2,05-2,23 (m, 2H), 2,62 (t, J = 11,36 Hz, 1H), 2,82-3,23 (m, 2H), 3,23 (c, J = 7,46 Hz, 2H), 3,48-3,64 (m, 1H), 4,17-4,31 (m, 1H), 7,33 (d, J = 1,02 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,71 Hz, 1H).

#### 30 EJEMPLO 5

##### (3-(6-cloro-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona

35 A una solución del EJEMPLO 3C (20 mg, 0,061 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1 ml) se le añadió ácido ciclopropano carboxílico (7 mg, 0,073 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (EDC, 14 mg, 0,073 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (HOBT, 11 mg, 0,073 mmol) y trietilamina (6 mg, 0,061 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y el compuesto en bruto se purificó por HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo; gradiente al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. Rendimiento: 18 mg (75%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 397 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,61-0,73 (m, 1H), 0,73-0,86 (m, 2H), 0,86-0,97 (m, 2H), 1,52-1,76 (m, 2H), 1,78-1,96 (m, 1H), 2,04-2,19 (m, 2H), 2,93-3,22 (m, 1H), 3,75-3,93 (m, 1H), 3,96-4,10 (m, 1H), 4,32-4,50 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,71 Hz, 1H).

#### 45 EJEMPLO 6

##### 6-cloro-N-(1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina

#### EJEMPLO 6A

##### 1-(metilsulfonyl)piperidin-3-amina

#### ETAPA A

55 A una solución de piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (1,5 g, 7,5 mmol) en piridina (20 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonylo (1,0 g, 9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el intermedio BOC protegido.

#### ETAPA B

60 El producto de la ETAPA A se disolvió en diclorometano (150 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La concentración proporcionó el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. Rendimiento: 1,1 g (82%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 179 (M+H)<sup>+</sup>.

65



EJEMPLO 6B6-cloro-4-yodo-N-(1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)piridin-2-amina

5 Una mezcla de 2,6-dicloro-4-yodopiridina (500 mg, 1,8 mmol) y EJEMPLO 6A (976 mg, 5,5 mmol) en etanol (2 ml) se calentó en un reactor para microondas Biotage Initiator a 180 °C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos para dar el compuesto del título. Rendimiento: 150 mg (20%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 416 (M+H)<sup>+</sup>.

10

EJEMPLO 6C6-cloro-N-(1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina

15 Un matraz de fondo redondo se cargó con el EJEMPLO 6B (80 mg, 0,2 mmol), el EJEMPLO 2B (89 mg, 0,21 mmol), bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (10 mg, 0,02 mmol) y CsF (29 mg, 0,19 mmol) y se purgó con nitrógeno. Se añadió dioxano anhidro (10 ml) y la solución se purgó con nitrógeno y se calentó a 80 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 70% en hexanos. El compuesto se disolvió en 2 ml de etanol y se trató con hidróxido potásico (45 mg, 0,8 mmol) en agua (0,2 ml) a 50 °C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con 10 ml de acetato de etilo. El compuesto se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para proporcionar 25 mg del compuesto del título. Rendimiento: 32%. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 407 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,35-1,55 (m, 1H), 1,52-1,71 (m, 1H), 1,76-1,97 (m, 2H), 2,54-2,69 (m, 1H), 2,74-2,86 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 3,33-3,47 (m, 1H), 3,57-3,75 (m, 1H), 3,79-3,99 (m, 1H), 7,06 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,02 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,02 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 12,54 (s, 1H).

20

25

EJEMPLO 7

30 Trans N<sup>1</sup>-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina

EJEMPLO 7Atrans N<sup>1</sup>-(6-cloro-4-yodopiridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina

35

Una mezcla de 2,6-dicloro-4-yodopiridina (1 g, 3,65 mmol) y trans-ciclohexano-1,4-diamina (2 g, 18 mmol) en etanol (2 ml) se calentó en un reactor para microondas Biotage Initiator a 180 °C durante 4 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se vertió en agua y el sólido se recogió por filtración y se lavó con agua para dar el compuesto del título. Rendimiento: 1,02 g (79%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 352 (M+H)<sup>+</sup>.

40

EJEMPLO 7Btrans N<sup>1</sup>-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 6C, sustituyendo el EJEMPLO 6B por el EJEMPLO 7A. El material se purificó por HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo; gradiente al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. Rendimiento: 30 mg (57%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 343 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,27-1,47 (m, 2H), 1,50-1,67 (m, 2H), 2,10 (dd, J = 12,37, 1,86 Hz, 2H), 2,22 (dd, J = 13,39, 3,56 Hz, 2H), 3,03-3,20 (m, 1H), 3,68-3,90 (m, 1H), 7,25 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,02 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,71 Hz, 1H).

50

EJEMPLO 8

55 N-(trans-4-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida

EJEMPLO 8AN-(trans-4-(6-cloro-4-yodopiridin-2-ilamino)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida

60

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 5, sustituyendo el EJEMPLO 3C por el EJEMPLO 7A. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar 130 mg del compuesto del título. Rendimiento: 78%. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 420 (M+H)<sup>+</sup>.

65

EJEMPLO 8BN-(trans-4-(6-cloro-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 6C, sustituyendo el EJEMPLO 6B por el EJEMPLO 8A. Rendimiento: 45 mg (37%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 411 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,55-0,71 (m, 4H), 1,21-1,37 (m, 4H), 1,44-1,59 (m, 1H), 1,82 (d, J = 2,38 Hz, 2H), 1,92-2,06 (m, 2H), 3,15-3,31 (m, 1H), 3,45-3,71 (m, 1H), 6,87 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,54 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,38 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,38 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 12,53 (s, 1H).

10

EJEMPLO 9trans-N<sup>1</sup>-(6-cloro-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)-N<4>,N<4>-dimetilciclohexano-1,4-diamina15 EJEMPLO 9Atrans-N<sup>1</sup>-(6-cloro-4-yodopiridin-2-il)-N4,N4-dimetilciclohexano-1,4-diamina

20 A una solución del EJEMPLO 7A (130 mg, 0,37 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió formaldehído (150 mg, 1,8 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se añadieron cianoborohidruro sódico (23 mg, 0,37 mmol) y cloruro de cinc (10 mg, 0,07 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 10% (con hidróxido de amonio al 5%) en diclorometano para dar el compuesto del título. Rendimiento: 130 mg (93%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 380 (M+H)<sup>+</sup>.

25

EJEMPLO 9Btrans-N<sup>1</sup>-(6-cloro-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)-N<4>,N<4>-dimetilciclohexano-1,4-diamina

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 6C, sustituyendo el EJEMPLO 6B por el EJEMPLO 9A. El producto en bruto se purificó por HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo; gradiente al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. Rendimiento: 30 mg (23%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 371 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,17-1,39 (m, 2H), 1,49-1,68 (m, 2H), 1,92-2,18 (m, 4H), 2,75 (s, 6H), 3,06-3,31 (m, 1H), 3,45-3,63 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 12,54 (s, 1H).

35

EJEMPLO 1040 6-cloro-N-((1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)metil)-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-aminaEJEMPLO 10A(1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)metanamina

45

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 6A, sustituyendo piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo por piperidin-3-ilmetilcarbamato de terc-butilo. Rendimiento: 380 mg (42%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 193 (M+H)<sup>+</sup>.

50 EJEMPLO 10B6-cloro-4-yodo-N-((1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)metil)piridin-2-amina

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 6B, sustituyendo el EJEMPLO 6A por el EJEMPLO 10A. Rendimiento: 80 mg (51%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 430 (M+H)<sup>+</sup>.

EJEMPLO 10C60 6-cloro-N-((1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)metil)-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 6C, sustituyendo el EJEMPLO 6B por el EJEMPLO 10B. Rendimiento: 20 mg (25%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 421 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,02-1,32 (m, 2H), 1,33-1,58 (m, 1H), 1,68-1,96 (m, 2H), 2,49-2,59 (m, 1H), 2,62-2,77 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,05-3,28 (m, 2H), 3,40-3,51 (m, 1H), 3,58-3,66 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 12,54 (s, 1H).

EJEMPLO 11N-(3-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida5 EJEMPLO 11AN<sup>1</sup>-(6-cloro-4-yodopiridin-2-il)ciclohexano-1,3-diamina

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 7A, sustituyendo trans ciclohexano-1,4-diamina por ciclohexano-1,3-diamina. Rendimiento: 1,1 g (86%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 352 (M+H)<sup>+</sup>;

EJEMPLO 11BN-(3-(6-cloro-4-yodopiridin-2-ilamino)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 5, sustituyendo el EJEMPLO 3C por el EJEMPLO 11A. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar 100 mg del compuesto del título. Rendimiento: 84%. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 420 (M+H)<sup>+</sup>.

20 EJEMPLO 11CN-(3-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 6C, sustituyendo el EJEMPLO 6B por el EJEMPLO 11B. Rendimiento: 29 mg (27%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 411 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,50-0,73 (m, 4H), 0,97-1,22 (m, 3H), 1,25-1,43 (m, 1H), 1,43-1,56 (m, 1H), 1,64-1,84 (m, 2H), 1,83-1,98 (m, 1H), 1,99-2,17 (m, 1H), 3,52-3,79 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 12,54 (s, 1H).

30 EJEMPLO 12N<sup>1</sup>-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-dimetilciclohexano-1,3-diamina35 EJEMPLO 12AN<sup>1</sup>-(6-cloro-4-yodopiridin-2-il)-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-dimetilciclohexano-1,3-diamina

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 9A, sustituyendo el EJEMPLO 7A por el EJEMPLO 11A. Rendimiento: 100 mg (93%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 380 (M+H)<sup>+</sup>.

EJEMPLO 12BN<sup>1</sup>-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-dimetilciclohexano-1,3-diamina

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 6C, sustituyendo el EJEMPLO 6B por el EJEMPLO 12A. El producto en bruto se purificó por HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo; gradiente al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. Rendimiento: 33 mg (34%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 371 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,16-1,37 (m, 2H), 1,36-1,57 (m, 1H), 1,77-2,07 (m, 2H), 2,67-2,81 (m, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,23-3,55 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 12,57 (s, 1H).

55 EJEMPLO 13N-(3-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexil)metanosulfonamidaEJEMPLO 13A60 N-(3-(6-cloro-4-yodopiridin-2-ilamino)ciclohexil)metanosulfonamida

A una solución del EJEMPLO 11A (100 mg, 0,3 mmol) en piridina (5 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (50 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 100 mg (82%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 430 (M+H)<sup>+</sup>.

EJEMPLO 13BN-(3-(6-cloro-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexil)metanosulfonamida

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 6C, sustituyendo el EJEMPLO 6B por el EJEMPLO 13A. Rendimiento: 20 mg (20%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 421 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,99-1,25 (m, 3H), 1,27-1,47 (m, 1H), 1,67-1,79 (m, 1H), 1,83-1,94 (m, 2H), 2,13-2,27 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 3,11-3,35 (m, 1H), 3,59-3,81 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,33 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 12,51 (s, 1H).

10

EJEMPLO 14N-(6-cloro-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)pentanamida15 EJEMPLO 14A7-(2,6-dicloropiridin-4-il)-5-(fenilsulfonyl)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina

20 Una mezcla del EJEMPLO 2B (1,154 g, 2,73 mmol), 2,6-dicloro-4-yodopiridina (0,824 g, 3,01 mmol), trietilamina (1,14 ml, 8,20 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,175 g, 0,191 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (0,250 g, 0,820 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se desgasificó y se calentó a 90 °C durante 3,5 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró y al filtrado se le añadió agua. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, se secó y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 97,5:2,5 a 95:5 de diclorometano/acetato de etilo para dar 0,796 g (72%) del compuesto del título.

25

EJEMPLO 14BN-(6-cloro-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)pentanamida

30 Una mezcla del EJEMPLO 14A (0,050 g, 0,123 mmol), pentanamida (0,016 g, 0,160 mmol), carbonato de cesio (0,052 g, 0,160 mmol), acetato de paladio (II) (1,385 mg, 6,17 μmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (Xantphos, 5,35 mg, 9,25 μmol) en dioxano (1,2 ml) y N,N-dimetilformamida (0,1 ml) se calentó en un reactor para microondas Biotage Initiator a 170 °C durante 10 min. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se suspendió en dioxano (1 ml) y trató con hidróxido sódico al 20% (0,1 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h.

35 Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró y el residuo se trató con agua, se sonicó, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Zorbax RX-C18 (250 x 21,2 mm, 7 μm de tamaño de partícula) usando un gradiente de acetonitrilo del 10% al 100%:ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% durante 40 min a un caudal de 15 ml/minuto) para dar 4,2 mg del compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,25-1,36 (m, 2H), 1,50-1,62 (m, 2H), 2,40 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 12,70 (s, 1H). MS (ESI) m/z 330,5 (M+H)<sup>+</sup>.

40

EJEMPLO 1545 N-(6-cloro-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)nicotinamida

Una mezcla del EJEMPLO 14A (0,100 g, 0,247 mmol), nicotinamida (0,036 g, 0,296 mmol), carbonato de cesio (0,080 g, 0,247 mmol), acetato de paladio (II) (2,77 mg, 0,012 mmol) y Xantphos (10,71 mg, 0,019 mmol) en dioxano (2,4 ml) se calentó en un reactor para microondas Biotage Initiator a 170 °C durante 10 min. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se suspendió en dioxano (2 ml), se trató con hidróxido sódico al 20% (0,2 ml) y se calentó a 50 °C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró y el residuo se trató con agua, se sonicó, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Zorbax RX-C18 (250 x 21,2 mm, 7 μm de tamaño de partícula) usando un gradiente de acetonitrilo del 10% al 100%:ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% durante 40 min a un caudal de 15 ml/minuto) para dar 9,0 mg del compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7,62 (dd, J = 7,9, 4,88 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,42-8,47 (m, 1H), 8,59 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,79 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,19 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 11,29 (s, 1H), 12,75 (s, 1H). MS (ESI) m/z 351,5 (M+H)<sup>+</sup>.

50

55

EJEMPLO 16

60

N-(6-cloro-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxamida

Una mezcla del EJEMPLO 14A (0,050 g, 0,123 mmol), 4-carbamoilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,034 g, 0,148 mmol), carbonato de cesio (0,040 g, 0,123 mmol), acetato de paladio (II) (1,385 mg, 6,17 μmol) y Xantphos (5,35 mg, 9,25 μmol) en dioxano (1,2 ml) y N,N-dimetilformamida (0,1 ml) se calentó en un reactor para microondas

65

Biotage Initiator a 170 °C durante 10 min. Los sólidos se filtraron, y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 90:10 a 85:15 de diclorometano/acetato de etilo. Este intermedio se suspendió en dioxano (1,5 ml) y se trató con hidróxido sódico al 20% (0,1 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. Después de la concentración, el residuo se trituró con agua y se filtró. Los sólidos se disolvieron en 1,5 ml de diclorometano y ácido trifluoroacético (50 µM) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. Después de la concentración, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna Zorbax RX-C18 (250 x 21,2 mm, 7 µm de tamaño de partícula) usando un gradiente de acetonitrilo del 10% al 100%:ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% durante 40 min a un caudal de 15 ml/minuto) para dar 8,1 mg del compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,96-2,07 (m, 2H), 2,09-2,20 (m, 2H), 2,76-2,87 (m, 1H), 3,02-3,14 (m, 2H), 3,44-3,55 (m, 2H), 8,07 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H). MS (ESI) m/z 357,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### EJEMPLO 17

15 N-(6-cloro-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)benzamida

#### EJEMPLO 17A

20 N-(6-cloro-4-(5-(fenilsulfonil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)benzamida

Una mezcla del EJEMPLO 14A (290,0 mg, 0,716 mmol), benzamida (95 mg, 0,787 mmol), carbonato de cesio (233 mg, 0,716 mmol), acetato de paladio (II) (8,03 mg, 0,036 mmol) y Xantphos (31,1 mg, 0,054 mmol) en dioxano (7 ml) y N,N-dimetilformamida (0,6 ml) se calentó en un reactor para microondas Biotage Initiator a 170 °C durante 10 min. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de 97:5:2,5 a 95:5 de diclorometano/acetato de etilo para dar 113 mg (32%) del compuesto del título.

#### EJEMPLO 17B

30 N-(6-cloro-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)benzamida

Una mezcla del EJEMPLO 17A (40,0 mg, 0,082 mmol) e hidróxido sódico al 20% (0,1 ml) en dioxano (1,5 ml) se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se trató con agua, se sonicó, se filtró y se lavó con agua. Los sólidos se disolvieron en 6 ml de 1:1 de dimetilsulfóxido caliente/metanol. Después de un periodo de refrigeración, se formó un precipitado formado y se añadió más cantidad de metanol. Los sólidos se filtraron, se lavaron con metanol y se secaron para dar 14,0 mg (32%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7,41-7,67 (m, 3H), 7,95-8,16 (m, 3H), 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,08 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H), 12,74 (s, 1H). MS (ESI) m/z 350,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### EJEMPLO 18

40 6-cloro-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina

Una mezcla del EJEMPLO 17A (0,130 g, 0,265 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (0,15 ml) en etanol (6 ml) se calentó a 95 °C durante 24 h. La mezcla se concentró y el residuo se trató con bicarbonato sódico acuoso saturado, se sonicó, se filtró y se lavó con agua. El intermedio se suspendió en dioxano (3,5 ml), se trató con hidróxido sódico al 20% (0,3 ml) y se calentó a 50 °C durante 2 h. Después de la concentración, el residuo se trató con 6 ml de agua. El sólido se filtró, se lavó con agua, y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Zorbax RX-C18 (250 x 21,2 mm, 7 µm de tamaño de partícula) usando un gradiente de acetonitrilo del 10% al 100%:ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% durante 40 min a un caudal de 15 ml/minuto). El filtrado también se purificó por separado por HPLC para obtener un producto combinado de 46,5 mg (49%) del compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,28 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 12,55 (s, 1H). MS (ESI) m/z 246,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### EJEMPLO 19

55 N<sup>1</sup>-(6-cloro-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)-2,2-dimetilpropano-1,3-diamina

#### EJEMPLO 19A

60 7-(2,6-dicloropiridin-4-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina

Una suspensión del EJEMPLO 14A (0,300 g, 0,740 mmol) en etanol (6 ml) se trató con una solución de hidróxido potásico (0,166 g, 2,96 mmol) en agua (1,5 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 1,5 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró y se añadieron salmuera al 20%, bicarbonato sódico y acetato de etilo. La suspensión en ambas capas se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título. La capa orgánica

en el filtrado se separó, se secó y se concentró. El residuo se trató con acetato de etilo y éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para dar más cantidad del compuesto del título para un rendimiento combinado de 0,140 g (71%).

#### 5 EJEMPLO 19B

##### N<sup>1</sup>-(6-cloro-4-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)-2,2-dimetilpropano-1,3-diamina

10 Una mezcla del EJEMPLO 19A (90,0 mg, 0,339 mmol) en 2,2-dimetilpropano-1,3-diamina (1,6 ml) se calentó en un reactor para microondas Biotage Initiator a 160 °C durante 25 min. La solución se diluyó con salmuera al 20% y se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera al 20%, se secó y se concentró. El residuo se trituró con 1:1 de acetato de etilo/éter dietílico. El sólido se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó. El filtrado se concentró, se trituró con acetato de etilo y éter dietílico y se filtró. Los sólidos combinados se purificaron por HPLC de fase inversa (columna Zorbax RX-C18 (250 x 21,2 mm, 7 µm de tamaño de partícula) usando un gradiente de acetoneitrilo del 10% al 100%: ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% durante 40 min a un caudal de 15 ml/minuto). La sal trifluoroacetato obtenida se disolvió en metanol y se trató con cloruro de hidrógeno 1 M en éter dietílico. El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para dar 35,5 mg (26%) del compuesto del título en forma de la sal clorhidrato. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,00 (s, 6H), 2,70 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,22 (s, 2H), 7,30 (s, 1H, d a), 7,33 (s, 1H), 7,63 (s, 2H, d a), 8,01 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 12,65 (s, 1H). MS (ESI) m/z 331,3 (M+H)<sup>+</sup>.

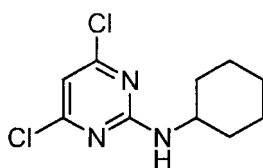
#### EJEMPLO 20

##### N-(trans 4-(6-cloro-4-(5H-pirrol[3,2-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

25 A una solución de ácido 5-oxopirrolidin-2-carboxílico (0,047 g, 0,368 mmol), EDC (0,1 g, 0,525 mmol), HOBT (0,08 g, 0,525 mmol) y diisopropiletilamina (0,136 g, 1,05 mmol) en 3 ml de N,N-dimetilformamida se le añadió el EJEMPLO 7B (0,12 g, 0,35 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol del 0 al 10% en diclorometano proporcionó 6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 1,25-1,39 (m, 4H) 1,75-2,03 (m, 4H) 2,04-2,30 (m, 4H) 3,47-3,69 (m, 2H) 3,95 (d, 1H) 6,87 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 7,24 (s, 1H) 7,45 (s, 1H) 7,76 (s, 1H) 7,84 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 8,34 (d, J = 2,71 Hz, 1H) 8,51 (d, J = 2,71 Hz, 1H) 8,57 (s, 1H) 12,37-12,65 (m, 1H); MS (ESI) m/z 454,7 (M+H)<sup>+</sup>.

#### EJEMPLO 21

##### 4-cloro-N-ciclohexil-6-(5H-pirrol[3,2-b]pirazin-7-il)pirimidin-2-amina



#### EJEMPLO 21A

##### 4,6-dicloro-N-ciclohexilpirimidin-2-amina

45 A una solución de ciclohexanamina (1,1 ml, 9,57 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se le añadió gota a gota 2,4,6-tricloropirimidina (1,0 ml, 8,70 mmol) a 0 °C. seguido de la adición gota a gota de diisopropiletilamina (1,8 ml, 10,4 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió más cantidad de ciclohexanamina (0,3 ml) y diisopropiletilamina (0,5 ml). Después de 4 h, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera al 20%. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 92:8 a 85:15 de hexano/acetato de etilo para dar 0,740 g (35%) del compuesto del título.

#### EJEMPLO 21B

##### 4-cloro-N-ciclohexil-6-(5H-pirrol[3,2-b]pirazin-7-il)pirimidin-2-amina

55 Una mezcla del EJEMPLO 2B (80,0 mg, 0,190 mmol), Ejemplo 21A (140,0 mg, 0,569 mmol), bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (9,7 mg, 0,019 mmol) y fluoruro de cesio (14,4 mg, 0,095 mmol) se purgó con nitrógeno y se

añadió dioxano anhidro (2 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó a 70 °C durante 3 h. Se añadió una solución al 20% de hidróxido sódico (0,1 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 min. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (10 mg, rendimiento del 16%). MS (ESI) m/e 329 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 1,13-1,45 (m, 5H) 1,56-1,66 (m, 1H) 1,69-1,81 (m, 2H) 1,88-1,99 (m, 2H) 3,83 (s, 1H) 6,87 (s, 1H) 7,77 (s, 1H) 8,34 (d, J = 2,44 Hz, 1H) 8,48 (d, J = 2,75 Hz, 1H) 8,54 (d, J = 2,75 Hz, 1H) 12,42 (s, 1H).

#### EJEMPLO 22

#### 10 N-(trans 4-((6-cloro-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)(etil)amino)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida

El compuesto del título se produjo en forma de un subproducto en el procedimiento descrito en el EJEMPLO 8. Rendimiento: 15 mg (36%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 439 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,58-0,68 (m, 4H), 1,20-1,36 (m, 4H), 1,47 (t, J = 7,29 Hz, 3H), 1,45-1,60 (m, 1H), 1,82 (s, 2H), 1,89-2,09 (m, 2H), 3,40-3,83 (m, 2H), 4,35 (c, J = 7,35 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,70 (s, 1H).

#### EJEMPLO 23

#### 20 N-(3-(6-cloro-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexil)-2-(dimetilamino)acetamida

#### EJEMPLO 23A

#### 25 N-(3-(6-cloro-4-yodopiridin-2-ilamino)ciclohexil)-2-(dimetilamino)acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 5, sustituyendo el EJEMPLO 3 por el EJEMPLO 11A y ácido ciclopropanocarboxílico por ácido 2-(dimetilamino)acético. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar 80 mg del compuesto del título. Rendimiento: 64%. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 437 (M+H)<sup>+</sup>.

#### EJEMPLO 23B

#### 30 N-(3-(6-cloro-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexil)-2-(dimetilamino)acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 6C, sustituyendo el EJEMPLO 6B por el EJEMPLO 23A. El material se purificó por HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo; gradiente al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. Rendimiento: 6 mg (8%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 428 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): 0,99-1,28 (m, 2H), 1,29-1,52 (m, 1H), 1,54-1,98 (m, 4H), 2,13 (d, J = 11,50 Hz, 1H), 2,79 (s, 6H), 3,68-4,15 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,38 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,38 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 3,17 Hz, 1H), 9,62 (s, 1H), 12,55 (s, 1H).

#### EJEMPLO 24

#### 45 N-(3-((6-cloro-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)(etil)amino)ciclohexil)-2-(dimetilamino)acetamida

La sal trifluoroacetato del compuesto del título se produjo en forma de un subproducto en la síntesis del EJEMPLO 23. Rendimiento: 8 mg (10%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 456 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,98-1,29 (m, 2H), 1,31-1,44 (m, 1H), 1,46 (t, J = 7,23 Hz, 3H), 1,59-1,97 (m, 4H), 2,13 (d, J = 14,58 Hz, 1H), 2,79 (s, 6H), 3,52-4,13 (m, 4H), 4,35 (c, J = 7,23 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,62 (s, 1H).

#### EJEMPLO 25

#### 55 N-(3-(6-cloro-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexil)furan-2-sulfonamida

#### EJEMPLO 25A

#### 60 N-(3-(6-cloro-4-yodopiridin-2-ilamino)ciclohexil)furan-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 13A, sustituyendo cloruro de metanosulfonilo por cloruro de furan-2-sulfonilo. Rendimiento: 20 mg (20%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 421 (M+H)<sup>+</sup>.

EJEMPLO 25BN-(3-(6-cloro-4-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexil)furan-2-sulfonamida

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 6C, sustituyendo el EJEMPLO 6B por el EJEMPLO 25A. El material se purificó por HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo; gradiente al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. Rendimiento: 20 mg (20%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 421 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,95-1,27 (m, 4H), 1,47-1,73 (m, 2H), 1,73-1,86 (m, 1H), 1,87-2,01 (m, 1H), 3,01-3,27 (m, 1H), 3,94-4,13 (m, 1H), 6,60 (dd, J = 3,56, 1,86 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,06 (d, J = 3,39 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,83-7,93 (m, 1H), 8,09 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 12,54 (s, 1H).

EJEMPLO 26

- 15 Datos de Inhibición Enzimática

Este ejemplo describe los ensayos que pueden usarse para identificar los compuestos que tienen actividad cinasa.

- 20 Se prepara internamente Cdc7 (BEV coexpresó huCDC7/DBF4. Los ensayos de Cdc7 se realizan como se indica a continuación con concentraciones finales como se enumeran. En placas de polipropileno con fondo en de 384 pocillos, se mezclan 6 µl de compuesto (DMSO al 2%) con 6 µl de Cdc7 (2 ug/ml), y sustrato de péptido de Jerini A-A11 (enlazador de biotina C<sub>6</sub>-TPSDSLIYDDGLS) (2 µM) seguido de la iniciación inmediata con 6 µl λ-<sup>33</sup>P]-ATP (1 µM, 20 mCi/µmol) usando un tampón de reacción que comprende HEPES 25 mM, pH 7,5, DTT 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 100 µM, 0,075 mg/ml de Triton X-100. Las reacciones se interrumpen después de 1 h mediante la adición de 90 µl de tampón de detención (EDTA 50 mM, NaCl 2 M). Se transfieren 85 µl de las reacciones detenidas a placas recubiertas con estreptavidina de 384 pocillos (FlashPlate Plus, Perkin Elmer), se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente y se lavan 3 veces con Tween-20 al 0,05%/PBS usando una lavadora de placas automatizado ELX-405 (BioTek), y se contaron en un lector de placa de centelleo TopCount (Packard). Los valores de CI<sub>50</sub> se determinan a través de un ajuste de regresión no lineal de los datos de inhibición enzimática y los valores K<sub>i</sub> correspondientes se generan asumiendo una inhibición competitiva de ATP (equilibrio) y usando el Km de ATP aparente determinado de forma experimental de 0,7 µM (como se determina usando la condición de ensayo anterior, pero variando el ATP). La Tabla 1 representa los datos de inhibición enzimática (K<sub>i</sub>) para compuestos ejemplares. En la Tabla 1, "A" representa un K<sub>i</sub> de menos de 10 nM, "B" representa un K<sub>i</sub> de entre 10 nM y 100 nM, y "C" representa un K<sub>i</sub> de más de 100 nM.

Tabla 1

Ejemplo	Inhibición de Cdc7
1	A
2	A
3	A
4	A
5	A
6	A
7	A
8	A
9	A
10	A
11	A
12	A
13	A
14	A
15	A
16	A
17	B
18	A
19	A
20	A
21	C
22	C



Ejemplo	Inhibición de Cdc7
23	A
24	C
25	A

Se descubrió que los compuestos de la presente invención evaluados por los ensayos que se han descrito anteriormente tenían una actividad de inhibición de Cdc7 cinasa.

#### 5 EJEMPLO 27

6-cloro-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina

#### 10 EJEMPLO 27A

6-cloro-4-yodo-N-(piperidin-3-il)piridin-2-amina

Una mezcla de 2,6-dicloro-4-yodopiridina (1 g, 3,65 mmol) y 3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,66 g, 18 mmol) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 120 °C durante tres días. La mezcla de reacción se vertió en agua. El sólido se recogió por filtración. El producto en bruto se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A la solución se le añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo; gradiente al 0-100%) para dar la sal TFA del compuesto del título. Rendimiento: 500 mg (33%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 338 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 20 EJEMPLO 27B

6-cloro-4-yodo-N-(1-metilpiperidin-3-il)piridin-2-amina

25 A una mezcla del EJEMPLO 27A (51 mg, 0,15 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió formaldehído (10 mg, 0,3 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de añadir NaBH<sub>3</sub>CN (18 mg, 0,29 mmol) y ZnCl (cantidad catalítica). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC. (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo; gradiente al 0-100%) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título (rendimiento: 44 mg, 84%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 352 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 30 EJEMPLO 27C

6-cloro-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-(5-(fenilsulfonil)-5H-pirrolo[3,2-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina

35 Un matraz de fondo redondo se cargó con el EJEMPLO 27B (70 mg, 0,20 mmol), el EJEMPLO 2B (92 mg, 0,22 mmol), bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (10 mg, 0,02 mmol) y CsF (30 mg, 0,22 mmol), y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se añadió dioxano anhidro (10 ml) mediante una jeringa. La solución se purgó con nitrógeno de nuevo y se calentó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y salmuera y la fase orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc/hexano: 1:2) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 50 mg (52%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 483 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 40 EJEMPLO 27D

6-cloro-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-(5H-pirrolo[3,2-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina

45 A una solución del EJEMPLO 27C (50 mg, 0,1 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió polvo de NaOH (100 mg, 2,5 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo; gradiente al 0-100%) para dar la sal TFA del compuesto del título. Rendimiento: 33 mg (93%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 343 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,35-1,52 (m, 1H), 1,64-1,87 (m, 2H), 1,88-2,05 (m, 2H), 2,70-2,75 (m, 1H), 2,76-2,82 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,51-3,66 (m, 1H), 4,05-4,23 (m, 1H), 7,26 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 12,60 (s, 1H).

#### 55 EJEMPLO 28

6-cloro-N-[(1-metilpiperidin-3-il)metil]-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina

60

EJEMPLO 28A6-cloro-4-yodo-N-(piperidin-3-ilmetil)piridin-2-amina

- 5 La sal TFA del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 27A, sustituyendo 3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo por 3-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de bencilo. Rendimiento: 1,2 g (45%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 352 (M+H)<sup>+</sup>.

EJEMPLO 28B

- 10 6-cloro-4-yodo-N-((1-metilpiperidin-3-il)metil)piridin-2-amina

La sal TFA del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 27B, sustituyendo el EJEMPLO 27A por el EJEMPLO 28A. Rendimiento: 180 mg (87%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 366 (M+H)<sup>+</sup>.

- 15 EJEMPLO 28C

6-cloro-N-((1-metilpiperidin-3-il)metil)-4-(5-(fenilsulfonil)-5H-pirrolol[3,2-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 27C sustituyendo el EJEMPLO 27B por el EJEMPLO 28B. Rendimiento: 50 mg (27%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 497 (M+H)<sup>+</sup>.

EJEMPLO 28D

- 25 6-cloro-N-((1-metilpiperidin-3-il)metil)-4-(5H-pirrolol[3,2-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina

- La sal TFA del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 27D, sustituyendo el EJEMPLO 27C por el EJEMPLO 28C. Rendimiento: 10 mg (47%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 357 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,98-1,41 (m, 2H), 1,46-1,73 (m, 1H), 1,74-1,97 (m, 2H), 1,98-2,21 (m, 1H), 2,61-2,76 (m, 2H), 2,78 (d, J = 4,75 Hz, 3H), 3,06-3,51 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 12,57 (d, J = 2,71 Hz, 1H).

EJEMPLO 29

- 35 N-(trans-4-([6-cloro-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il]amino)ciclohexil)-1-etilpirrolidin-3-carboxamida

- El compuesto del título (0,05 g) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 20, sustituyendo ácido 5-oxopirrolidin-2-carboxílico por ácido 1-etilpirrolidin-3-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,00 (c, J = 6,67 Hz, 3H) 1,21-1,40 (m, 4H) 1,67-1,95 (m, 5H) 2,22-2,46 (m, 5H) 2,55-2,72 (m, 1H) 2,72-2,86 (m, 2H) 3,56 (m, 2H) 6,87 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 7,23 (s, 1H) 7,45 (s, 1H) 7,69 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 8,34 (d, J = 2,71 Hz, 1H) 8,52 (d, J = 2,37 Hz, 1H) 8,58 (s, 1H) 12,53 (s, 1H). MS (ESI) m/z 468,3 (M+H)<sup>+</sup>.

EJEMPLO 30

- 45 (2S)-N-(trans-4-([6-cloro-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il]amino)ciclohexil)azetidín-2-carboxamida

- El compuesto del título (0,055 g) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 20, sustituyendo ácido 5-oxopirrolidin-2-carboxílico por ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-2-carboxílico. El grupo BOC del intermedio se retiró con el tratamiento del intermedio con HCl 2 M en una solución de éter seguido de filtración del sólido de color blanco para dar el compuesto del título en forma de la sal HCl. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (s, 4H) 1,74-2,08 (m, 4H) 2,22-2,44 (m, 2H) 2,54-2,75 (m, 2H) 3,56-3,70 (m, 1H) 3,69-3,85 (m, 1H) 3,84-4,05 (m, 1H) 4,82 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 6,88 (d, J = 2,03 Hz, 1H) 7,17-7,31 (m, 1H) 7,47 (s, 1H) 8,26-8,41 (m, 2H) 8,52 (d, J = 2,71 Hz, 1H) 8,58 (d, J = 3,05 Hz, 1H) 8,72 (s, 1H) 9,11 (s, 1H) 12,54 (s, 1H). MS (ESI) m/z 426,2 (M+H)<sup>+</sup>.

- 55 EJEMPLO 31

N-(trans-4-([6-cloro-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il]amino)ciclohexil)-2,6-dioxopiperidin-4-carboxamida

- 60 El compuesto del título (0,05 g) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 20, sustituyendo el ácido 5-oxopirrolidin-2-carboxílico por el ácido 2,6-dioxopiperidin-4-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,28 (t, J = 9,49 Hz, 5H) 1,80 (s, 2H) 1,98 (d, J = 3,73 Hz, 2H) 2,52-2,62 (m, 3H) 2,82-2,98 (m, 1H) 3,38-3,70 (m, 2H) 6,87 (d, J = 8,14 Hz, 1H) 7,24 (s, 1H) 7,45 (s, 1H) 7,94 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 8,34 (d, J = 2,37 Hz, 1H) 8,46-8,55 (m, 1H) 8,54-8,63 (m, 1H) 10,63 (s, 1H) 12,53 (s, 1H). MS (ESI) m/z 482,4 (M+H)<sup>+</sup>.

- 65

EJEMPLO 32N-(trans-4-{[6-cloro-4-(5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il]amino}ciclohexil)-N',N'-dimetilalaninamida

5 El compuesto del título (0,06 g) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 20, sustituyendo el ácido 5-oxopirrolidin-2-carboxílico por el ácido 2-(dimetilamino)propanoico. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,08 (d, J = 6,78 Hz, 3H) 1,15-1,50 (m, 4H) 1,78 (d, J = 3,73 Hz, 2H) 1,89-2,05 (m, 2H) 2,19 (s, 6H) 2,79-3,04 (m, 1H) 3,42-3,75 (m, 2H) 6,87 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 7,23 (s, 1H) 7,45 (s, 1H) 7,57 (d, J = 8,14 Hz, 1H) 8,34 (d, J = 2,37 Hz, 1H) 8,52 (d, J = 2,71 Hz, 1H) 8,57 (d, J = 2,71 Hz, 1H) 12,52 (s, 1H). MS (ESI) m/z 442,4 (M+H)<sup>+</sup>.

10

EJEMPLO 33trans 4-{[6-cloro-4-(2-cloro-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il]amino}ciclohexanol15 EJEMPLO 33A2-cloro-7-yodo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina

20 Se añadió gota a gota una solución 1 M de monoclóruo de yodo en diclorometano (9,84 ml, 9,84 mmol) a una solución enfriada con hielo de 2-cloro-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina (6,75 g, 11,07 mmol) en piridina anhidra (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 60 minutos y después se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El producto en bruto se agitó con 15 ml de diclorometano. El material sólido de color amarillo se recogió por filtración, se lavó con diclorometano y se secó para dar 2,86 g del producto del título. Rendimiento: 66%. MS (DCI<sup>+</sup>) m/z 280 (M+H)<sup>+</sup>.

25

EJEMPLO 33B2-cloro-7-yodo-5-(fenilsulfonil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina

30 Se añadió hidruo sódico (al 60% en aceite mineral, 404 mg, 10,09 mmol) a una solución enfriada con hielo del EJEMPLO 33A (2,35 g, 8,41 mmol) en DMF anhidra (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se añadió cloruro de bencenosulfonilo (1,19 ml, 9,25 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Esta reacción se interrumpió con la adición de 50 ml de agua. Un material sólido de color blanquecino se recogió por filtración, se lavó con agua y hexano y se secó para dar 3,38 g del producto del título. Rendimiento: 96%. MS (DCL) m/z 280 (M+H)<sup>+</sup>.

35

EJEMPLO 33Ctrans 4-(6-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamino}ciclohexanol

40

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el mismo protocolo que en el EJEMPLO 1B, sustituyendo el EJEMPLO 1A por el EJEMPLO 2A. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 353 (M+H)<sup>+</sup>.

EJEMPLO 33D

45

trans 4-(6-cloro-4-(2-cloro-5-(fenilsulfonil)-5H-pirrolol[3,2-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino}ciclohexanol

50 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con el EJEMPLO 33B (108 mg, 0,258 mmol), el EJEMPLO 33C (100 mg, 0,284 mmol) y el aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14,8 mg, 0,018 mmol), y se purgó con nitrógeno. Después, se añadieron DMF (6 ml) y bicarbonato sódico (217 mg, 2,58 mmol) en 1,5 ml de agua. Esta mezcla se purgó de nuevo con nitrógeno y se calentó a 65 °C durante 30 minutos. Después de un período de refrigeración, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se separó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de EtOAc al 10-40% en hexano) para dar el producto del título. Rendimiento: 88 mg (66%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 518 (M+H)<sup>+</sup>.

55

EJEMPLO 33E4-{[6-cloro-4-(2-cloro-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il]amino}ciclohexanol

60 A una suspensión del EJEMPLO 33D (40 mg, 0,077 mmol) en dioxano (4 ml) se le añadió una solución al 50% de NaOH en agua (100 mg, 1,25 mmol). Esta solución se calentó a 90 °C durante 2 horas y se concentró. El sólido residual se agitó con 4 ml de agua, se filtró, se lavó con agua, 1 ml de dioxano, y se secó para dar el producto del título. Rendimiento: 29 mg (99%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 518 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,24-1,31 (m, 4H), 1,82-1,89 (m, 2H), 1,92-1,97 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 4,55 (d, J = 4,27 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 12,92 (s a, 1H).

65

EJEMPLO 34trans 4-[[4-(2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-6-cloropiridin-2-il]amino]ciclohexanol

5 El producto del título se preparó de acuerdo con el mismo protocolo que en el EJEMPLO 33, sustituyendo 2-cloro-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina por 2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina en el EJEMPLO 33A. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 422, 424 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,22-1,30 (m, 4H), 1,84-1,88 (m, 2H), 1,92-1,96 (m, 2H), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,53-3,59 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,66 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 12,84 (d, J = 2,44 Hz, 1H).

10

EJEMPLO 356-cloro-4-(2-cloro-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-ciclohexilpiridin-2-amina

15 El producto del título se preparó de acuerdo con el mismo protocolo que en el EJEMPLO 33, sustituyendo el EJEMPLO 33C por el EJEMPLO 1B usado en el EJEMPLO 33D. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 362 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,14-1,26 (m, 2H), 1,29-1,39 (m, 2H), 1,59-1,63 (m, 1H), 1,74 (dd, J = 9,77, 3,36 Hz, 2H), 1,90-1,96 (m, 2H), 3,60-3,68 (m, 2H), 6,92 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,67 (s, 1H).

EJEMPLO 36ácido 7-[2-cloro-6-(ciclohexilamino)piridin-4-il]-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-carboxílicoEJEMPLO 36A

25

6-cloro-N-ciclohexil-4-(trimetilestannil)piridin-2-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 2B, sustituyendo el EJEMPLO 1C por 6-cloro-N-ciclohexil-4-yodopiridin-2-amina.

30

EJEMPLO 36Bácido 7-(2-cloro-6-(ciclohexilamino)piridin-4-il)-5H-pirrolol[3,2-b]pirazin-2-carboxílico

35 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 7-yodo-5-(fenilsulfonil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,23 mmol), el EJEMPLO 36A (84 mg, 0,23 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (21 mg, 0,022 mmol), tri(o-tolil)fosfina (21 mg, 0,065 mmol) y trietilamina (0,09 ml, 0,646 mmol) en DMF anhidra (8 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó a 80 °C durante tres días. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera. El residuo se purificó por HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo; gradiente al 0-100%) para dar la sal TFA del compuesto del título. Rendimiento: 18 mg (25%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 372 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,97-1,49 (m, 5H), 1,61 (d, J = 11,90 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 12,29 Hz, 2H), 1,94 (d, J = 11,90 Hz, 2H), 3,48-3,68 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,78 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 12,89 (d, J = 2,38 Hz, 1H).

EJEMPLO 377-[2-cloro-6-(ciclohexilamino)piridin-4-il]-1-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-carbonitrilo

La sal TFA del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 36, sustituyendo 7-yodo-5-(fenilsulfonil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo por 7-yodo-5-(fenilsulfonil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-carbonitrilo. Rendimiento: 28 mg (35%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 353 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,08-1,46 (m, 5H), 1,54-1,67 (m, 1H), 1,68-1,81 (m, 2H), 1,93 (d, J = 11,53 Hz, 2H), 3,51-3,74 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,87 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 13,18 (s, 1H).

EJEMPLO 386-cloro-N-ciclohexil-4-(2-fenil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-aminaEJEMPLO 38A

60

4-(2-bromo-5-(fenilsulfonil)-5H-pirrolol[3,2-b]pirazin-7-il)-6-cloro-N-ciclohexilpiridin-2-amina

El producto del título se preparó de acuerdo con el mismo protocolo que en el EJEMPLO 33, sustituyendo el EJEMPLO 33C por el EJEMPLO 1B usado en el EJEMPLO 33D, y sustituyendo 2-cloro-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina por 2-bromo-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina usada en el EJEMPLO 33A. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 546, 548 (M+H)<sup>+</sup>.

65

EJEMPLO 38B6-cloro-N-ciclohexil-4-(2-fenil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina

- 5 Una mezcla del EJEMPLO 38A (40 mg, 0,073 mmol), ácido fenilborónico (11 mg, 0,088 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (5 mg, 0,007 mmol) se suspendió en una mezcla de 7:3:2 de DME/H<sub>2</sub>O/EtOH (3 ml). Se añadieron 0,073 ml de una solución acuosa 2 M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y la mezcla se calentó en un reactor para microondas a 150 °C durante 20 minutos. Después, se añadió metanol (2 ml). El material sólido de color ligeramente amarillo se recogió por filtración, se lavó con metanol, agua, metanol y se secó para dar el compuesto del título.
- 10 Rendimiento: 24 mg (82%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 546, 548 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,16-1,40 (m, 4H), 1,61-1,67 (m, 1H), 1,73-1,79 (m, 2H), 1,95-2,01 (m, 2H), 3,37-3,41 (m, 2H), 3,57-3,64 (m, 1H), 6,80 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,47 (t, J = 7,32 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,48 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,92 (s, 1H).

15 EJEMPLO 397-[2-cloro-6-(ciclohexilamino)piridin-4-il]-N-fenil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-amina

- 20 Un matraz de fondo redondo de 50 ml cargado con el EJEMPLO 38A (50 mg, 0,091 mmol), anilina (11 mg, 0,110 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (7,94 mg, 0,014 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2 mg, 0,009 mmol) y carbonato de cesio (60 mg, 0,183 mmol) se purgó con nitrógeno. Se añadió dioxano anhidro (7 ml), y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 5 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se separó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con gradiente de EtOAc al 20-60% en hexano) para dar 34 mg del intermedio. Este material se disolvió en dioxano (4 ml) y se trató con una solución al 50% de NaOH en agua (100 mg, 1,25 mmol) a 90 °C durante 2 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró. El sólido residual se agitó con 2 ml de agua, se filtró, se lavó con agua y 1 ml de dioxano y se secó para dar el producto del título. Rendimiento: 16 mg. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 419 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,13-1,31 (m, 4H), 1,54-1,58 (m, 1H), 1,67-1,72 (m, 2H), 1,88-1,93 (m, 2H), 3,57-3,62 (m, 3H), 6,54 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 7,32 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,32 (t, J = 7,78 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 12,18 (s, 1H).

EJEMPLO 4035 7-[2-cloro-6-(ciclohexilamino)piridin-4-il]-N-(3-fenilpropil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-amina

- 40 El producto del título se preparó de acuerdo con el mismo protocolo que en el EJEMPLO 39, sustituyendo anilina por 3-fenilpropilamina. El producto en bruto obtenido se purificó por HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo; gradiente al 0-100%) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 461 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,23-1,42 (m, 6H), 1,62-1,68 (m, 1H), 1,75-1,80 (m, 2H), 1,99-2,05 (m, 4H), 2,76-2,81 (m, 2H), 3,52 (t, J = 6,71 Hz, 2H), 7,08-7,26 (m, 5H), 7,43 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,02 (s, 1H).

EJEMPLO 4145 6-cloro-N-ciclohexil-4-[2-(pirazin-2-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il]piridin-2-amina

- 50 Un matraz de fondo redondo de 50 ml cargado con el EJEMPLO 38A (60 mg, 0,110 mmol), 2-(tributylestannil)pirazina (61 mg, 0,165 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (10 mg, 0,011 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (10 mg, 0,033 mmol) se purgó con nitrógeno. Se añadieron DMF anhidra (7 ml) y trietilamina (0,046 ml, 0,329 mmol). La mezcla de reacción se purgó de nuevo con nitrógeno y se calentó a 70 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se separó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de EtOAc al 10-60% en hexano) para dar 25 mg de intermedio. Este material se disolvió en dioxano (4 ml) y se trató con una solución al 50% de NaOH en agua (80 mg) a 90 °C durante 2 horas. Los volátiles se retiraron en un speedvac, y el residuo se agitó con 2 ml de agua durante 10 minutos. El material sólido de color blanquecino se recogió por filtración, se lavó con agua y dioxano y se secó para dar el producto del título. Rendimiento: 17 mg. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 461 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,15-1,42 (m, 4H), 1,60-1,67 (m, 1H), 1,74-1,79 (m, 2H), 1,94-2,02 (m, 2H), 3,65-3,70 (m, 1H), 6,96 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,76 (dd, J = 7,02, 1,83 Hz, 2H), 9,27 (s, 1H), 9,80 (s, 1H).

EJEMPLO 4265 7-[2-cloro-6-(ciclohexilamino)piridin-4-il]-N-{2-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-amina

EJEMPLO 42A1-(1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-il)-4-metilpiperazina

5 A una solución de 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina (4,2 g, 22,91 mmol) en DMF anhidra (40 ml) se le añadieron 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenzoceno (3,92 g, 22,91 mmol) y carbonato potásico (3,80 g, 27,5 mmol). Esta suspensión se calentó a 70 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se separó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con una  
10 solución al 0-15% de hidróxido de amonio al 2% y MeOH en diclorometano) para dar 6,88 g del compuesto del título. Rendimiento: 90%. MS (DCI) m/z 335 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,58-1,68 (m, 2H), 1,93-1,99 (m, J = 11,53 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,44-2,51 (m, 4H), 2,62 (s, 4H), 2,92-3,02 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 7H), 6,31 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 9,32, 2,54 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 9,49 Hz, 1H).

EJEMPLO 42B2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)anilina

20 A una solución del EJEMPLO 42A (6,88 g, 20,57 mmol) en una mezcla de metanol (180 ml) y diclorometano (20 ml) se le añadió níquel Raney (50% en agua, 3 g). Esta suspensión se purgó con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (40 psi, 276 kPa) a 50 °C durante 6 horas. El material sólido se retiró, y el filtrado se concentró para proporcionar el producto del título. Rendimiento: 100%. MS (DCI) m/z 305 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,47-1,59 (m, 2H), 1,84 (d, J = 11,87 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,44-2,71 (m, 12H), 3,28-3,48 (m, J = 12,21 Hz, 4H), 3,73 (s, 2H), 6,29 (dd, J = 8,31, 2,54 Hz, 1H), 6,46-6,54 (m, 2H).

25

EJEMPLO 42C7-[2-cloro-6-(ciclohexilamino)piridin-4-il]-N-{2-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-2-amina

30

El producto del título se preparó de acuerdo con el mismo protocolo que en el EJEMPLO 39, sustituyendo anilina por el EJEMPLO 42B. El producto en bruto obtenido se purificó por HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo; gradiente al 0-100%) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 631 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,15-1,34 (m, 8H), 1,55-1,60 (m, 2H), 1,70-1,78 (m, 6H), 1,88-1,92 (m, 2H), 2,05-2,10 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,96-3,11 (m, 4H), 3,65-3,73 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,96 (s, 1H), 6,72-6,78 (m, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,16-8,21 (m, 2H), 8,37 (s, 2H), 12,13 (s, 1H).

35

EJEMPLO 43

40

6-cloro-N-ciclohexil-4-{2-[(E)-2-(piridin-4-il)etenil]-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il}piridin-2-amina

45 Un matraz de fondo redondo de 100 ml cargado con el EJEMPLO 38A (100 mg, 0,183 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (17 mg, 0,018 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (17 mg, 0,055 mmol) se purgó con nitrógeno. Se añadieron DMF anhidra (10 ml), 4-vinilpiridina (0,029 ml, 0,274 mmol) y trietilamina (0,076 ml, 0,549 mmol). La mezcla de reacción se purgó de nuevo con nitrógeno y se calentó a 80 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se separó por cromatografía ultrarrápida (gradiente al 0-15% de MeOH en 2:1 de EtOAc en hexano) para proporcionar 83 mg del intermedio. Este material se disolvió en dioxano (12 ml), y se trató con una solución al 50%  
50 de NaOH en agua (160 mg) a 90 °C durante 2 horas. Los volátiles se retiraron, y el residuo se agitó con 8 ml de agua durante 10 minutos. El material sólido de color amarillo resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y dioxano y se secó para proporcionar el producto del título. Rendimiento: 44 mg. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 431 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,18-1,40 (m, 4H), 1,58-1,62 (m, 1H), 1,74-1,77 (m, 2H), 1,96-2,01 (m, 2H), 3,28-3,32 (m, 1H), 3,65-3,70 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,65-7,69 (m, 3H), 7,81 (s, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,61-8,63 (m, 3H).

55

EJEMPLO 44

## Datos de inhibición enzimática

60

La tabla 2 representa los datos de inhibición enzimática (K<sub>i</sub>) para los ejemplos 27-43 utilizando el mismo ensayo que en el ejemplo 26. En la Tabla 2, "A" representa una K<sub>i</sub> de menos de 10 nM, "B" representa una K<sub>i</sub> de entre 10 nM y 100 nM, y "C" representa una K<sub>i</sub> de más de 100 nM.

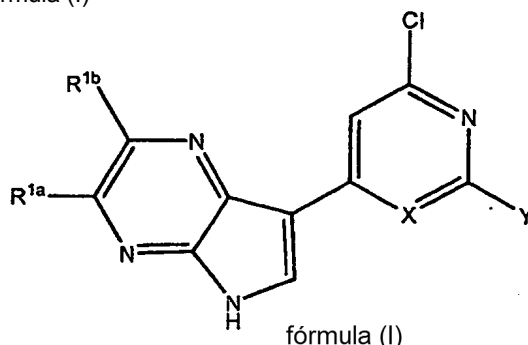
65

Tabla 2:

Ejemplo	Inhibición de Cdc7
27	A
28	A
29	A
30	A
31	A
32	A
33	A
34	A
35	A
36	A
37	A
38	B
39	B
40	B
41	A
42	A
43	A

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I)



- 5 donde  
 $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son independientemente hidrógeno, hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo  $C_{1-4}$ , alquenilo  $C_{2-4}$ , arilo, heteroarilo,  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$ ;  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NWR^c$ ,  $-NR^bC(O)R^c$ ,  $-NHC(O)NHR^b$ , o  $-NHSO_2R^a$ ,  
 donde el alquenilo  $C_{2-4}$  puede estar opcionalmente sustituido con uno o más  $R^j$ , y donde el arilo o el heteroarilo pueden estar  
 10 opcionalmente sustituidos con uno o más  $R^k$ ;  
 $X$  es N o  $CR^2$ ;  
 $R^2$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $Y$  es  $NR^3R^4$ ,  $NR^6C(O)R^7$ ,  $NR^6SO_2R^7$ , arilo o heteroarilo, donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente  
 15 sustituidos con uno o más  $R^5$ ;  
 $R^3$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , alquenilo  $C_{2-8}$ , alquinilo  $C_{2-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalquil  $C_{3-8}$ -(alquil  $C_{1-8}$ )-,  
 heterocicloalquilo, heterocicloalquil-(alquil  $C_{1-8}$ )-, arilo, aril-(alquil  $C_{1-8}$ )-, heteroaril-, o heteroaril-(alquil  $C_{1-8}$ )-,  
 donde (a) los sustituyentes  $R^3$  alquilo  $C_{1-8}$ , alquenilo  $C_{2-8}$ , alquinilo  $C_{2-8}$ , en solitario o como parte de otro grupo,  
 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno,  
 20 ciano, nitro, oxo,  $-OR^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $NR^bC(O)R^a$ ,  $NHC(O)NHR^b$ ,  $-C(O)NR^bR^c$ ,  $-NHSO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^bNR^c$  y bencilo; y (b) el  $R^3$  cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo,  
 en solitario o como parte de otro grupo, están opcionalmente sustituidos con uno o más  $R^5$ ;  
 $R^4$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-8}$ ; donde el alquilo  $C_{1-8}$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  
 seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo,  $-OR^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-NR^bR^c$ ,  
 25  $-NR^bC(O)R^a$ ,  $-NHC(O)NHR^b$ ,  $-C(O)NR^bR^c$ ,  $-NHSO_2R^a$  y  $-SO_2NR^bNR^c$ ;  
 o  $R^3$  y  $R^4$  pueden unirse juntos para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros; donde el anillo  
 heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^5$ ;  
 $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , alquenilo  $C_{2-8}$ , alquinilo  $C_{2-8}$ , arilo, heterociclilo,  
 halógeno, oxo, ciano, nitro,  $-OR^d$ ,  $-C(O)R^d$ ,  $-C(O)OR^d$ ,  $-OC(O)R^d$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-NR^eC(O)R^d$ ,  $-NHC(O)NHR^e$ ,  $-$   
 30  $NHSO_2R^d$ ,  $-C(O)NR^eR^f$ ,  $-SR^d$ ,  $-S(O)R^d$ ,  $-SO_2R^d$ ,  $-SO_2NR^eNR^f$ ,  $-B(OH)_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CF_2CF_3$ ,  $-OCF_3$  y  $-OCF_2CF_3$  donde  
 (a) los sustituyentes  $R^5$  alquilo  $C_{1-8}$ , alquenilo  $C_{2-8}$ , alquinilo  $C_{2-8}$  están opcionalmente sustituidos con uno o más  
 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , halógeno, ciano,  
 nitro, oxo,  $-OR^d$ ,  $-C(O)R^d$ ,  $-C(O)OR^d$ ,  $-OC(O)R^d$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-NR^eC(O)R^d$ ,  $-NHC(O)NHR^e$ ,  $-C(O)NR^eR^f$ , y donde (b) los  
 sustituyentes  $R^5$  arilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados  
 35 independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , alquenilo  $C_{2-8}$ , alquinilo  $C_{2-8}$ , arilo, heterociclilo,  
 halógeno, ciano, nitro, oxo  $-OR^g$ ,  $-C(O)R^g$ ,  $-C(O)OR^g$ ,  $-OC(O)R^g$ ,  $-NR^hR^i$ ,  $-NR^hC(O)R^g$ ,  $-NHC(O)NHR^h$ ,  $-NHSO_2R^g$ ,  
 $-C(O)NR^hR^i$ ,  $-SR^g$ ,  $-S(O)R^g$ ,  $-SO_2R^g$ ,  $-SO_2NR^hNR^i$ ,  $-CF_3$ ,  $-CF_2CF_3$ ,  $-OCF_3$  y  $-OCF_2CF_3$ ;  
 $R^6$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-8}$ ;  
 $R^7$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , alquenilo  $C_{2-8}$ , alquinilo  $C_{2-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalquil  $C_{3-8}$ -(alquil  $C_{1-8}$ )-,  
 heterocicloalquilo, heterocicloalquil-(alquil  $C_{1-8}$ )-, arilo, aril-(alquil  $C_{1-8}$ )-, heteroaril- o heteroaril-(alquil  $C_{1-8}$ )-, donde  
 40 (a) los sustituyentes  $R^7$  alquilo  $C_{1-8}$ , alquenilo  $C_{2-8}$ , alquinilo  $C_{2-8}$ , en solitario o como parte de otro grupo, están  
 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno,  
 ciano, nitro, oxo,  $-OR^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NR^bC(O)R^a$ ,  $NHC(O)NHR^b$ ,  $-C(O)NR^bR^c$ ,  $-$   
 $NHSO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^bNR^c$  y bencilo; y (b) el  $R^7$  cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en solitario o  
 como parte de otro grupo, están opcionalmente sustituidos con uno o más  $R^5$ ;  
 45  $R^a$ , en cada caso, se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , alquenilo  $C_{2-8}$ , alquinilo  
 $C_{2-8}$ , arilo, heterociclilo y cicloalquilo  $C_{3-8}$ , donde el alquilo  $C_{1-8}$ , alquenilo  $C_{2-8}$ , alquinilo  $C_{2-8}$ , arilo, heterociclilo y  
 cicloalquilo  $C_{3-8}$  están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente  
 entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , arilo, heterociclilo, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo,  
 alcóxido  $C_{1-8}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH$ (alquilo  $C_{1-8}$ ) y  $-N$ (alquilo  $C_{1-8}$ )<sub>2</sub>;  
 50  $R^b$  y  $R^c$ , en cada caso, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ ,  
 alquenilo  $C_{2-8}$ , alquinilo  $C_{2-8}$ , arilo, heterociclilo y cicloalquilo  $C_{3-8}$ , y opcionalmente,  $R^b$  y  $R^c$  pueden unirse juntos  
 para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el alquilo  $C_{1-8}$ , alquenilo  $C_{2-8}$ , alquinilo  $C_{2-8}$ , arilo,  
 heterociclilo, cicloalquilo  $C_{3-8}$  y el anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con



- uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-8</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-8</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-8</sub>); R<sup>d</sup>, en cada caso, se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, arilo, heterociclilo y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, donde el alquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, arilo, heterociclilo y cicloalquilo C<sub>3-8</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-8</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-8</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup>, en cada caso, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, arilo, heterociclilo y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, y opcionalmente, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> pueden unirse juntos para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el alquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y el anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-8</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-8</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>g</sup>, en cada caso, se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, arilo, heterociclilo y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, donde el alquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, arilo, heterociclilo y cicloalquilo C<sub>3-8</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-8</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-8</sub>) y N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup>, en cada caso, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, arilo, heterociclilo y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, y opcionalmente, R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> pueden unirse juntos para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el alquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y el anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-8</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-8</sub>) y N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>j</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo y cicloalquilo C<sub>3-8</sub> donde arilo, heterociclilo y cicloalquilo C<sub>3-8</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-8</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-8</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>; y R<sup>k</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C<sub>1-8</sub>, CN, halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, heterociclilo, y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, donde el alquilo C<sub>1-8</sub>, heterociclilo, y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-8</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-8</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>; donde arilo es un carbociclilo aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo; donde heteroarilo es un heterociclilo aromático que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo donde al menos uno de los átomos en el anillo es oxígeno, nitrógeno o azufre; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
2. El compuesto de la reivindicación 1, donde cada uno de R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> es hidrógeno.
  3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, donde X es CR<sup>2</sup> y R<sup>2</sup> es hidrógeno.
  4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde Y es NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>.
  5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> o alqueno C<sub>2-8</sub>, donde el alquilo C<sub>1-8</sub> o alqueno C<sub>2-8</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o dos R<sup>5</sup>.
  6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde R<sup>3</sup> es arilo o heteroarilo, donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos R<sup>5</sup>.
  7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o heterocicloalquilo, donde el cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos R<sup>5</sup>.
  8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde R<sup>3</sup> es cicloalquil C<sub>3-8</sub>-(alquil C<sub>1-8</sub>)-, heterocicloalquil-(alquil C<sub>1-8</sub>)-, aril-(C<sub>1-8</sub>-alquilo), o heteroaril-(alquil C<sub>1-8</sub>)-, donde el R<sup>3</sup> cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos R<sup>5</sup>.
  9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde R<sup>4</sup> es hidrógeno o metilo.
  10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se unen para formar un heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos R<sup>5</sup>.
  11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde Y es NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup>.
  12. El compuesto de la reivindicación 1 que es  
6-cloro-N-ciclohexil-4-(5H-pirrololo[3,2-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina;  
Trans 4-(6-cloro-4-(5H-pirrololo[3,2-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexanol;

- 6-cloro-N-(piperidin-3-il)-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina;  
 6-cloro-N-(1-etilpiperidin-3-il)-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina;  
 (3-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona;  
 6-cloro-N-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina;  
 5 Trans N<sup>1</sup>-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina;  
 N-(trans-4-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida;  
 trans-N<sup>1</sup>-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-dimetilciclohexano-1,4-diamina;  
 6-cloro-N-((1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)metil)-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina;  
 N-(3-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida;  
 10 N<sup>1</sup>-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-dimetilciclohexano-1,3-diamina;  
 N-(3-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexil)metanosulfonamida;  
 N-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)pentanamida;  
 N-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)nicotinamida;  
 N-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxamida;  
 15 N-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)benzamida;  
 6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina;  
 N<sup>1</sup>-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)-2,2-dimetilpropano-1,3-diamina;  
 N-(trans-4-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[3,2-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida;  
 4-cloro-N-ciclohexil-6-(5H-pirrolo[3,2-b]pirazin-7-il)pirimidin-2-amina;  
 20 N-(trans-4-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)(etil)amino)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida;  
 N-(3-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexil)-2-(dimetilamino)acetamida;  
 N-(3-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il)(etil)amino)ciclohexil)-2-(dimetilamino)acetamida;  
 N-(3-(6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-ilamino)ciclohexil)furan-2-sulfonamida;  
 trans-4-[[6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il]amino]ciclohexanol;  
 25 6-cloro-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-(5-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina;  
 6-cloro-N-[(1-metilpiperidin-3-il)metil]-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina;  
 N-(trans-4-[[6-cloro-4-(5-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il]amino]ciclohexil)-1-etilpirrolidin-3-carboxamida;  
 (2S)-N-(trans-4-[[6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il]amino]ciclohexil)azetidín-2-carboxamida;  
 N-(trans-4-[[6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il]amino]ciclohexil)-2,6-dioxopiperidin-4-carboxamida;  
 30 N-(trans-4-[[6-cloro-4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il]amino]ciclohexil)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimetilalaninamida;  
 4-[[6-cloro-4-(2-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-il]amino]ciclohexanol;  
 4-[[4-(2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-6-cloropiridin-2-il]amino]ciclohexanol;  
 6-cloro-4-(2-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-ciclohexilpiridin-2-amina;  
 7-[2-cloro-6-(ciclohexilamino)piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carbonitrilo;  
 35 ácido 7-[2-cloro-6-(ciclohexilamino)piridin-4-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-carboxílico;  
 6-cloro-N-ciclohexil-4-(2-fenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)piridin-2-amina;  
 7-[2-cloro-6-(ciclohexilamino)piridin-4-il]-N-fenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-amina;  
 7-[2-cloro-6-(ciclohexilamino)piridin-4-il]-N-(3-fenilpropil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-amina;  
 6-cloro-N-ciclohexil-4-[2-(pirazin-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]piridin-2-amina;  
 40 7-[2-cloro-6-(ciclohexilamino)piridin-4-il]-N-{2-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-amina; o  
 6-cloro-N-ciclohexil-4-{2-[(E)-2-(piridin-4-il)etenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}piridin-2-amina.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero administrando a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en la reducción del volumen tumoral en un mamífero administrando a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable.