

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 505 090**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2005 E 05779977 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.07.2014 EP 1751136**

54 Título: **Derivados heterocíclicos nitrogenados como moduladores de proteína cinasas y su uso para el tratamiento de angiogénesis y cáncer**

30 Prioridad:

07.05.2004 US 569193 P

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

09.10.2014

73 Titular/es:

**AMGEN INC. (100.0%)
M/S 27-4-A, AMGEN INC., ONE AMGEN CENTER
DRIVE
THOUSAND OAKS, CA 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**GEUNS-MEYER, STEPHANIE D.;
HODOUS, BRIAN L.;
CHAFFEE, STUART C.;
TEMPEST, PAUL A.;
OLIVIERI, PHILIP R.;
JOHNSON, REBECCA E.;
ALBRECHT, BRIAN K.;
PATEL, VINOD F.;
CEE, VICTOR J.;
KIM, JOSEPH L.;
BELLON, STEVEN;
ZHU, XIAOTIAN;
CHENG, YUAN;
XI, NING;
ROMERO, KARINA;
NGUYEN, HANH NHO y
DEAK, HOLLY L.**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 505 090 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

Derivados heterocíclicos nitrogenados como moduladores de proteína cinasas y su uso para el tratamiento de angiogénesis y cáncer

5 La invención se refiere al campo de agentes farmacéuticos y, más específicamente, se refiere a compuestos, composiciones, usos y compuestos para su uso en el tratamiento de angiogénesis y cáncer.

10 Las proteína cinasas representan una gran familia de enzimas, que catalizan la fosforilación de sustratos proteicos diana. La fosforilación es habitualmente una reacción de transferencia de un grupo fosfato desde ATP al sustrato proteico. Los puntos de unión comunes para el grupo fosfato al sustrato proteico incluyen, por ejemplo, un residuo de tirosina, serina o treonina. Por ejemplo, proteína tirosina cinasas (PTK) son enzimas que catalizan la fosforilación de residuos de tirosina específicos en proteínas celulares. Los ejemplos de cinasas en la familia de proteína cinasas incluyen, sin limitación, abl, Akt, Aurora-A, Aurora-B, bcr-abl, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-Met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie, tie2, TRK, Yes y Zap70. Debido a su actividad en numerosos procesos celulares, las proteína cinasas han surgido como importantes dianas terapéuticas.

15 Las proteína cinasas desempeñan un papel central en la regulación y el mantenimiento de una amplia variedad de procesos celulares y función celular. Por ejemplo, la actividad cinasa actúa como interruptores moleculares que regulan la proliferación, activación y/o diferenciación celulares. Se ha observado actividad cinasa excesiva o no controlada en muchos estados de enfermedad incluyendo trastornos de proliferación benignos y malignos así como enfermedades que resultan de una activación inapropiada del sistema inmunitario (trastornos autoinmunitarios), rechazo de aloinjerto y enfermedad de injerto contra huésped. Además, PTK receptoras específicas de células endoteliales, tales como VEGF-2, Tie-2 y Lck median en el proceso angiogénico y, por tanto, están implicadas en el soporte de la progresión de cánceres y otras enfermedades que implican vascularización no controlada.

20 Angiogénesis es el proceso de desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, particularmente capilares, a partir de la vasculatura preexistente y es un componente esencial de la embriogénesis, el crecimiento fisiológico normal, la reparación y la expansión tumoral. La angiogénesis remodela pequeños vasos para dar vasos de conductos más grandes, un aspecto fisiológicamente importante del crecimiento vascular en tejidos adultos. Se requiere crecimiento vascular para procesos beneficiosos tales como reparación tisular, cicatrización de heridas, recuperación de isquemia de tejido y ciclos menstruales.

25 Determinadas enfermedades y/o estados patológicos se desarrollan como resultado de, o se sabe que están asociados con, la regulación y/o desregulación de la angiogénesis. Por ejemplo, se ha encontrado que neovascularización ocular tal como retinopatías (incluyendo retinopatía diabética), degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma y arteriosclerosis están provocados, en parte, debido a la pérdida de regulación y/o mantenimiento del crecimiento vascular. Enfermedades inflamatorias tales como una enfermedad inflamatoria reumática o reumatoide, y especialmente artritis (incluyendo artritis reumatoide) en la que nuevos vasos sanguíneos capilares invaden la articulación y destruyen el cartílago, se han asociado con angiogénesis. Además, se ha encontrado que trastornos inflamatorios crónicos tales como asma crónica, aterosclerosis tras trasplante o arterial, endometriosis y enfermedades neoplásicas incluyendo los denominados tumores sólidos y tumores líquidos (por ejemplo, leucemias), están vinculados a la regulación y el control de la angiogénesis.

30 La implicación de la angiogénesis en enfermedades importantes ha conducido a la identificación y el desarrollo de diversas dianas para inhibir la angiogénesis. Estas dianas se refieren a diversos receptores, enzimas y otras proteínas en el proceso angiogénico o la cascada de acontecimientos que conducen a la angiogénesis, tales como, por ejemplo, la activación de células endoteliales por una señal angiogénica, la síntesis y liberación de enzimas degradativas, la migración de células endoteliales, la proliferación de células endoteliales y la formación de túbulos capilares.

35 Una diana identificada en la cascada de acontecimientos que conducen a la angiogénesis es la familia de receptores Tie. Los receptores Tie-1 y Tie-2 son receptores tirosina cinasa que atraviesan una sola vez la membrana (Tie significa receptores tirosina cinasa con dominios de homología a EGR e inmunoglobulina). Tie-2 es una tirosina cinasa receptora específica de células endoteliales, que está implicada en procesos angiogénicos, tales como ramificación, brote, remodelación, maduración y estabilidad de vasos. Tie-2 es el primer receptor de mamíferos para el que se han identificado tanto ligando(s) agonista(s) (por ejemplo, angiopoyetina-1 ("Ang1") que se une a y estimula la fosforilación y transducción de señales de Tie-2), como ligando(s) agonista(s)/antagonista(s) dependiente(s) del contexto (por ejemplo, angiopoyetina-2 ("Ang2")). La manipulación transgénica y desactivación de la expresión de Tie-2 y sus ligandos indica que un estrecho control espacial y temporal de la señalización de Tie-2 es importante para el desarrollo apropiado de nueva vascularización.

40 Modelos biológicos sugieren que la estimulación de Tie-2 mediante el ligando Ang1 está implicada directamente en la ramificación, el brote y la excrecencia de nuevos vasos, y el reclutamiento y la interacción de células de soporte

periendoeliales importantes en el mantenimiento de la integridad de los vasos y la inducción de quiescencia. La ausencia de estimulación por Ang1 de Tie-2 o la inhibición de la autofosforilación de Tie-2 por Ang2, que se produce a altos niveles en sitios de regresión vascular, puede provocar una pérdida en la estructura vascular y los contactos con la matriz lo que da como resultado muerte endotelial, especialmente en ausencia de estímulos de crecimiento/supervivencia.

Recientemente, se ha encontrado regulación por incremento de la expresión de Tie-2 en el paño sinovial vascular de articulaciones artríticas de seres humanos, consecuente con el papel en neovascularización inapropiada. Este hallazgo sugiere que Tie-2 desempeña un papel en la progresión de artritis reumatoide. Se han identificado mutaciones puntuales que producen formas activadas de manera constitutiva de Tie-2 en asociación con trastornos de malformación venosa en seres humanos. Por tanto, inhibidores de Tie-2 serían útiles en el tratamiento de tales trastornos, así como en otros casos de neovascularización incorrecta. Sin embargo, con el reciente reconocimiento de Ang3 y Ang4 como ligandos de unión a Tie-2 adicionales, la selección como diana de una interacción receptor-ligando de Tie-2 como enfoque terapéutico antiangiogénico es menos favorable. Por consiguiente, un enfoque de inhibición de la cinasa receptora Tie-2 se ha convertido en una estrategia de elección.

Otro factor angiogénico responsable de la regulación del crecimiento y la diferenciación del sistema vascular y sus componentes, tanto durante el desarrollo embrionario como el crecimiento normal, así como en un amplio número de enfermedades y anomalías patológicas, es el factor de crecimiento endotelial vascular ("VEGF"; denominado originalmente "factor de permeabilidad vascular", VPF), junto con sus receptores celulares (véase G. Breier *et al.*, Trends in Cell Biology, 6: 454-456 (1996)).

VEGF es una glicoproteína de 46 kDa con uniones disulfuro, dimérica relacionada con el "factor de crecimiento derivado de plaquetas" (PDGF); se produce por líneas celulares normales y líneas celulares tumorales; es un mitógeno específico de células endoteliales; muestra actividad angiogénica en sistemas de prueba *in vivo* (por ejemplo, cornea de conejo); es quimiotáctico para las células endoteliales y los monocitos; e induce activadores del plasminógeno en células endoteliales, que están implicados en la degradación proteolítica de la matriz extracelular durante la formación de capilares. Se conocen varias isoformas de VEGF, que muestran actividad biológica comparable, pero que difieren en el tipo de células que las secretan y en su capacidad de unión a heparina. Además, existen otros miembros de la familia de VEGF, tales como el "factor de crecimiento placentario" (PLGF) y VEGF-C.

Los receptores de VEGF (VEGFR) son también tirosina cinasas receptoras transmembrana. Se caracterizan por un dominio extracelular con siete dominios de tipo inmunoglobulina y un dominio tirosina cinasa intracelular. Se conocen diversos tipos de receptor de VEGF, por ejemplo VEGFR-1 (también conocido como flt-1), VEGFR-2 (también conocido como KDR) y VEGFR-3.

Un gran número de tumores del ser humano, especialmente gliomas y carcinomas, expresan altos niveles de VEGF y sus receptores. Esto ha conducido a la hipótesis de que el VEGF liberado por células tumorales estimula el crecimiento de capilares sanguíneos y la proliferación del endotelio tumoral de manera paracrina y, a través del riego sanguíneo mejorado, acelera el crecimiento tumoral. El aumento de la expresión de VEGF podría explicar la aparición de edema cerebral en pacientes con glioma. Una evidencia directa del papel de VEGF como factor de angiogénesis tumoral *in vivo* se ha mostrado en estudios en los que se inhibió la expresión de VEGF o la actividad de VEGF. Esto se logró con anticuerpos anti-VEGF, con mutantes de VEGFR-2 dominantes negativos que inhibieron la transducción de señales y con técnicas de ARN de VEGF antisentido. Todos los enfoques condujeron a una reducción en el crecimiento de líneas celulares de glioma u otras líneas celulares tumorales *in vivo* como resultado de la angiogénesis tumoral inhibida.

Los VEGF son únicos porque son los factores de crecimiento angiogénicos principales que se sabe que contribuyen a la hiperpermeabilidad vascular y la formación de edema. En efecto, la hiperpermeabilidad vascular y el edema que está asociado con la expresión o administración de muchos otros factores de crecimiento parecen estar mediados por la producción de VEGF.

Las citocinas inflamatorias estimulan la producción de VEGF. La hipoxia da como resultado una regulación por incremento marcada uno de VEGF en numerosos tejidos, de ahí que las situaciones que implican infarto, oclusión, isquemia, anemia o deterioro circulatorio provoquen normalmente respuestas mediadas por VEGF/VPF. La hiperpermeabilidad vascular, el edema asociado, la alteración del intercambio transendotelial y la extravasación macromolecular, que a menudo está acompañada por diapedesis, pueden dar como resultado una deposición excesiva de la matriz, proliferación aberrante del estroma, fibrosis, etc. Por tanto, la hiperpermeabilidad mediada por VEGF puede contribuir significativamente a trastornos con estas características etiológicas. Como tal, la regulación de la angiogénesis por medio de la actividad del receptor de VEGF se ha convertido en una importante diana terapéutica.

Se considera la angiogénesis como un requisito previo absoluto para tumores que crecen más allá de un diámetro de aproximadamente 1-2 mm; hasta este tamaño, pueden suministrarse oxígeno y nutrientes a las células tumorales mediante difusión. Por tanto cada tumor, independientemente de su origen y su causa, depende de la angiogénesis para su crecimiento tras haber alcanzado un tamaño determinado.

Tres mecanismos principales desempeñan una parte importante en la actividad de inhibidores de la angiogénesis frente a tumores: 1) inhibición del crecimiento de los vasos, especialmente capilares, para dar tumores latentes avasculares, con el resultado de que no hay crecimiento tumoral neto debido al equilibrio que se logra entre muerte y proliferación celular; 2) prevención de la migración de células tumorales debido a la ausencia de flujo sanguíneo hasta y desde los tumores; y 3) inhibición de la proliferación de células endoteliales, evitando así el efecto de estimulación del crecimiento paracrino ejercido sobre el tejido circundante por las células endoteliales que normalmente revisten los vasos. Véase R. Connell y J. Beebe, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 11:77-114 (2001).

La inhibición del crecimiento vascular en este contexto también ha mostrado efectos beneficiosos en modelos animales preclínicos. Por ejemplo, la inhibición de la angiogénesis bloqueando el factor de crecimiento endotelial vascular o su receptor ha dado como resultado inhibición del crecimiento tumoral y retinopatía. Además; el desarrollo de tejido de paño patológico en artritis reumatoide implica angiogénesis y podría bloquearse mediante inhibidores de la angiogénesis.

La capacidad para estimular el crecimiento vascular tiene utilidad potencial para el tratamiento de patologías inducidas por isquemia tales como infarto de miocardio, arteriopatía coronaria, enfermedad vascular periférica y accidente cerebrovascular. El brote de nuevos vasos y/o la expansión de pequeños vasos en tejidos isquémicos previene la muerte de tejido isquémico e induce reparación tisular. La regulación de la angiogénesis inhibiendo determinadas rutas reconocidas en este proceso sería por tanto útil en el tratamiento de enfermedades tales como neovascularización ocular, incluyendo retinopatía, degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma, arteriosclerosis, artritis reumatoide por enfermedad inflamatoria, trastornos inflamatorios crónicos tales como asma crónica, aterosclerosis tras trasplante o arterial, endometriosis y enfermedades neoplásicas tales como leucemias, que se sabe por lo demás que están asociadas con angiogénesis desregulada. El tratamiento de malaria y enfermedades virales relacionadas también puede estar mediado por HGF y cMet.

También se ha sugerido que otras tirosina cinasas receptoras tales como FGFR-1, PDGFR, FLK-1 (cinasa hepática fetal-1) y c-Met desempeñan un papel en la angiogénesis. C-met es una tirosina cinasa receptora única, que comprende, en su forma nativa, una proteína tirosina cinasa que abarca la membrana heterodimérica de 190 kDa (una cadena α de 50 kDa y una cadena β de 145 kDa unidas por enlaces disulfuro) (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84: 6379-6383 (1987)). C-Met se expresa principalmente en células epiteliales y la estimulación de c-Met conduce a dispersión, angiogénesis, proliferación y metástasis (véase *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 13: 41-59 (2002)). El ligando para c-Met es el factor de crecimiento de hepatocitos (también conocido como factor de dispersión, HGF y SF). HGF es una proteína heterodimérica secretada por células de origen mesodérmico (*Nature*, 327: 239-242 (1987); *J. Cell Biol.*, 111: 2097-2108 (1990)).

Se han descrito diversas actividades biológicas para la HGF a través de la interacción con c-met (Hepatocyte Growth Factor-Scater Factor (HGF-SF) and the c-Met Receptor, Goldberg and Rosen, eds., Birkhauser Verlag-Basel, 67-79 (1993)). El efecto biológico de HGF/SF puede depender en parte de la célula diana. HGF induce un espectro de actividades biológicas en células epiteliales, incluyendo mitogénesis, estimulación de la motilidad celular y promoción de la invasión de la matriz (*Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 122:1450-1459 (1984); *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 88: 415-419 (1991)). Estimula la motilidad e invasividad de células de carcinoma, habiéndose implicado a la primera en la migración de células requerida para la metástasis. HGF también puede actuar como "factor de dispersión", una actividad que promueve la disociación de células endoteliales vasculares y epiteliales (*Nature*, 327: 239-242 (1987); *J. Cell Biol.*, 111: 2097-2108 (1990); *EMBO J.*, 10: 2867-2878 (1991); *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 649-653 (1993)). Por tanto, se cree que HGF es importante en la invasión tumoral (Hepatocyte Growth Factor-Scater Factor (HGF-SF) and the C-Met Receptor, Goldberg and Rosen, eds., Birkhauser Verlag-Basel, 131-165 (1993)).

HGF y c-Met se expresan a niveles anómalamente altos en una gran variedad de tumores sólidos. Se han observado altos niveles de HGF y/o c-Met en tumores de hígado, mama, páncreas, pulmón, riñón, vejiga, ovario, cerebro, próstata, vesícula biliar y mieloma además de muchos otros. El papel de HGF/c-Met en la metástasis se ha investigado en ratones usando líneas celulares transformadas con HGF/c-Met (*J. Mol. Med.*, 74:505-513 (1996)). También se ha sugerido que la sobreexpresión del oncogén de c-Met desempeña un papel en la patogénesis y progresión de tumores de tiroides derivados del epitelio folicular (*Oncogene*, 7: 2549-2553 (1992)). HGF es un morfógeno (*Development*, 110: 1271-1284 (1990); *Cell*, 66:697- 711 (1991)) y un potente factor angiogénico (*J. Cell Biol.*, 119:629-641 (1992)).

Un trabajo reciente sobre la relación entre la inhibición de la angiogénesis y la supresión o reversión de la progresión tumoral muestra ser muy prometedor en el tratamiento de cáncer (*Nature*, 390: 404-407 (1997)), especialmente el uso de múltiples inhibidores de la angiogénesis en comparación con el efecto de un único inhibidor. La angiogénesis puede estimularse mediante HGF, así como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF).

También se han observado niveles elevados de HGF y c-Met en entornos no oncológicos, tales como hipertensión, infarto de miocardio y artritis reumatoide. Se ha observado que los niveles de HGF aumentan en el plasma de pacientes con insuficiencia hepática (Gohda *et al.*, citado anteriormente) y en el plasma (*Hepatol.*, 13:734-750

(1991)) o suero (J. Biochem., 109:8-13 (1991)) de animales con daño hepático inducido de manera experimental. También se ha mostrado que HGF es un mitógeno para determinados tipos celulares, incluyendo melanocitos, células tubulares renales, queratinocitos, determinadas células endoteliales y células de origen epitelial (Biochem. Biophys. Res. Commun., 176:45-51 (1991); Biochem. Biophys. Res. Commun., 174:831-838 (1991); Biochem., 30:9768-9780 (1991); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:415-419 (1991)). Se ha postulado que tanto el protooncogén c-Met como HGF desempeñan un papel en reacciones de la microglía que dan lesiones del SNC (Oncogene, 8:219-222 (1993)).

En vista del papel de HGF y/o c-Met en la potenciación o el fomento de tales enfermedades o estados de enfermedad, sería útil disponer de un medio de reducción o inhibición sustancial de uno o más de los efectos biológicos de HGF y su receptor. Por tanto, un compuesto que reduce el efecto de HGF sería un compuesto útil.

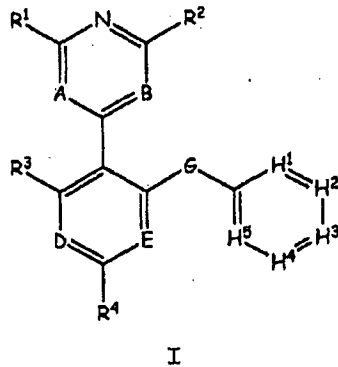
Las tirosina cinasas no receptoras representan una colección de enzimas celulares que carecen de actividad extracelular y secuencias transmembrana. Los ejemplos de tirosina cinasas no receptoras identificadas incluyen más de veinticuatro cinasas individuales, que comprenden once (11) subfamilias (Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, jak, Ack y LIMK). Se cree que Src es la familia más grande incluyendo Src, TES, FYN, Lyn, Lck, blk, Fgr e Yrk. La subfamilia de Src se ha vinculado a oncogénesis y respuestas inmunitarias. Véase Bohlen, Oncogene, 8: 2025-2031 (1993). También se ha encontrado que estas cinasas están implicadas en rutas de señalización celular en numerosos estados patogénicos, incluyendo cáncer, psoriasis y otros trastornos hiperproliferativos o respuestas hiperinmunitarias. Por tanto, también sería útil inhibir la actividad de cinasas no receptoras.

Se han propuesto muchas clases de compuestos para inhibir de manera general o específica la actividad cinasa. Por ejemplo, la publicación de Kirin WO 03/000660 describe compuestos de fenilo sustituido, la patente estadounidense n.º 6.143.764 describe quinolinas sustituidas, el documento WO 02/32872 describe quinolinas sustituidas y el documento WO 00/47212 describe derivados de quinazolina sustituida. Sin embargo, siempre hay una necesidad de mejorar el perfil farmacocinético y farmacodinámico de compuestos inhibidores de cinasas para lograr una eficacia fisiológica mejorada y un tratamiento potenciado de estados patológicos y/o estados de enfermedad relacionados con cinasas. Además, hay una necesidad de tratar estados de enfermedad asociados con angiogénesis tales como cáncer, artritis reumatoide y otros estados en los que no es deseable angiogénesis activa.

La síntesis de biarilo mediada por níquel de valencia cero de una pirimido[5,4-d][2]benzoazepina ansiolítica se da a conocer en Coffen, David L. *et al.*: Journal of organic chemistry (1984), 49(2), 296-300. La síntesis de pirimido[5,4-d][2]benzoazepinas se da a conocer en Earley, James V. *et al.*: Journal of heterocyclic chemistry (1983), 20(5), 1195-7. En Kasum, Bruno *et al.*: Australian Journal of Chemistry (1983), 36(7), 1455-67 se da a conocer un enfoque clásico a la síntesis de perlolina. La síntesis y actividad antibacteriana de algunas 2-acetamido-4-[2'-(2",6"-dinitro-4"-trifluorometilfenoxi)-5'-metilfen-1'-il]-6-(fenil sustituido)pirimidinas se dan a conocer en Modi, S. R. *et al.*: Asian Journal of Chemistry (1994); 6(4), 1061-2. La síntesis y actividad antibacteriana de algunas 2-amino-4-[2'-(2",6"-dinitro-4"-trifluorometilfenoxi)-5'-metilfen-1'-il]-6-(fenil sustituido)pirimidinas se dan a conocer en Modi, S. R. *et al.*: Asian Journal of Chemistry (1994), 6(4), 945-9. El documento US-A-2004039061 da a conocer un derivado de ácido benzoico sustituido que tiene una actividad de inhibición de NF-kappaB. El documento WO-A-0212198 da a conocer derivados de 4-pirimidinamina neuroprotectores novedosos y composiciones farmacéuticas neuroprotectoras que comprenden 4-pirimidinaminas para su uso en la prevención de muerte celular isquémica, particularmente muerte celular neuronal, y la reducción de la probabilidad de muerte celular neuronal en un sujeto debido a un acontecimiento de traumatismo. El documento EP-A-0014470 da a conocer pirimido-2-benzoazepinas y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de las mismas que muestran utilidad farmacológica como ansiolíticos y sedantes. El documento US-A-2004039061 da a conocer un derivado de ácido benzoico sustituido que tiene acción de inhibición de NF-kappaB. El documento WO-A-0212198 da a conocer derivados de 4-pirimidinamina neuroprotectores novedosos and composiciones farmacéuticas neuroprotectoras que comprenden 4-pirimidinaminas para su uso en la prevención de muerte celular isquémica, particularmente muerte celular neuronal, y la reducción de la probabilidad de muerte celular neuronal en un sujeto debido a un acontecimiento de traumatismo. El documento EP-A-0014470 da a conocer pirimido-2-benzoazepinas y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de las mismas que muestran utilidad farmacológica como ansiolíticos y sedantes. Se dan a conocer derivados de 4-arilpirimidina novedosos con actividades antianóxica y anti-peroxidación de lípidos en Kuno, Atsushi *et al.*: Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1992), 40(6), 1452-61. El documento US-A-2003087908 da a conocer derivados de triazinil-amida sustituidos para la profilaxis y el tratamiento de una enfermedad relacionada con cáncer y angiogénesis. El documento WO-A-0125220 da a conocer inhibidores de triazina cinasa que se unen a ATP o GTP y/o catalizan la transferencia de fosforilo, composiciones que comprenden los inhibidores y métodos de uso de los inhibidores y composiciones de inhibidores. El documento WO-A-2004005281 da a conocer derivados de pirimidina para la terapia de una enfermedad que responde a una inhibición de actividad de proteína cinasa, especialmente una enfermedad neoplásica, en particular leucemia. El documento WO-A-2005033086 da a conocer derivados de pirimidina y triazina para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con actividad cinasa anómala o desregulada.

La presente invención proporciona una nueva clase de compuestos útiles en el tratamiento de estados patológicos y/o estados de enfermedad relacionados con actividad cinasa y, en particular, en el tratamiento de angiogénesis activa y enfermedades relacionadas, incluyendo cáncer y artritis reumatoide. En una realización de la invención, los compuestos, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, están definidos generalmente por la

fórmula I



en la que A, B, D, E, G, H¹⁻⁵ y R¹⁻⁴ se definen en el presente documento.

5 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula II, que son de estructura similar a la fórmula I anterior.

La presente memoria descriptiva también da a conocer procedimientos para preparar compuestos de fórmulas I - II, así como productos intermedios útiles en tales procedimientos.

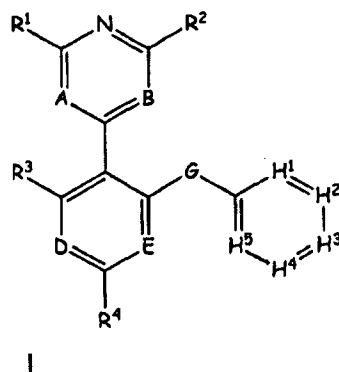
Los compuestos proporcionados por la invención tienen actividad moduladora de cinasas y, en particular, actividad inhibidora, incluyendo actividad inhibidora de cinasas Tie-2, Lck, KDR, c-Met y/o Aurora.

10 La presente memoria descriptiva da a conocer además el uso de estos compuestos, así como de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la preparación y fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico, profiláctico, agudo o crónico de un estado de enfermedad mediado por angiogénesis, incluyendo los descritos previamente. Estos compuestos también son útiles en la fabricación de medicamentos anticancerígenos. Más particularmente, estos compuestos son útiles en la fabricación de un medicamento para atenuar o prevenir trastornos a través de la inhibición de la actividad de cinasas Tie-2, Lck, KDR, c-Met y/o Aurora.

15 La presente memoria descriptiva da a conocer una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o II en asociación con al menos un portador, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 Además, la presente memoria descriptiva da a conocer un método de tratamiento de trastornos relacionados con angiogénesis en un sujeto aquejado de, o propenso a, tal trastorno, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o II.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

25 A es N o CR¹⁰;

B es N o CR¹¹;

D es CR¹²;

5 R^{16} es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente el sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose los heteroátomos de O, N o S, en el que 0, 1, 2 ó 3 átomos de cada anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{17} , R^{20} , alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{1-10} , alquinilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenilo C_{4-8} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{17} , R^{18} o R^{20} ;

10 R^{17} es halo, haloalquilo, oxo, NO_2 , CN, SR^{18} , OR^{18} , $OC(O)R^{18}$, $NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}R^{20}$, $COOR^{18}$, $C(O)R^{18}$, $COOR^{20}$, $C(O)R^{20}$, $C(O)NR^{18}R^{18}$, $C(O)NR^{18}R^{20}$, $S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $S(O)_2NR^{18}R^{20}$, $S(O)_2R^{18}$, $S(O)_2R^{20}$, $C(O)C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}C(O)NR^{18}R^{20}$, $NR^{18}C(O)C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)R^{20}$, $NR^{18}(COOR^{18})$, $NR^{18}(COOR^{20})$, $NR^{18}S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}S(O)_2NR^{18}R^{20}$, $NR^{18}S(O)_2R^{18}$, $NR^{18}S(O)_2R^{20}$, $NR^{18}C(O)C(O)NR^{18}R^{18}$ o $NR^{18}C(O)C(O)NR^{18}R^{20}$;

15 cada R^{18} es independientemente H, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{1-10} , alquinilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{4-8} , R^{19} o R^{20} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{21} ;

15 R^{19} es independientemente $C(O)R^{20}$, $C(O)R^{21}$, $COOR^{20}$, $COOR^{21}$, $S(O)_2R^{20}$ o $S(O)_2R^{21}$;

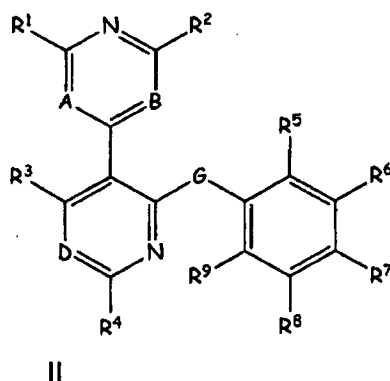
20 R^{20} es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente el sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose los heteroátomos de O, N o S, en el que 0, 1, 2 ó 3 átomos de cada anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{21} ;

25 cada R^{21} es independientemente H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO_2 , NH_2 , acetilo, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo; y

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5,

35 siempre que (1) cuando A es N, entonces B no es N, y cuando B es N, entonces A no es N; (2) no más de uno de H^1 , H^2 , H^3 , H^4 y H^5 es N; (3) cuando R^1 es NH-fenilo sustituido o no sustituido, entonces no más de cuatro de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son H; y (4) cuando R^1 es fenilo, entonces ninguno de R^6 y R^8 es independientemente NO_2 .

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II:



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

40 A es N o CR^{10} ;

B es N o CR^{11} ;

D es CR^{12} ;

heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose los heteroátomos de O, N o S, en el que 0, 1, 2 ó 3 átomos de cada anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{17} , R^{20} , alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{1-10} , alquinilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenilo C_{4-8} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{17} , R^{18} o R^{20} ;

R^{17} es halo, haloalquilo, oxo, NO_2 , CN, SR^{18} , OR^{18} , $OC(O)R^{18}$, $NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}R^{20}$, $COOR^{18}$, $C(O)R^{18}$, $COOR^{20}$, $C(O)R^{20}$, $C(O)NR^{18}R^{18}$, $C(O)NR^{18}R^{20}$, $S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $S(O)_2NR^{18}R^{20}$, $S(O)_2R^{18}$, $S(O)_2R^{20}$, $C(O)C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}C(O)NR^{18}R^{20}$, $NR^{18}C(O)C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)R^{20}$, $NR^{18}(COOR^{18})$, $NR^{18}(COOR^{20})$, $NR^{18}S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}S(O)_2NR^{18}R^{20}$, $NR^{18}S(O)_2R^{18}$, $NR^{18}S(O)_2R^{20}$, $NR^{18}C(O)C(O)NR^{18}R^{18}$ o $NR^{18}C(O)C(O)NR^{18}R^{20}$;

cada R^{18} es independientemente H, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{1-10} , alquinilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{4-8} , R^{19} o R^{20} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{21} ;

R^{19} es independientemente $C(O)R^{20}$, $C(O)R^{21}$, $COOR^{20}$, $COOR^{21}$, $S(O)_2R^{20}$ o $S(O)_2R^{21}$;

R^{20} es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente el sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose los heteroátomos de O, N o S, en el que 0, 1, 2 ó 3 átomos de cada anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-3 sustituyentes de alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{1-10} , alquinilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenilo C_{4-8} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{21} ;

cada R^{21} es independientemente H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO_2 , NH_2 , acetilo, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo; y

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5,

siempre que (1) cuando A es N, entonces B no es N, y cuando B es N, entonces A no es N; (2) cuando cualquiera de R^1 o R^2 es NH-fenilo sustituido o no sustituido, entonces no más de cuatro de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son H; y (3) cuando R^1 es fenilo, entonces ninguno de R^6 y R^8 es independientemente NO_2 .

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de la invención.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento de cáncer en un sujeto.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento de angiogénesis en un sujeto.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo en un sujeto.

En las reivindicaciones dependientes se exponen realizaciones preferidas.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen N como A y CR^{11} como B, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen N como B y CR^{10} como A, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen CR^{10} como A y CR^{11} como B, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen NR^{13} , O, CHR^{13} , S, C(O), S(O) o SO_2 como G, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen NR^{13} como G, junto con cualquiera de las realizaciones

anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen O como G, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

5 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen CHR¹³ como G, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen S como G, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen C(O) como G, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

10 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen S(O) como G, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen SO₂ como G, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

15 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H como cada uno de R³, R⁴ y R⁹, y CH o CR¹² como D, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H como cada uno de R³, R⁴ y R⁹, CH o CR¹² como D, y H, halo, NO₂, CN, alquilo C₁₋₁₀ o alcoxilo C₁₋₁₀ como R², junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

20 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H como cada uno de R³, R⁴ y R⁹, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen CH o CR¹² como D, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen CR⁵ como H¹, CR⁶ como H², CR⁷ como H³, CR⁸ como H⁴ y CR⁹ como H⁵, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

25 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen CR⁵ como H¹, CR⁶ como H², CR⁷ como H³, CR⁸ como H⁴ y CR⁹ como H⁵, y cada uno de CR⁵, CR⁶, CR⁷, CR⁸ y CR⁹ independientemente no es hidrógeno (H), junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen R¹⁵ como R¹, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

30 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H, halo, haloalquilo, NO₂, CN, NR¹³R¹³, OR¹³, SR¹³ o (CHR¹³)_nR¹³ como R¹, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H, NR¹³R¹³, OR¹³, SR¹³ o CH₂R¹³ como R¹, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

35 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀-amino-, aril-amino-, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heteroaril-amino-, aril-alquil-amino-, heterociclil-alquil-amino- y heteroaril-alquil-amino- como R¹, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen R¹ tomado junto con R¹⁰ para formar un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹³, halo, haloalquilo, oxo, NO₂, CN, SR¹³, OR¹³, OC(O)R¹³, COOR¹³, C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, NR¹³R¹³ o NR¹³R¹⁴, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

40 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H como R², junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

45 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H, halo, haloalquilo, oxo, NO₂, CN, SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³, NR¹³R¹⁴, C(O)R¹³, COOR¹³, OC(O)R¹³, C(O)C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)R¹³, NR¹³C(O)R¹⁴, NR¹³C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)R¹³, NR¹³(COOR¹³), OC(O)NR¹³R¹³, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂R¹³, NR¹³S(O)₂R¹⁴, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹⁴ o alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquenilo C₄₋₈, en los que el alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ y cicloalquenilo C₄₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes de R¹³, como cada R³, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

50

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H, halo, haloalquilo, NO₂, CN, SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀ o alquinilo C₁₋₁₀, en los que el alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀ y alquinilo C₁₋₁₀ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes de R¹³, como R³, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 5 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀-amino-, aril-amino-, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heteroaril-amino-, aril-alquil-amino-, heterociclil-alquil-amino- y heteroaril-alquil-amino- como R³, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H como R³, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 10 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen R³ tomado junto con R¹² para formar un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹³, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 15 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H, halo, haloalquilo, oxo, NO₂, CN, SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³, NR¹³R¹⁴, C(O)R¹³, COOR¹³, OC(O)R¹³, C(O)C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)R¹³, NR¹³C(O)R¹⁴, NR¹³C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)R¹³, NR¹³(COOR¹³), OC(O)NR¹³R¹³, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂R¹³, NR¹³S(O)₂R¹⁴, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹⁴ o alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquenilo C₄₋₈, en los que el alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ y cicloalquenilo C₄₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes de R¹³, como cada R⁴, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 20 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H, halo, haloalquilo, NO₂, CN, SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀ o alquinilo C₁₋₁₀, en los que el alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀ y alquinilo C₁₋₁₀ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes de R¹³, como R⁴, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 25 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀-amino-, aril-amino-, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heteroaril-amino-, aril-alquil-amino-, heterociclil-alquil-amino- y heteroaril-alquil-amino- como R⁴, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H como R⁴, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 30 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen R⁴ tomado junto con R¹² para formar un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹³, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 35 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H, halo, haloalquilo, oxo, NO₂, CN, SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³, NR¹³R¹⁴, C(O)R¹³, COOR¹³, OC(O)R¹³, C(O)C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)R¹³, NR¹³C(O)R¹⁴, NR¹³C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)R¹³, NR¹³(COOR¹³), OC(O)NR¹³R¹³, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂R¹³, NR¹³S(O)₂R¹⁴, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹⁴ o alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquenilo C₄₋₈, en los que el alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ y cicloalquenilo C₄₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes de R¹³, como R⁵, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 40 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H, Cl, Br, F, I, CF₃, CF₂CF₃, NO₂, CN, acetilo, oxo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, SH, NO₂, NH₂, acetilo, alquilamino C₁₋₁₀-, bencilo o fenilo como R⁵, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 45 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H, halo, haloalquilo, oxo, NO₂, CN, SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³, NR¹³R¹⁴, C(O)R¹³, COOR¹³, OC(O)R¹³, C(O)C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)R¹³, NR¹³C(O)R¹⁴, NR¹³C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)R¹³, NR¹³(COOR¹³), OC(O)NR¹³R¹³, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂R¹³, NR¹³S(O)₂R¹⁴, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹⁴ o alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquenilo C₄₋₈, en los que el alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ y cicloalquenilo C₄₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes de R¹³, como R⁶, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 50 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H, Cl, Br, F, I, CF₃, CF₂CF₃, NO₂, CN, acetilo, oxo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, SH, NO₂, NH₂, acetilo, alquilamino C₁₋₁₀-, bencilo o fenilo como R⁶, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 55 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen R⁵ tomado junto con R⁶ para formar un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H como R¹⁰, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

5 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H, R¹³, halo, haloalquilo, NO₂, CN, SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³, NR¹³R¹⁴, C(O)R¹³, COOR¹³, OC(O)R¹³, C(O)C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)R¹³, NR¹³C(O)R¹⁶, NR¹³(COOR¹³), OC(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)R¹³, NR¹³C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹⁴, C(S)R¹³, C(S)NR¹³R¹³, C(S)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(S)R¹³, NR¹³C(S)R¹⁴, NR¹³C(S)NR¹³R¹³, NR¹³C(S)NR¹³R¹⁴, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, S(O)₂NR¹³R¹⁴, NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂R¹³ o NR¹³S(O)₂R¹⁴ como R¹¹, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

10 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H como R¹¹, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

15 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H, R¹³, halo, haloalquilo, NO₂, CN, SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³, NR¹³R¹⁴, C(O)R¹³, COOR¹³, OC(O)R¹³, C(O)C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)R¹³, NR¹³C(O)R¹⁶, NR¹³(COOR¹³), OC(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)R¹³, NR¹³C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹⁴, C(S)R¹³, C(S)NR¹³R¹³, C(S)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(S)R¹³, NR¹³C(S)R¹⁴, NR¹³C(S)NR¹³R¹³, NR¹³C(S)NR¹³R¹⁴, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, S(O)₂NR¹³R¹⁴, NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂R¹³ o NR¹³S(O)₂R¹⁴ como R¹², junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

20 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H, halo, haloalquilo, NO₂, CN, aceto, alquilo C₁₋₁₀, SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³, C(O)R¹³, COOR¹³, C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)R¹³, NR¹³C(O)NR¹³R¹³, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, S(O)₂NR¹³R¹⁴, NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂R¹³ o R¹⁶ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R¹⁷, R¹⁸ o R²⁰ como R¹², junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

25 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H, halo, haloalquilo, oxo, NO₂, CN, o alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₁₋₁₀, alquino C₁₋₁₀, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirrolilo, piranilo, fenilo, naftilo, bencilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, indolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹³, como R¹², junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H, R¹³, halo, haloalquilo, NO₂, CN, SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³ o C(O)R¹³ como R¹², junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

30 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₁₋₁₀, alquino C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₄₋₈, R¹⁵ o R¹⁶, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R¹⁵, R¹⁶ o R¹⁸, como R¹³, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

35 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₁₋₁₀, alquino C₁₋₁₀, fenilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazo-piridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piranilo, naftilo o bencilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹⁵, R¹⁶ o R¹⁸, como R¹³, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H, C(O)R¹⁸, COOR¹⁸, S(O)₂R¹⁸ o R¹⁶, como R¹⁴, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

45 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen R¹⁴ tomado junto con R¹³ para formar un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de oxo, halo, haloalquilo, NO₂, CN, R¹⁷ o R¹⁸, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

50 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H, halo, haloalquilo, oxo, NO₂, CN, SR¹⁸, OR¹⁸, OC(O)R¹⁸, NR¹⁸R¹⁸, NR¹⁸R¹⁸, COOR¹⁸, C(O)R¹⁸, COOR¹⁸, C(O)R¹⁸, C(O)NR¹⁸R¹⁸, C(O)NR¹⁸R¹⁸, S(O)₂NR¹⁸R¹⁸, S(O)₂NR¹⁸R¹⁸, S(O)₂R¹⁸, S(O)₂R¹⁸, C(O)C(O)R¹⁸, NR¹⁸C(O)NR¹⁸R¹⁸, NR¹⁸C(O)NR¹⁸R¹⁸, NR¹⁸C(O)C(O)R¹⁸, NR¹⁸C(O)R¹⁶, NR¹⁸C(O)R¹⁸, NR¹⁸(COOR¹⁸), NR¹⁸(COOR¹⁸), NR¹⁸S(O)₂NR¹⁸R¹⁸, NR¹⁸S(O)₂NR¹⁸R¹⁸, NR¹⁸S(O)₂R¹⁸, NR¹⁸S(O)₂R¹⁶, NR¹⁸C(O)C(O)NR¹⁸R¹⁸ o NR¹⁸C(O)C(O)NR¹⁸R¹⁸ como R¹⁵, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

55 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente el sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9

heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose los heteroátomos de O, N o S, en el que 0, 1, 2 ó 3 átomos de cada anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{17} , R^{20} , alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{1-10} , alquinilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenilo C_{4-8} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{17} , R^{18} o R^{20} , como R^{16} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen fenilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, tetrahydrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazo-piridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piranilo o naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{17} , R^{18} o R^{20} , como R^{16} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen halo, haloalquilo, oxo, NO_2 , CN, SR^{18} , OR^{18} , $OC(O)R^{18}$, $NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}R^{20}$, $COOR^{18}$, $C(O)R^{18}$, $COOR^{20}$, $C(O)R^{20}$, $C(O)NR^{18}R^{18}$, $C(O)NR^{18}R^{20}$, $S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $S(O)_2NR^{18}R^{20}$, $S(O)_2R^{18}$, $S(O)_2R^{20}$, $C(O)C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}C(O)NR^{18}R^{20}$, $NR^{18}C(O)C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)R^{20}$, $NR^{18}(COOR^{18})$, $NR^{18}(COOR^{20})$, $NR^{18}S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}S(O)_2NR^{18}R^{20}$, $NR^{18}S(O)_2R^{18}$, $NR^{18}S(O)_2R^{20}$, $NR^{18}C(O)C(O)NR^{18}R^{18}$ o $NR^{18}C(O)C(O)NR^{18}R^{20}$ como R^{17} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{1-10} , alquinilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{4-8} , R^{19} o R^{20} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{21} , como R^{18} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, acetilo o alcoxilo C_{1-10} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{21} , como R^{18} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen $C(O)R^{20}$, $C(O)R^{21}$, $COOR^{20}$, $COOR^{21}$, $S(O)_2R^{20}$ o $S(O)_2R^{21}$ como R^{19} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente el sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose los heteroátomos de O, N o S, en el que 0, 1, 2 ó 3 átomos de cada anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{21} como R^{20} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen fenilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, tetrahydrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazo-piridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piranilo o naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{21} , como R^{20} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO_2 , NH_2 , acetilo, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo como cada R^{21} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención incluye compuestos de fórmula II, en los que:

A es N;

B es CR¹¹;

D es CR¹²;

G es NR¹³, O o S;

R¹ es H, NR¹³R¹³, OR¹³, SR¹³ o CH₂R¹³;

5 R² es H, halo, NO₂, CN, alquilo C₁₋₁₀ o alcoxilo C₁₋₁₀;

10 cada uno de R³ y R⁴ es independientemente H, halo, haloalquilo, NO₂, CN, SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³, NR¹³R¹⁴, C(O)R¹³, COOR¹³, OC(O)R¹³, C(O)C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)R¹³, NR¹³C(O)R¹⁴, NR¹³C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)R¹³, NR¹³(COOR¹³), OC(O)NR¹³R¹³, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂R¹³, NR¹³S(O)₂R¹⁴, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹⁴, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₁₋₁₀, alquino C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₄₋₈, en los que el alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₁₋₁₀, alquino C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ y cicloalqueno C₄₋₈ están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes de R¹³, alternativamente, cualquiera de R³ o R⁴ independientemente, tomado junto con R² forma un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹³;

15 cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H, halo, haloalquilo, NO₂, CN, SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³, NR¹³R¹⁴, C(O)R¹³, COOR¹³, OC(O)R¹³, C(O)C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)R¹³, NR¹³C(O)R¹⁴, NR¹³C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)R¹³, NR¹³(COOR¹³), OC(O)NR¹³R¹³, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂R¹³, NR¹³S(O)₂R¹⁴, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹⁴, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₁₋₁₀, alquino C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₄₋₈, en los que el alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₁₋₁₀, alquino C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ y cicloalqueno C₄₋₈ están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes de R¹³; alternativamente R⁵ tomado junto con R⁶ forma un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹³;

20 uno de R⁷ y R⁸ es SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³, NR¹³R¹⁴, C(O)R¹³, COOR¹³, OC(O)R¹³, C(O)C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)R¹³, NR¹³C(O)R¹⁴, NR¹³C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)R¹³, NR¹³(COOR¹³), OC(O)NR¹³R¹³, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂R¹³, NR¹³S(O)₂R¹⁴, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹⁴, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R¹⁵ o R¹⁶;

25 el otro de R⁷ y R⁸ es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, alquilo C₁₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀ o tioalcoxilo C₁₋₁₀;

R⁹ es H;

R¹¹ es H;

30 R¹² es H, halo, haloalquilo, NO₂, CN, acetilo, alquilo C₁₋₁₀, SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³, C(O)R¹³, COOR¹³, C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)R¹³, NR¹³C(O)NR¹³R¹³, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, S(O)₂NR¹³R¹⁴, NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂R¹³, NR¹³S(O)₂R¹⁴ o R¹⁶ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R¹⁷, R¹⁸ o R²⁰;

35 cada R¹³ es independientemente H, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₁₋₁₀, alquino C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₄₋₈, R¹⁵ o R¹⁶, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R¹⁵, R¹⁶ o R¹⁸;

40 R¹⁴ es C(O)R¹⁸, COOR¹⁸, S(O)₂R¹⁸ o R¹⁶;

45 R¹⁵ es halo, haloalquilo, oxo, NO₂, CN, SR¹⁸, OR¹⁸, OC(O)R¹⁸, NR¹⁸R¹⁸, NR¹⁸R¹⁸, COOR¹⁸, C(O)R¹⁸, COOR¹⁸, C(O)R¹⁸, C(O)NR¹⁸R¹⁸, C(O)NR¹⁸R¹⁸, S(O)₂NR¹⁸R¹⁸, S(O)₂NR¹⁸R¹⁸, S(O)₂R¹⁸, S(O)₂R¹⁸, C(O)C(O)R¹⁸, NR¹⁸C(O)NR¹⁸R¹⁸, NR¹⁸C(O)NR¹⁸R¹⁸, NR¹⁸C(O)C(O)R¹⁸, NR¹⁸C(O)R¹⁸, NR¹⁸C(O)R¹⁸, NR¹⁸(COOR¹⁸), NR¹⁸(COOR¹⁸), NR¹⁸S(O)₂NR¹⁸R¹⁸, NR¹⁸S(O)₂NR¹⁸R¹⁸, NR¹⁸S(O)₂R¹⁸, NR¹⁸S(O)₂R¹⁶, NR¹⁸C(O)C(O)NR¹⁸R¹⁸ o NR¹⁸C(O)C(O)NR¹⁸R¹⁸;

50 R¹⁶ es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente el sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose los heteroátomos de O, N o S, en el que 0, 1, 2 ó 3 átomos de cada anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹⁷, R²⁰, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₁₋₁₀, alquino C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₄₋₈, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R¹⁷, R¹⁸ o R²⁰;

R¹⁷ es halo, haloalquilo, NO₂, CN, SR¹⁸, OR¹⁸, OC(O)R¹⁸, NR¹⁸R¹⁸, NR¹⁸R²⁰, COOR¹⁸, C(O)R¹⁸, COOR²⁰, C(O)R²⁰,

$C(O)NR^{18}R^{18}$, $C(O)NR^{18}R^{20}$, $S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $S(O)_2NR^{18}R^{20}$, $S(O)_2R^{18}$, $S(O)_2R^{20}$, $C(O)C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)NR^{18}R^{18}$,
 $NR^{18}C(O)NR^{18}R^{20}$, $NR^{18}C(O)C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)R^{20}$, $NR^{18}(COOR^{18})$, $NR^{18}(COOR^{20})$,
 $NR^{18}S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}S(O)_2NR^{18}R^{20}$, $NR^{18}S(O)_2R^{18}$, $NR^{18}S(O)_2R^{20}$, $NR^{18}C(O)C(O)NR^{18}R^{18}$ o
 $NR^{18}C(O)C(O)NR^{18}R^{20}$;

5 cada R^{18} es independientemente H, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{1-10} , alquinilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{4-8} , R^{19} o R^{20} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{21} ;

R^{19} es independientemente $C(O)R^{20}$, $C(O)R^{21}$, $COOR^{20}$, $COOR^{21}$, $S(O)_2R^{20}$ o $S(O)_2R^{21}$;

10 R^{20} es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente el sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose los heteroátomos de O, N o S, en el que 0, 1, 2 ó 3 átomos de cada anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-3 sustituyentes de alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{1-10} , alquinilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenilo C_{4-8} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{21} ;

15 cada R^{21} es independientemente H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO_2 , NH_2 , acetilo, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo; y

25 n es 0, 1, 2 ó 3.

En otra realización, la invención incluye compuestos de fórmula II, en los que:

A es CR^{10} ;

B es N;

D es CR^{12} ;

30 G es NR^{13} , O o S;

R^1 es H, $NR^{13}R^{13}$, OR^{13} , SR^{13} o CH_2R^{13} ; alternativamente R^1 tomado junto con R^{10} forma un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{13} , halo, haloalquilo, oxo, NO_2 , CN, SR^{13} , OR^{13} , $OC(O)R^{13}$, $COOR^{13}$, $C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{13}$ o $NR^{13}R^{14}$,

35 R^2 es H, halo, NO_2 , CN, alquilo C_{1-10} o alcoxilo C_{1-10} ;

40 cada uno de R^3 y R^4 es independientemente H, halo, haloalquilo, NO_2 , CN, SR^{13} , OR^{13} , $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $C(O)R^{13}$, $COOR^{13}$, $OC(O)R^{13}$, $C(O)C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}C(O)R^{13}$, $NR^{13}C(O)R^{14}$, $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)C(O)R^{13}$, $NR^{13}(COOR^{13})$, $OC(O)NR^{13}R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{13}C(O)C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)C(O)NR^{13}R^{14}$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{1-10} , alquinilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenilo C_{4-8} , en los que el alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{1-10} , alquinilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} y cicloalquenilo C_{4-8} están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes de R^{13} , alternativamente, cualquiera de R^3 o R^4 independientemente, tomado junto con R^{12} forma un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{13} ;

45 cada uno de R^5 y R^6 es independientemente H, halo, haloalquilo, NO_2 , CN, SR^{13} , OR^{13} , $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $C(O)R^{13}$, $COOR^{13}$, $OC(O)R^{13}$, $C(O)C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}C(O)R^{13}$, $NR^{13}C(O)R^{14}$, $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)C(O)R^{13}$, $NR^{13}(COOR^{13})$, $OC(O)NR^{13}R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{13}C(O)C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)C(O)NR^{13}R^{14}$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{1-10} , alquinilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenilo C_{4-8} , en los que el alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{1-10} , alquinilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} y cicloalquenilo C_{4-8} están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes de R^{13} , alternativamente R^5 tomado junto con R^6 forma un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{13} ;

5 uno de R^7 y R^8 es SR^{13} , OR^{13} , $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $C(O)R^{13}$, $COOR^{13}$, $OC(O)R^{13}$, $C(O)C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}C(O)R^{13}$, $NR^{13}(COOR^{13})$, $OC(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)C(O)R^{13}$, $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}C(O)C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)C(O)NR^{13}R^{14}$, $C(S)R^{13}$, $C(S)NR^{13}R^{13}$, $C(S)NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}C(S)R^{13}$, $NR^{13}C(S)R^{14}$, $NR^{13}C(S)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(S)NR^{13}R^{14}$, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$ o alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{15} o R^{16} ;

el otro de R^7 y R^8 es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , acetilo, alquilo C_{1-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} o tioalcoxilo C_{1-10} ;

R^9 es H;

10 R^{10} es H;

R^{12} es H, halo, haloalquilo, NO_2 , CN, acetilo, alquilo C_{1-10} , SR^{13} , OR^{13} , $NR^{13}R^{13}$, $C(O)R^{13}$, $COOR^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)R^{13}$, $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$ o R^{16} opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{17} , R^{18} o R^{20} ;

15 cada R^{13} es independientemente H, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{1-10} , alquino C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{4-8} , R^{15} o R^{16} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{15} , R^{16} o R^{18} ;

R^{14} es $C(O)R^{18}$, $COOR^{18}$, $S(O)_2R^{18}$ o R^{16} ;

20 R^{15} es halo, haloalquilo, oxo, NO_2 , CN, SR^{18} , OR^{18} , $OC(O)R^{18}$, $NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}R^{20}$, $COOR^{18}$, $C(O)R^{18}$, $COOR^{20}$, $C(O)R^{20}$, $C(O)NR^{18}R^{18}$, $C(O)NR^{18}R^{20}$, $S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $S(O)_2NR^{18}R^{20}$, $S(O)_2R^{18}$, $S(O)_2R^{20}$, $C(O)C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}C(O)NR^{18}R^{20}$, $NR^{18}C(O)C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)R^{20}$, $NR^{18}(COOR^{18})$, $NR^{18}(COOR^{20})$, $NR^{18}S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}S(O)_2NR^{18}R^{20}$, $NR^{18}S(O)_2R^{18}$, $NR^{18}S(O)_2R^{20}$, $NR^{18}C(O)C(O)NR^{18}R^{18}$ o $NR^{18}C(O)C(O)NR^{18}R^{20}$;

25 R^{16} es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente el sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose los heteroátomos de O, N o S, en el que 0, 1, 2 ó 3 átomos de cada anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{17} , R^{20} , alquilo C_{1-10} , alqueno C_{1-10} , alquino C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalqueno C_{4-8} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{17} , R^{18} o R^{20} ;

30 R^{17} es halo, haloalquilo, oxo, NO_2 , CN, SR^{18} , OR^{18} , $OC(O)R^{18}$, $NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}R^{20}$, $COOR^{18}$, $C(O)R^{18}$, $COOR^{20}$, $C(O)R^{20}$, $C(O)NR^{18}R^{18}$, $C(O)NR^{18}R^{20}$, $S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $S(O)_2NR^{18}R^{20}$, $S(O)_2R^{18}$, $S(O)_2R^{20}$, $C(O)C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}C(O)NR^{18}R^{20}$, $NR^{18}C(O)C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)R^{20}$, $NR^{18}(COOR^{18})$, $NR^{18}(COOR^{20})$, $NR^{18}S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}S(O)_2NR^{18}R^{20}$, $NR^{18}S(O)_2R^{18}$, $NR^{18}S(O)_2R^{20}$, $NR^{18}C(O)C(O)NR^{18}R^{18}$ o $NR^{18}C(O)C(O)NR^{18}R^{20}$;

35 cada R^{18} es independientemente H, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{1-10} , alquino C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{4-8} , R^{19} o R^{20} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{21} ;

R^{19} es independientemente $C(O)R^{20}$, $C(O)R^{21}$, $COOR^{20}$, $COOR^{21}$, $S(O)_2R^{20}$ o $S(O)_2R^{21}$;

40 R^{20} es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente el sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose los heteroátomos de O, N o S, en el que 0, 1, 2 ó 3 átomos de cada anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-3 sustituyentes de alquilo C_{1-10} , alqueno C_{1-10} , alquino C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalqueno C_{4-8} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{21} ;

45 cada R^{21} es independientemente H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO_2 , NH_2 , acetilo, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo; y

n es 0, 1, 2 ó 3.

En otra realización, la invención incluye compuestos de fórmula II, en los que:

5 R^7 es SR^{13} , OR^{13} , $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $C(O)R^{13}$, $COOR^{13}$, $OC(O)R^{13}$, $C(O)C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}C(O)R^{13}$, $NR^{13}(COOR^{13})$, $OC(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)C(O)R^{13}$, $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}C(O)C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)C(O)NR^{13}R^{14}$, $C(S)R^{13}$, $C(S)NR^{13}R^{13}$, $C(S)NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}C(S)R^{13}$, $NR^{13}C(S)R^{14}$, $NR^{13}C(S)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(S)NR^{13}R^{14}$, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{15} o R^{16} , o alqueno C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{15} o R^{16} ; y

R^8 es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , SH, acetilo, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} o tioalcoxilo C_{1-10} .

10 En otra realización, la invención incluye compuestos de fórmula II, en los que:

R^7 es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , SH, acetilo, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} o tioalcoxilo C_{1-10} ; y

15 R^8 es SR^{13} , OR^{13} , $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $C(O)R^{13}$, $COOR^{13}$, $OC(O)R^{13}$, $C(O)C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}C(O)R^{13}$, $NR^{13}C(O)R^{16}$, $NR^{13}(COOR^{13})$, $OC(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)C(O)R^{13}$, $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}C(O)C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)C(O)NR^{13}R^{14}$, $C(S)R^{13}$, $C(S)NR^{13}R^{13}$, $C(S)NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}C(S)R^{13}$, $NR^{13}C(S)R^{14}$, $NR^{13}C(S)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(S)NR^{13}R^{14}$, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{15} o R^{16} , o alqueno C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{15} o R^{16} .

En otra realización, la invención incluye compuestos de fórmula II, en los que:

20 A es N;

B es CR^{11} ;

D es CR^{12} ;

G es NR^{13} , O o S;

R^1 es H, $NR^{13}R^{13}$, OR^{13} , SR^{13} o CH_2R^{13} ;

25 R^2 es H;

30 cada uno de R^3 y R^4 es independientemente H, halo, haloalquilo, NO_2 , CN, SR^{13} , OR^{13} , $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $C(O)R^{13}$, $COOR^{13}$, $OC(O)R^{13}$, $C(O)C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}C(O)R^{13}$, $NR^{13}C(O)R^{14}$, $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)C(O)R^{13}$, $NR^{13}(COOR^{13})$, $OC(O)NR^{13}R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{13}$, $NR^{13}C(O)C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)C(O)NR^{13}R^{14}$, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{1-10} , alquino C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} y cicloalqueno C_{4-8} están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes de R^{13} ;

35 cada uno de R^5 y R^6 es independientemente H, halo, haloalquilo, NO_2 , CN, SR^{13} , OR^{13} , $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $C(O)R^{13}$, $COOR^{13}$, $OC(O)R^{13}$, $C(O)C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}C(O)R^{13}$, $NR^{13}C(O)R^{14}$, $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)C(O)R^{13}$, $NR^{13}(COOR^{13})$, $OC(O)NR^{13}R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{13}C(O)C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)C(O)NR^{13}R^{14}$, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{1-10} , alquino C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} y cicloalqueno C_{4-8} están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes de R^{13} ; alternativamente R^5 tomado junto con R^6 forma un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{13} ;

40 uno de R^7 y R^8 es $NR^{13}R^{13}$, $C(O)R^{13}$, $COOR^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)R^{13}$, $NR^{13}(COOR^{13})$, $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, $C(S)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(S)R^{13}$, $NR^{13}C(S)NR^{13}R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{13}$ o alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de $NR^{18}R^{18}$, $C(O)R^{18}$, $COOR^{18}$, $C(O)NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}C(O)R^{18}$, $NR^{18}(COOR^{18})$, $NR^{18}C(O)NR^{18}R^{18}$, $C(S)NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}C(S)R^{18}$, $NR^{18}C(S)NR^{18}R^{18}$, $S(O)_2R^{18}$, $S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}S(O)_2R^{18}$;

el otro de R^7 y R^8 es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , acetilo, alquilo C_{1-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} o tioalcoxilo C_{1-10} ;

R^9 es H;

R^{11} es H;

50 R^{12} es H, halo, haloalquilo, oxo, NO_2 , CN, o alquilo C_{1-10} , alqueno C_{1-10} , alquino C_{1-10} , ciclopropilo, ciclobutilo,

ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirrolilo, piranilo, fenilo, naftilo, bencilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, indolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzoxazolilo, benzotiozolilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{13} ;

5 cada R^{13} es independientemente H, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{1-10} , alquino C_{1-10} , fenilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazo-
10 piridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piranilo, naftilo o bencilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^{15} , R^{16} o R^{18} ;

15 R^{15} es halo, haloalquilo, oxo, NO_2 , CN, SR^{18} , OR^{18} , $OC(O)R^{18}$, $NR^{16}R^{18}$, $NR^{18}R^{18}$, $COOR^{16}$, $C(O)R^{16}$, $COOR^{18}$, $C(O)R^{18}$, $C(O)NR^{16}R^{18}$, $C(O)NR^{18}R^{18}$, $S(O)_2NR^{16}R^{18}$, $S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $S(O)_2R^{16}$, $S(O)_2R^{18}$, $C(O)C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)NR^{16}R^{18}$, $NR^{18}C(O)NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}C(O)C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)R^{16}$, $NR^{18}C(O)R^{18}$, $NR^{18}(COOR^{16})$, $NR^{18}(COOR^{18})$, $NR^{18}S(O)_2NR^{16}R^{18}$, $NR^{18}S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}S(O)_2R^{16}$, $NR^{18}S(O)_2R^{18}$, $NR^{18}C(O)C(O)NR^{16}R^{18}$ o $NR^{18}C(O)C(O)NR^{18}R^{18}$;

20 R^{16} es fenilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazo-piridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-
25 benzodioxolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piranilo o naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{17} , R^{18} o R^{20} ;

30 R^{17} es halo, haloalquilo, oxo, NO_2 , CN, SR^{18} , OR^{18} , $OC(O)R^{18}$, $NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}R^{20}$, $COOR^{18}$, $C(O)R^{18}$, $COOR^{20}$, $C(O)R^{20}$, $C(O)NR^{18}R^{18}$, $C(O)NR^{18}R^{20}$, $S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $S(O)_2NR^{18}R^{20}$, $S(O)_2R^{18}$, $S(O)_2R^{20}$, $C(O)C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}C(O)NR^{18}R^{20}$, $NR^{18}C(O)C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)R^{20}$, $NR^{18}(COOR^{18})$, $NR^{18}(COOR^{20})$, $NR^{18}S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}S(O)_2NR^{18}R^{20}$, $NR^{18}S(O)_2R^{18}$, $NR^{18}S(O)_2R^{20}$, $NR^{18}C(O)C(O)NR^{18}R^{18}$ o $NR^{18}C(O)C(O)NR^{18}R^{20}$;

cada R^{18} es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, acetilo o alcoxilo C_{1-10} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{21} ;

35 R^{20} es fenilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazo-piridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-
40 benzodioxolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piranilo o naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{21} ;

45 cada R^{21} es independientemente H, Cl, Br, F, I, CF_3 , CF_2CF_3 , NO_2 , CN; acetilo, oxo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, SH, NO_2 , NH_2 , acetilo, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo; y

55 n es 0, 1, 2 ó 3.

Las realizaciones para diversos de los elementos descritos anteriormente en el presente documento con respecto a compuestos de fórmula I también se aplican a compuestos de fórmula II, cuando sea apropiado, tal como apreciarán los expertos en la técnica.

En aún otra realización, las fórmulas I y II incluyen los compuestos a modo de ejemplo y las formas de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que se describen en los ejemplos en el presente documento.

DEFINICIONES

5 Las siguientes definiciones deben ayudar adicionalmente a entender la invención y su alcance tal como se describe en el presente documento.

Los términos "agonista" y "agonístico" cuando se usan en el presente documento se refieren a, o describen, una molécula que puede, de manera directa o indirecta, sustancialmente inducir, promover o potenciar la actividad biológica de una molécula biológica, tal como una enzima o un receptor, incluyendo Tie-2 y Lck.

10 "Angiogénesis" se define como cualquier alteración de un lecho vascular existente o la formación de nueva vasculatura que beneficia la perfusión de tejido. Esto incluye la formación de nuevos vasos mediante el brote de células endoteliales a partir de vasos sanguíneos existentes o la remodelación de vasos existentes para alterar las propiedades de tamaño, madurez, dirección y/o flujo para mejorar la perfusión sanguínea de tejido.

15 Los términos "cáncer" y "canceroso" cuando se usan en el presente documento se refieren al, o describen el, estado fisiológico en mamíferos que se caracteriza normalmente por crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer incluyen carcinoma, linfoma, sarcoma, blastoma y leucemia. Ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen carcinoma de células escamosas, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, carcinoma de colon y cáncer de cabeza y cuello. Aunque el término "cáncer" tal como se usa en el presente documento no se limita a ninguna forma específica de la enfermedad, se cree que los compuestos para su uso de la invención serán particularmente eficaces para cánceres que se ha encontrado que están acompañados por niveles no regulados de Tie-2, y cinasas similares, en el mamífero.

20 Los términos "trata", "tratar", "tratamiento" y "terapia" tal como se usan en el presente documento se refieren a terapia, incluyendo terapia curativa, terapia profiláctica y terapia preventiva. El tratamiento profiláctico constituye generalmente o bien prevenir completamente la aparición de trastornos o bien retrasar la aparición de un estadio preclínico evidente de trastornos en individuos.

25 El término "mamífero" tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier mamífero clasificado como un mamífero, incluyendo seres humanos, vacas, caballos, perros y gatos. En una realización de la invención, el mamífero es un ser humano.

30 La frase "terapéuticamente eficaz" pretende cuantificar la cantidad de cada agente que logrará el objetivo de mejora en la gravedad del trastorno y la frecuencia de la incidencia con respecto al tratamiento de cada agente por sí mismo, mientras que se evitan efectos secundarios adversos asociados normalmente con terapias alternativas. Por ejemplo, agentes terapéuticos neoplásicos eficaces prolongan la capacidad de supervivencia del paciente, inhiben el crecimiento celular de rápida proliferación asociado con la neoplasia o realizan una regresión de la neoplasia.

35 Los términos "anillo" y "sistema de anillos" se refieren a uno o más anillos, normalmente condensados entre sí cuando hay más de un anillo, que comprenden el número indicado de átomos, siendo dichos átomos carbono o, cuando se indique, un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. El propio anillo, así como cualquier sustituyente en el mismo, puede estar unido en cualquier átomo que permita formar un compuesto estable. El término anillo o sistema de anillos "no aromático" se refiere al hecho de que al menos uno, pero no necesariamente todos, los anillos en un sistema de anillos bicíclico o tricíclico no es aromático.

40 "Grupos salientes" se refiere de manera general a grupos que pueden desplazarse por un nucleófilo. Tales grupos salientes se conocen en la técnica. Los ejemplos de grupos salientes incluyen haluros (por ejemplo, I, Br, F, Cl), sulfonatos (por ejemplo, mesilato, tosilato), sulfuros (por ejemplo, SCH₃), N-hidroxisuccinimida y N-hidroxibenzotriazol, y similares. Los nucleófilos son especies que pueden atacar una molécula en el punto de conexión del grupo saliente provocando el desplazamiento del grupo saliente. Los nucleófilos se conocen en la técnica. Los ejemplos de grupos nucleófilos incluyen aminas, tioles, alcoholes, reactivos de Grignard, especies aniónicas (por ejemplo, alcóxidos, amidas y carbaniones).

45 El término "H" indica un único átomo de hidrógeno. Este radical puede estar unido, por ejemplo, a un átomo de oxígeno para formar un radical hidroxilo.

50 Cuando se usa el término "alquilo", o bien solo o bien dentro de otros términos tales como "haloalquilo" y "alquilamino", abarca radicales lineales o ramificados que tienen preferiblemente un número de alfa a beta de átomos de carbono. Por ejemplo un alquilo C₁-C₁₀ es un alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo y hexilo. Se contempla en el presente documento que los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con diversos sustituyentes, cuando se indique. El término "alquilenilo" abarca radicales alquilo divalentes en puente tales como metilenilo y etilenilo.

55 El término "alquenilo", solo o en combinación, abarca radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble

enlace carbono-carbono de dos o más átomos de carbono. Dentro de los radicales alqueno se incluyen los radicales "alqueno inferior" que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono y, por ejemplo, aquellos radicales que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alqueno incluyen etenilo, propenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los términos "alqueno" y "alqueno inferior" abarcan radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z", tal como aprecian los expertos habituales en la técnica. Se contempla en el presente documento que los radicales alqueno pueden estar opcionalmente sustituidos con diversos sustituyentes, cuando se indique.

El término "alquino", solo o en combinación, indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que tienen dos o más átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquino incluyen radicales "alquino inferior" que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono y, por ejemplo, radicales alquino inferior que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquino incluyen etinilo, propinilo (propargilo) y butinilo. Se contempla en el presente documento que los radicales alquino pueden estar opcionalmente sustituidos con diversos sustituyentes, cuando se indique.

El término "halo", solo o en combinación, significa halógenos tales como átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "haloalquilo", solo o en combinación, abarca radicales en los que uno cualquiera o más de los átomos de carbono de alquilo está sustituido con halo tal como se definió anteriormente. Por ejemplo, este término incluye radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo tales como un perhaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de diferentes radicales halo. "Haloalquilo inferior" abarca radicales que tienen 1-6 átomos de carbono y, por ejemplo, radicales haloalquilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. "Perfluoroalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a radicales alquilo que tienen todos los átomos de hidrógeno sustituidos por átomos de flúor. Los ejemplos incluyen trifluorometilo y pentafluoroetilo.

El término "hidroxialquilo", solo o en combinación, abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen uno o más átomos de carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales hidroxilo. El término radicales hidroxialquilo incluye radicales "hidroxialquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono y de uno a tres radicales hidroxilo. Los ejemplos de tales radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo e hidroxihexilo.

El término "alcoxilo", solo o en combinación, abarca radicales lineales o ramificados que contienen oxígeno que tienen cada uno partes de alquilo con un número de alfa a beta de átomos de carbono. Por ejemplo, un radical alcoxilo C₁₋₁₀ indica un alcóxido que tiene de uno a diez átomos de carbono, dispuestos de una manera lineal o ramificada, unido a un átomo de oxígeno. El término radicales alcoxilo incluye radicales "alcoxilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo y terc-butoxilo. Los radicales alcoxilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más átomos de halo, tales como flúor, cloro o bromo, para proporcionar radicales "haloalcoxilo". Los ejemplos de tales radicales incluyen fluorometoxilo, clorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, fluoroetoxilo y fluoropropoxilo.

El término "parcial o completamente saturado" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un resto, de naturaleza lineal, ramificada o cíclica, que no tiene ningún doble o triple enlace átomo-átomo y que tiene uno o más dobles o triples enlaces átomo-átomo, dispuestos de tal manera que cuando la estructura es cíclica, la estructura de anillo no es aromática, tal como aprecian los expertos en la técnica.

El término "completamente insaturado" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un resto que tiene dobles o triples enlaces, dispuestos de tal manera que la estructura es aromática, tal como aprecian los expertos en la técnica.

El término "arilo", solo o en combinación, significa un resto aromático carbocíclico que contiene uno, dos o incluso tres anillos en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de una manera condensada. Por tanto el término "arilo" abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo, antraceno e indanilo. Dicho grupo "arilo" puede tener de 1 a 3 sustituyentes tales como alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxilo y alquilamino inferior. Fenilo sustituido con -O-CH₂-O- forma un sustituyente arilo benzodioxolilo. Arilo tal como se usa en el presente documento, implica un anillo completamente insaturado.

El término "heterociclos" o "radicales heterocíclicos", solo o en combinación, abarca radicales de anillo que contienen heteroátomos saturados, parcialmente saturados e insaturados, en los que los heteroátomos pueden seleccionarse de nitrógeno, azufre y oxígeno. Este término no incluye anillos que contienen partes -O-O-, -O-S- o -S-S-. Dicho "heterociclo" puede tener de 1 a 3 sustituyentes tales como hidroxilo, Boc, halo, haloalquilo, ciano, alquilo inferior, aralquilo inferior, oxo, alcoxilo inferior, amino y alquilamino inferior.

Los ejemplos de radicales heterocíclicos saturados incluyen grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros saturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo,

pirrolinilo, piperazinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo morfolinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, tiazolidinilo]. Los ejemplos de radicales heterocíclico parcialmente saturados incluyen dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo.

Los ejemplos de radicales heterocíclicos insaturados, también denominados en el presente documento radicales "heteroarilo", incluyen grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo].

El término "heterociclo" también abarca radicales en los que radicales heterocíclicos están fusionados/condensados con radicales arilo: grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínico, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo [por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo benzoxazolilo, benzoxadiazolilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo]; y grupo heterocíclico condensado saturado, parcialmente insaturado e insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno o de azufre [por ejemplo benzofurilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo y dihidrobenzofurilo]. Los ejemplos de radicales heterocíclico incluyen radicales de cinco a diez miembros condensados o no condensados. Los ejemplos adicionales de radicales heteroarilo incluyen quinolilo, isoquinolilo, imidazolilo, piridilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, furilo y pirazinilo. Otros ejemplos de radicales heteroarilo son heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de azufre, nitrógeno y oxígeno, tal como radicales tienilo, furilo, pirrolilo, indazolilo, pirazolilo, oxazolilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, piperidinilo y pirazinilo.

Los ejemplos de heteroarilo que no contiene nitrógeno incluyen piranilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, benzofurilo y benzotienilo.

Los ejemplos de heterocíclico parcial y completamente saturado incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, dihidrotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxanilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzofurilo, isocromanilo, cromanilo, 1,2-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-3-azafluorenilo, 5,6,7-trihidro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzo[1,4]dioxanilo, 2,3-dihidro-1H-1λ'-benzo[d]isotiazol-6-ilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo.

El término "sulfonilo", tanto si se usa solo como unido a otros términos tales como alquilsulfonilo, indica respectivamente radicales $-SO_2-$ divalentes.

Los términos "sulfamilo", "aminosulfonilo" y "sulfonamidilo" indican un radical sulfonilo sustituido con un radical amina, formando una sulfonamida ($-SO_2NH_2$).

Los términos "carboxi" o "carboxilo", tanto si se usan solos como con otros términos, tales como "carboxialquilo", indican $-CO_2H$.

El término "carbonilo", tanto si se usa solo como con otros términos, tales como "aminocarbonilo", indica $-(C=O)-$.

El término "aminocarbonilo" indica un grupo amida de la fórmula $-C(=O)NH_2$.

El término "aralquilo" abarca radicales alquilo sustituidos con arilo. Los ejemplos de radicales aralquilo incluyen radicales "aralquilo inferior" que tienen radicales arilo unidos a radicales alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen bencilo, difenilmetilo y feniletilo. El arilo en dicho aralquilo puede estar sustituido adicionalmente con halo, alquilo, alcoxilo, haloalcoxilo y haloalcoxilo.

El término "alquilitio" abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Un ejemplo de "alquilitio" es metiltio, (CH_3S-) .

El término "aminoalquilo" y "diaminoalquilo" abarca "N-alquilamino" y "N,N-dialquilamino", respectivamente, en los que los grupos amino están, independientemente, sustituidos con un radical alquilo y con dos radicales alquilo, respectivamente. Los ejemplos de radicales alquilamino incluyen radicales "alquilamino inferior" que tienen uno o dos radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. Los radicales alquilamino

adecuados pueden ser mono o dialquilamino tales como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino y N,N-dietilamino.

5 El término "alquil C₁₋₁₀-amino-" indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales alquilo, tales como N-metilamino. Los radicales alquilamino pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte de alquilo del radical.

El término "aril-alquil-amino" o "aralquilamino" indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales alquilo sustituidos con arilo, tales como bencil-amino. Los radicales aralquil-amino pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte de arilo o alquilo del radical.

10 El término "heterociclicil-alquil-amino" indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales alquilo sustituidos con heterociclicilo, tales como piperidil-metil-amino. Los radicales heterociclicil-alquil-amino pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte de heterociclo o alquilo del radical.

El término "heteroaril-alquil-amino" indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales alquilo sustituidos con heteroarilo, tales como pirimidil-amino. Los radicales heteroaralquil-amino pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte de heteroarilo o alquilo del radical.

15 El término "arilamino" indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales arilo, tales como N-fenil-amino. Los radicales aril-amino pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte de anillo de arilo del radical.

El término "heteroarilamino" indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales heteroarilo, tales como N-tienilamino. Los radicales "heteroarilamino" pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte de anillo de heteroarilo del radical.

20 El término "cicloalquilo" incluye grupos carbocíclicos saturados. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen anillos C₃-C₆, tales como compuestos que incluyen ciclopentilo, ciclopropilo y ciclohexilo.

El término "cicloalquenilo" incluye grupos carbocíclicos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono incluyendo compuestos "cicloalquildienilo". Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen anillos C₃-C₆, tales como compuestos que incluyen ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo y cicloheptadienilo.

25 Se pretende que el término "que comprende" sea abierto, incluyendo el/los componente(s) indicado(s) pero sin excluir otros elementos.

Los términos "fórmula I" y "fórmula II" incluyen cualquier subfórmula.

La presente invención comprende procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmulas I y II.

30 También se incluyen en la familia de compuestos de fórmulas I-II las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales comúnmente usadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Pueden prepararse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmulas I - III a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos a modo de ejemplo adecuados incluyen clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, arilalifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, adipico, butírico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxi-etanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, canfórico, canforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxi-etanosulfónico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiónico, pícrico, piválico, propiónico, succínico, tartárico, tiocianico, mesílico, undecanoico, esteárico, algénico, β-hidroxi-butírico, salicílico, galactárico y galacturónico.

45 Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmulas I - II incluyen sales metálicas tales como sales preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales preparadas a partir de bases orgánicas incluyendo aminas primarias, secundarias, terciarias y aminas sustituidas incluyendo aminas cíclicas tales como cafeína, arginina, dietilamina, N-etil-piperidina, aistidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfolina, N-etil-morfolina, piperazina, piperidina, trietilamina, trimetilamina. Todas estas sales pueden prepararse mediante medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de la invención haciendo reaccionar, por ejemplo, la base o el ácido apropiado con el compuesto de fórmulas I - II. Cuando están presentes un grupo básico y un grupo ácido en la misma molécula, un compuesto de fórmulas I - II también puede formar sales internas.

PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS GENERALES

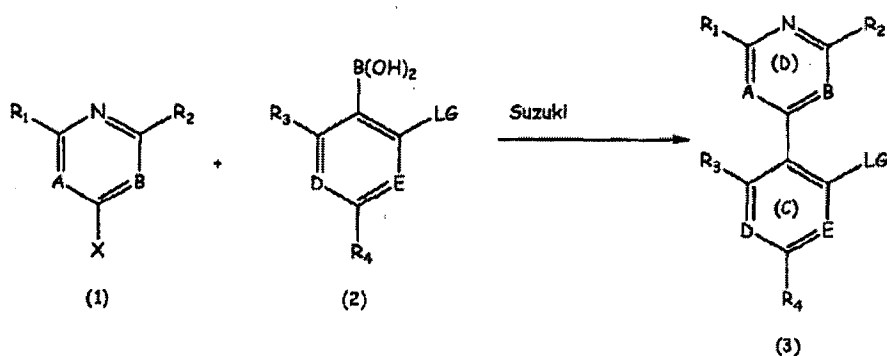
Los compuestos de la invención pueden sintetizarse según los siguientes procedimientos de los esquemas 1-13, en los que los sustituyentes son tal como se definen para las fórmulas I - II anteriores, excepto cuando se indique adicionalmente. Los métodos de síntesis descritos a continuación son meramente a modo de ejemplo, y los compuestos de la invención pueden sintetizarse mediante rutas alternativas tal como aprecian los expertos habituales en la técnica.

La siguiente lista de abreviaturas usadas a lo largo de toda la memoria descriptiva representa lo siguiente:

	BSA	-	albúmina de suero bovino
	Cs ₂ CO ₃	-	carbonato de cesio
	CHCl ₃	-	cloroformo
10	CH ₂ Cl ₂ , DCM	-	diclorometano, cloruro de metileno
	DIBAL	-	hidruro de diisobutilaluminio
	DIEA, (iPr ₂ Net)	-	diisopropiletilamina
	DME	-	dimetoxietano
	DMF	-	dimetilformamida
15	DMAP	-	4-dimetilaminopiridina
	DMSO	-	dimetilsulfóxido
	dppa	-	difenilfosforil-azida
	EDC	-	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	Et ₂ O	-	dietil éter
20	EtOAc	-	acetato de etilo
	FBS	-	suero bovino fetal
	g	-	gramo
	h	-	hora
	HBr	-	ácido bromhídrico
25	HCl	-	ácido clorhídrico
	HOBt	-	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	H ₂	-	hidrógeno
	H ₂ O ₂	-	peróxido de hidrógeno
	HATU	-	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
30	HPLC	-	cromatografía de líquidos a alta presión
	IPA, IpOH	-	alcohol isopropílico
	K ₂ CO ₃	-	carbonato de potasio
	MCPBA	-	ácido meta-cloroperbenzoico
	MgSO ₄	-	sulfato de magnesio
35	MeOH	-	metanol
	N ₂	-	nitrógeno
	NaHCO ₃	-	bicarbonato de sodio
	NaOH	-	hidróxido de sodio

	NaH	-	hidruro de sodio
	Na ₂ SO ₄	-	sulfato de sodio
	NH ₄ Cl	-	cloruro de amonio
	NH ₄ OH	-	cloruro de amonio
5	NMP	-	N-metilpirrolidiona
	P(t-bu) ₃	-	tri(terc-butil)fosfina
	PBS	-	solución salina tamponada con fosfato
	Pd/C	-	paladio sobre carbono
	Pd(PPh ₃) ₄	-	tetrakis-trifenilfosfina-paladio (0)
10	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	-	dicloruro di-cianofenil-paladio
	Pd(OAc) ₂	-	acetato de paladio
	Pd ₂ (dba) ₃	-	bis(dibencilidenacetona)-paladio
	PyBop	-	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tripirrolidino-fosfonio
	TA	-	temperatura ambiente
15	rac-BINAP	-	2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo
	TBTU	-	tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N',N'-tetrametiluronio
	TEA, Et ₃ N	-	triethylamina
	TFA	-	ácido trifluoroacético
	THF	-	tetrahidrofurano

Esquema 1

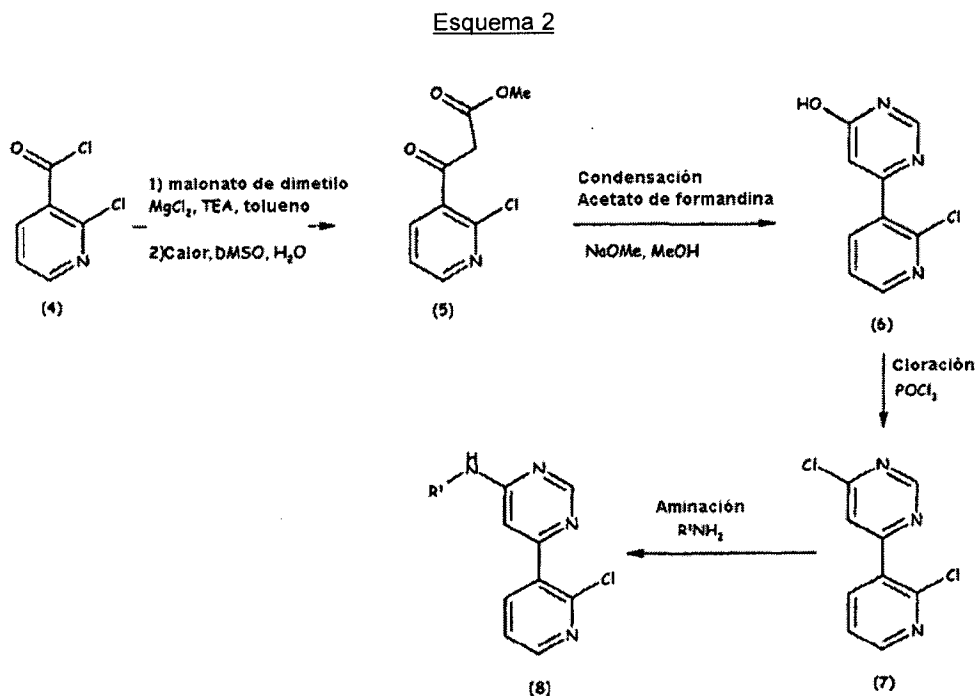


El sistema de anillos de biarilo (3), que incluye piridil-piridinas, piridil-pirimidinas y piridiltriazinas sustituidas o no sustituidas (todas en las que D = C¹² y E = N) y denominado generalmente en el presente documento parte de anillos C-D de los compuestos de fórmulas I - II, puede prepararse según el método descrito de manera general en el esquema 1. Tal como se muestra, puede usarse metodología de acoplamiento de Suzuki utilizando un haluro de arilo (1) en el que X es un haluro tal como yoduro, bromuro o cloruro, y un borinato de arilo (2) en presencia de paladio, tal como Pd(PPh₃)₄, y una base débil, tal como un Na₂CO₃, K₂CO₃ o NaHCO₃ en un disolvente polar tal como DME para sintetizar el compuesto (3). LG es un grupo saliente, tal como F o Cl. De manera similar, otros métodos de acoplamiento de arilo conocidos, tales como el uso de técnicas de acoplamiento de estannanos, zincatos y cobre son también adecuados para preparar el compuesto (3).

De una manera similar, también pueden prepararse fenil-piridinas, fenil-pirimidinas y anillos C-D de fenil-triazina (todos en los que tanto D como E = N) de los compuestos de fórmulas I - II (compuestos de referencia) según los métodos de Suzuki u otros métodos de química de metalación, en los que el borinato de arilo (2) es un borinato de fenilo sustituido de manera deseable, tal como se describe en el esquema 1.

Alternativamente, pueden prepararse sistemas de anillos C-D de piridil-pirimidinas sustituidas con amino (8) según el

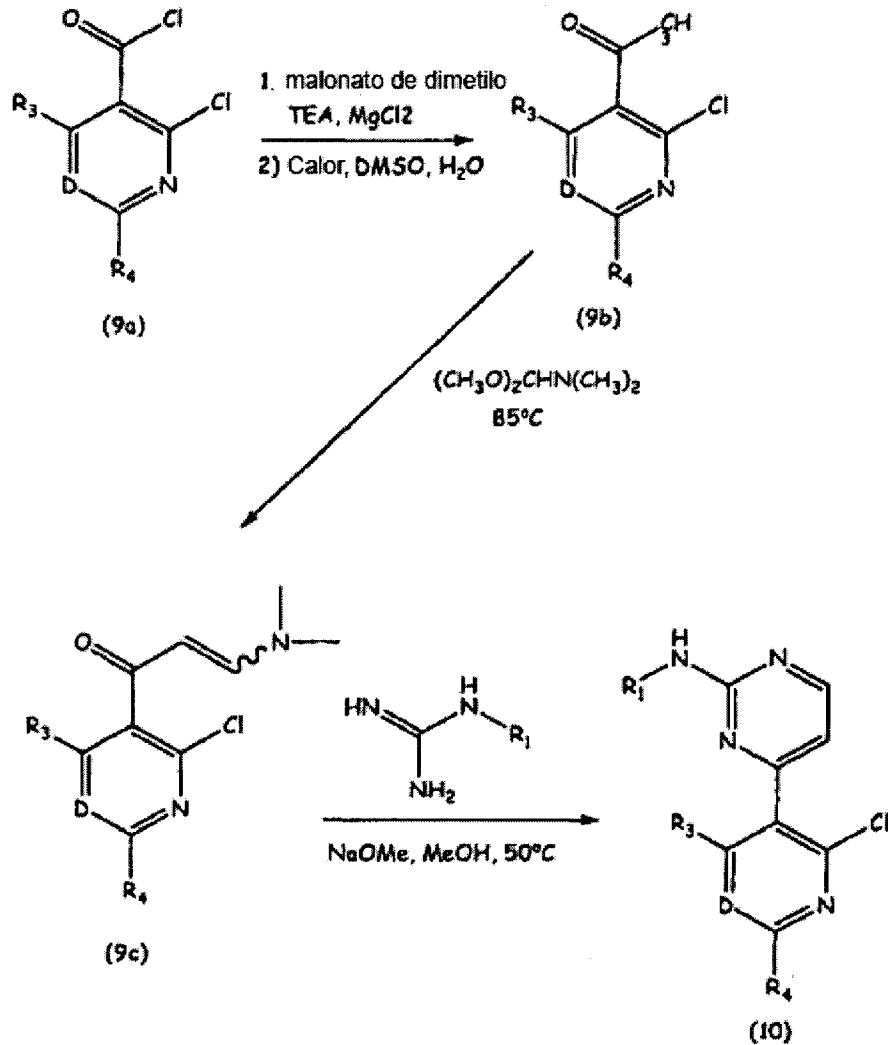
método mostrado en el esquema 2.



5 Pueden tratarse cloruros de ácido cloro-nicotínico (4) con malonato de dimetiló en presencia de una base adecuada y MgCl para formar el producto intermedio (5). Puede ciclarse el compuesto (5) para formar el compuesto de pirimidil-piridina hidroxi-sustituido (6), en presencia de una base adecuada y acetato de formamidina. Pueden instalarse grupos amino-R¹ deseables en la posición 3 del anillo D de 4,6-pirimidina simplemente tratando el compuesto (7) con una amina primaria o secundaria, que tiene la sustitución deseada, con calor en condiciones más suaves que las requeridas para desplazar el cloruro de piridilo del compuesto (6). Además, el compuesto (6) puede tratarse con cloruro de p-toluenosulfonilo, u otros reactivos de activación similares para convertir el grupo hidroxilo de la pirimidina en un grupo saliente adecuado (LG) para su desplazamiento por un nucleófilo suficientemente reactivo, deseado, incluyendo nucleófilos de, azufre, oxígeno y aminas. Además, el compuesto (6) puede tratarse con una base suficientemente fuerte como para desprotonar el protón del hidroxilo para alquilar el grupo hidroxilo, formando de ese modo un resto éter, alcoxilo, y similares. Además, el compuesto (6) puede convertirse en el tiol correspondiente utilizando reacciones y técnicas conocidas en la técnica. Este tiol (no mostrado) puede convertirse entonces en los grupos R¹ con unión a tio correspondientes. Además, el compuesto (7) puede tratarse con amoniaco para dar el aducto de amino, que luego puede alquilarse, acilarse o sustituirse de otro modo, con un grupo deseado. Tales métodos los conocen los expertos en la técnica, y se describen en Jerry March's Advanced Organic Chemistry, 4^a edición (1992).

20 También puede prepararse el 2,4-regioisómero de las piridil-pirimidinas anteriores usando el siguiente esquema 3.

Esquema 3



5 Puede prepararse el compuesto (10) tratando el cloruro de ácido del compuesto (9a) (anillo C) y convirtiéndolo en la metil cetona correspondiente (9b) seguido por tratamiento con dimetilacetal de dimetilformamida para obtener la enaminona correspondiente (9c). Entonces puede tratarse guanidina sustituida.HCl con una base adecuada, tal como metóxido de sodio, durante un periodo de tiempo antes de exponer la mezcla de guanidina a la enaminona (9c) para formar la piridil-pirimidina (10). Este método permite que se instalen grupos R deseados antes del cierre del anillo. Debe tenerse cuidado para restringir los grupos R¹ en este método a aquellos, que no interferirán en o reaccionarán durante la formación de los productos intermedios 9a-9c y también el cierre del anillo para formar el compuesto (10), tal como aprecian los expertos habituales en la técnica.

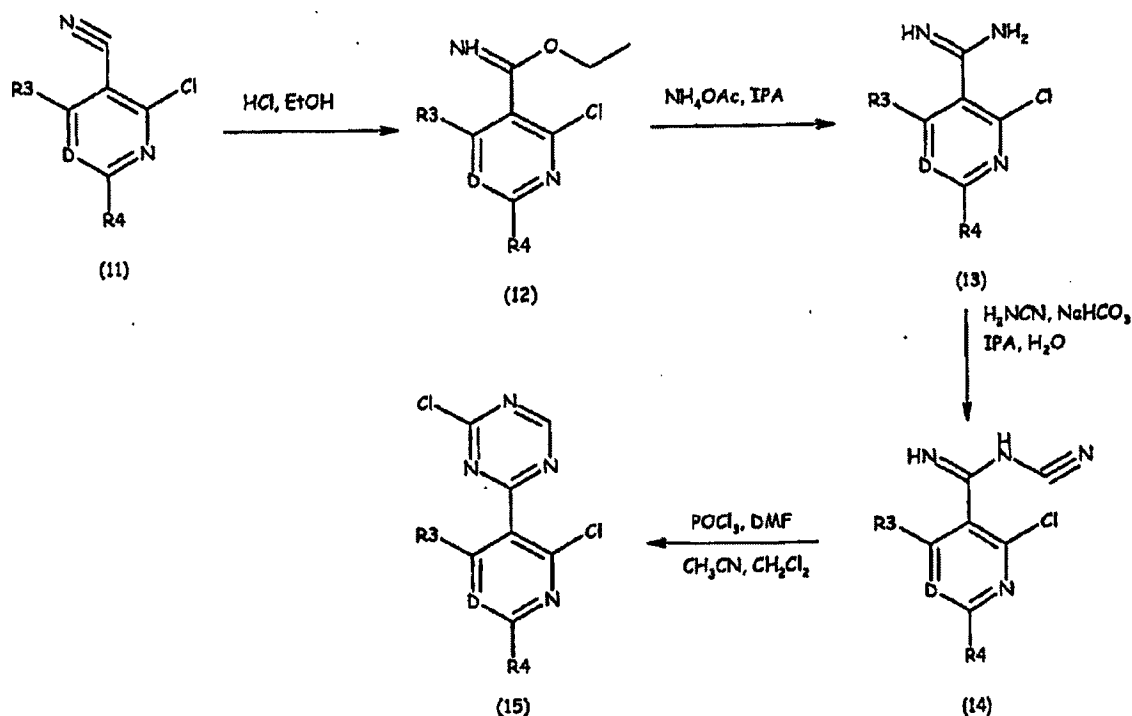
10 Alternativamente, el compuesto (9c) puede tratarse con guanidina.HCl en presencia de NaOH en isopropanol para proporcionar el anillo D de 3-amino-pirimidina D correspondiente (no mostrado, en el que R¹ es NH₂). La posición de R¹ de este producto intermedio puede modificarse usando métodos de alquilación reductora con los aldehídos, métodos de acilación, y otros grupos correspondientes, mediante métodos que aprecian los expertos habituales en la técnica, para instalar los grupos deseados en esta posición en el anillo D de los compuestos de fórmulas I y II.

15 Alternativamente, la 3-aminopirimidina puede convertirse en 3-fluorpirimidina con el uso de nitrato de t-butilo y HF-piridina, y desplazarse entonces el fluoruro por un grupo R¹ deseado tal como NH₂R, OR y SR. Esta última técnica también puede usarse para convertir amino-triazinas en las fluoro-triazinas correspondientes.

De manera similar, pueden prepararse sistemas de anillos de biarilo C-D de piridil-triazinas usando el método del esquema 4.

20

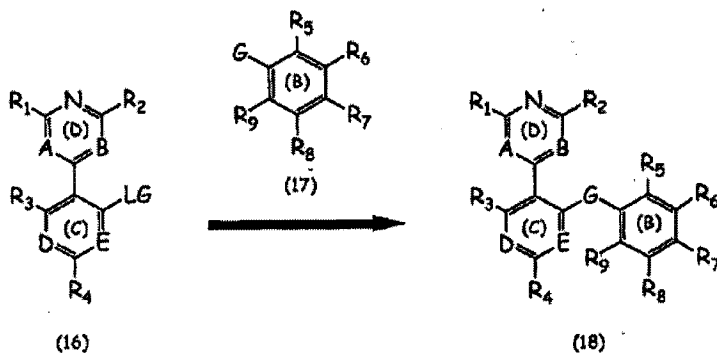
Esquema 4 (Esquema de referencia)



De manera similar al método ilustrado y descrito en el esquema 2, pueden instalarse grupos amino-R¹ deseables en la posición 3 de un anillo D de triazina tratando el compuesto (15) con una amina primaria o secundaria, que tiene la sustitución deseada, con calor en condiciones menos rigurosas que las requeridas para desplazar el cloruro de piridilo del compuesto (15).

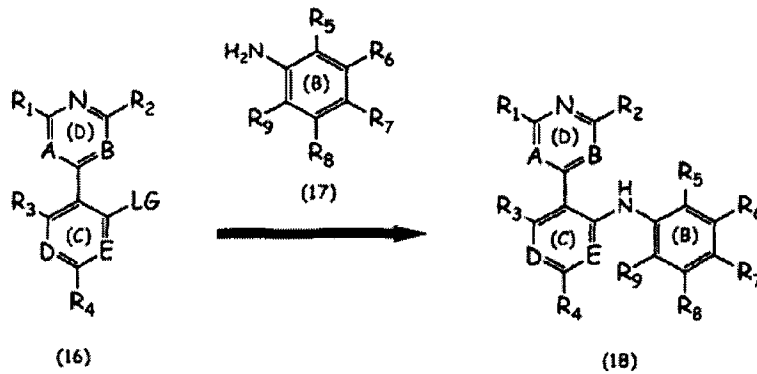
La parte de anillo C-D de los compuestos de fórmulas I - II puede unirse al anillo B del compuesto (17 - véase el esquema 5 a continuación) mediante varios métodos convencionales conocidos en la técnica, tal como se da a conocer en March. Se ilustran métodos adecuados en los esquemas 5 y 6 a continuación.

Esquema 5



Tal como se muestra en el esquema 5, el compuesto (18) que comprende biaril éteres y tioles (en los que G = O y S, respectivamente) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (16) (en el que LG es un grupo saliente, tal como un haluro) con un compuesto de fenilo nucleófilo (17) en el que G es un nucleófilo adecuado, tal como un nucleófilo con NHR o NH₂ (esquema 6), OH, SH o carbono, suficiente para desplazar el cloruro del anillo C del compuesto (16). Por ejemplo, fenoles (G = O) y tioles (G = S) pueden acoplarse con cloruros de arilo activados para formar los biaril éteres y tioles (compuesto 18) usando bases débiles tales como TEA, o bases inorgánicas tales como Cs₂CO₃, en DMSO a temperaturas elevadas, tales como las que oscilan entre aproximadamente 70°C y aproximadamente 130°C. De manera similar, esta transformación también puede llevarse a cabo en NMP a aproximadamente 200°C en un horno microondas.

Esquema 6



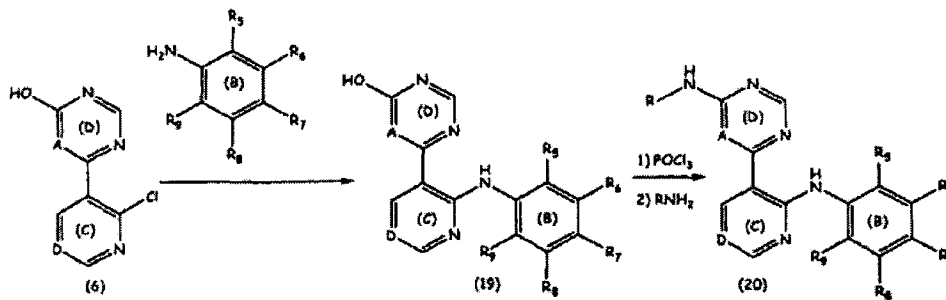
5

Pueden acoplarse anilinas (compuesto 17) con cloruros de arilo activados (compuesto 16) para formar biaril-anilinas (compuesto 18) usando catálisis con Pd o NEt_3 -TFA en condiciones adecuadas, que pueden requerir o no el aporte de calor.

Alternativamente, y con referencia al esquema 2, cuando determinados grupos R^1 y/o R^2 impiden o limitan la capacidad para acoplar el anillo C al anillo B mediante el método de desplazamiento nucleófilo descrito anteriormente, puede efectuarse el acoplamiento de anillos B-C a partir del compuesto intermedio (6) en el esquema 2 tal como sigue en el esquema 7.

10

Esquema 7

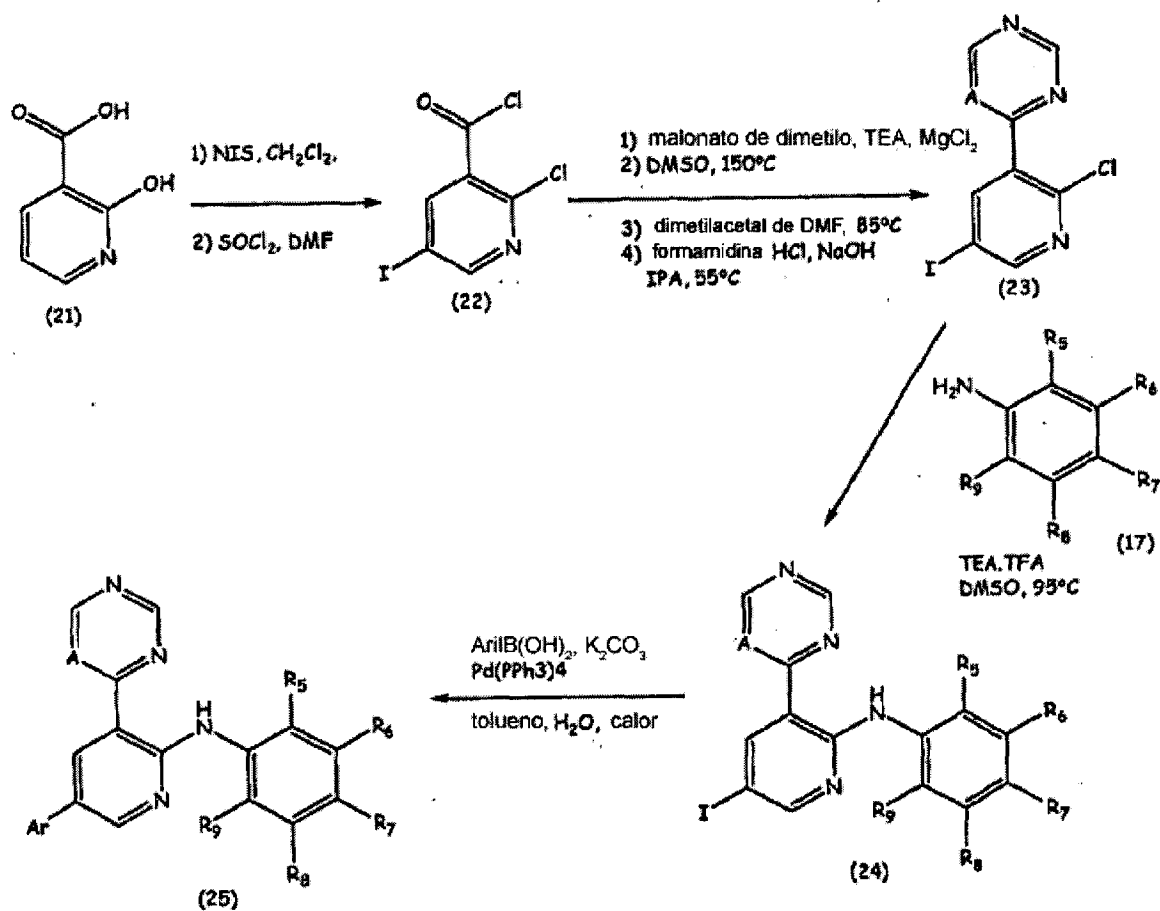


Tal como se muestra, el compuesto (6) puede hacerse reaccionar en primer lugar con la especie nucleófila de anillo B deseada antes de convertir el grupo hidroxilo de pirimidilo en el cloruro correspondiente para el desplazamiento posterior por una amina, u otro grupo deseado R^1 .

15

Pueden prepararse compuestos de la invención (fórmulas I - II) en los que D es CR^{12} mediante el método general mostrado en el esquema 8.

Esquema 8

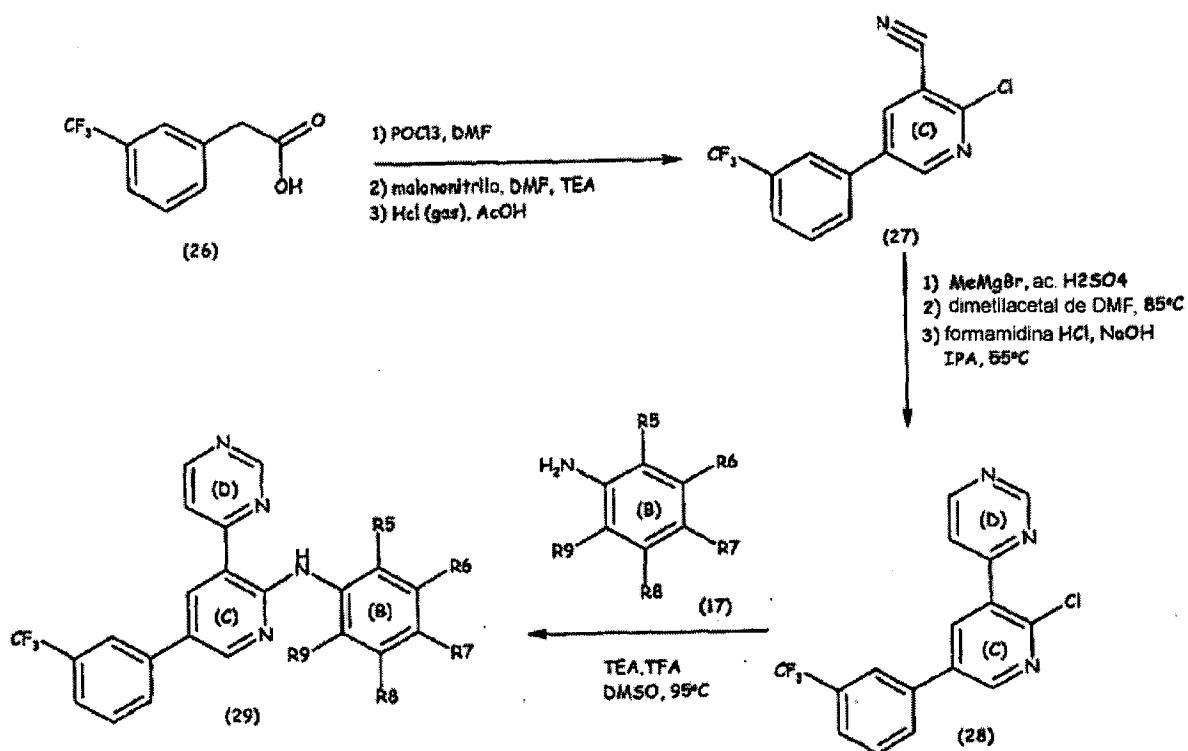


Tal como se muestra, puede yodarse ácido 2-hidroxinicotínico disponible comercialmente y someterse a cloruro de tionilo según el procedimiento dado a conocer en Elworthy *et al.*, J. Med. Chem, 40 (17):2674-2687 (1997).

- 5 La conversión del producto intermedio yodado (compuesto 22) en la pirimidina correspondiente (compuesto 23) avanza tal como se describió anteriormente en el esquema 2. Tras el desplazamiento del cloruro de piridilo (compuesto 23) por una anilina (compuesto 17) para formar el compuesto (24), el acoplamiento mediado por Pd (0) con un boronato de arilo en presencia de base suave, tal como carbonato o bicarbonato de sodio o potasio, en tolueno proporciona el compuesto (25), una aril-piridil-pirimidina. También puede prepararse el compuesto (25)
- 10 usando estannanos o zincatos correspondientes, tal como se conoce en la técnica. Alternativamente, pueden instalarse grupos R¹² deseados sobre el anillo C mediante el yoduro, usando métodos convencionales (no mostrados), tal como aprecian los expertos en la técnica.

- 15 Alternativamente, puede instalarse el grupo arilo deseado en el anillo C (compuesto 20) incluso antes de producir la parte del anillo D-C de los compuestos de fórmulas I - II. Por ejemplo, Church *et al.* describen la síntesis de 5-aril-2-cloropiridinas a partir de ácidos fenilacéticos en J. Org. Chem., 60:3750-3758 (1995). Los métodos generales descritos en Church se muestran en el esquema 9 a continuación.

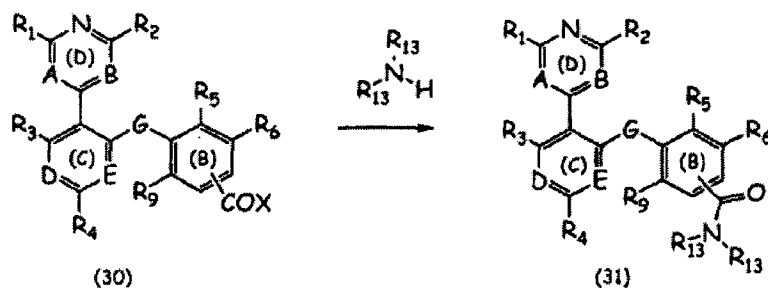
Esquema 9



Después de la formación del producto intermedio de metil cetona (no mostrado) mediante adición de Grignard al compuesto (27), la elaboración de la pirimidina y la adición de anilina a la cloropiridina pueden avanzar tal como se describió anteriormente. El método del esquema 9 también puede usarse para proporcionar grupos R^1 y R^2 deseables en las posiciones 3 ó 5, respectivamente, de un anillo D de pirimidina.

Los restos finales de los compuestos de la invención, definidos en general en las fórmulas I - II, pueden unirse al anillo B de los compuestos intermedios (18), (20), (25) y (29) descritos anteriormente, y los productos intermedios (30) y (32) ilustrados a continuación, mediante los métodos generales descritos en los esquemas 10-13 a continuación.

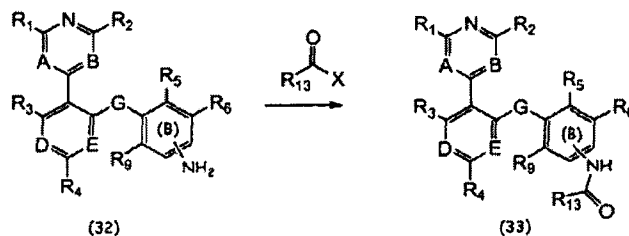
Esquema 10



Tal como se muestra, pueden prepararse amidas según el método ilustrado en el esquema 10. Pueden acoplarse aminas primarias y secundarias sustituidas con un ácido libre de anillo B usando un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como EDC, TBTU, HBTU, HOBT, DCC, HATU y otros conocidos en la técnica, mediante el cloruro de ácido correspondiente u otro haluro de ácido. El haluro de ácido en el compuesto (30) se designa como C(O)-X, en el que X es un haluro adecuado tal como un cloruro o fluoruro. Puede formarse un cloruro de ácido haciendo reaccionar el ácido libre con cloruro de oxalilo, POCl_3 o reactivo similar en un disolvente adecuado. El enlace amida también puede obtenerse usando grupos salientes activados de ácidos convencionales, conocidos. Tales reacciones avanzan bien en general en un(os) disolvente(s) inerte(s), no nucleófilo(s), tal(es) como DMF, DMSO, CH_2Cl_2 y similares, a temperaturas ambientales. La escasa solubilidad del reactivo de acoplamiento y/o los productos intermedios puede requerir en general el uso de disolventes polares. En algunos casos, dependiendo del sustrato particular o los productos intermedios (30) y/o el material de partida de amina, puede ser necesario calor para

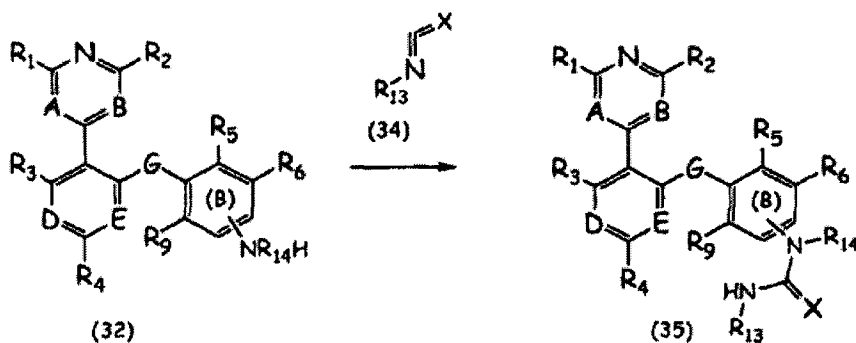
realizar la transformación y/o un mayor rendimiento. Aunque el esquema 10 ilustra el compuesto (31) que tiene la amida correspondiente en R^7 o R^8 , la invención no está limitada así y tal método es aplicable al anillo B que tiene un ácido libre en cualquiera de las posiciones R^5 , R^6 , R^7 , R^8 o R^9 , respectivamente. Además, aunque el esquema 10 ilustra una amina sustituida NHR^{13} , se contemplan otras sustituciones de amina en el presente documento, tal como aminas sustituidas $NHR^{13}R^{14}$ son también adecuadas.

Esquema 11



Tal como se muestra, pueden prepararse amidas inversas según el método ilustrado en el esquema 11. Pueden acoplarse ácidos carboxílicos libres sustituidos con la amina del compuesto (32) utilizando reactivos y métodos de acoplamiento comunes, tales como los descritos en el esquema 10, para formar la amida correspondiente. Puede usarse calor cuando sea necesario. Como en el esquema 10, el esquema 11 no se limita a compuestos en los que la amida corresponde a las posiciones R^7 o R^8 en las fórmulas I - III. Tal método es también aplicable al anillo B que tiene una amina libre en cualquiera de las posiciones R^5 , R^6 , R^7 , R^8 o R^9 , respectivamente, y al ácido carboxílico que tiene grupos distintos de R^{13} , tales como ácidos sustituidos en R^{14} , R^{15} y R^{16} , son también adecuados.

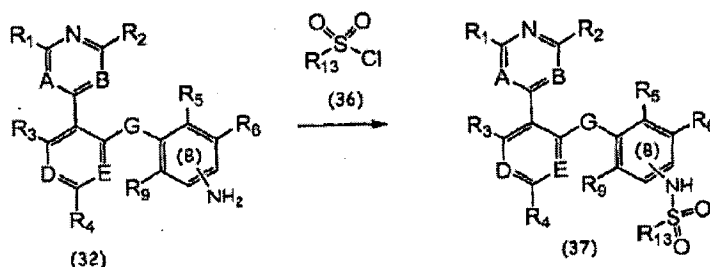
Esquema 12



Tal como se muestra, pueden prepararse ureas y tioureas (compuesto 34 en el que $X = O$ y S , respectivamente) según el método ilustrado en el esquema 12. Se acoplan los isocianatos e isotiocianatos deseados con la amina (32) para formar las ureas o tioureas deseadas (35).

La reacción de acoplamiento avanza en general en un disolvente anhidro, no nucleófilo, inerte, tal como DMF, $CHCl_3$, CH_2Cl_2 , tolueno y similares, en condiciones suaves, tales como a temperatura ambiente. Además, la amina del compuesto (32) puede estar presente en cualquiera de las posiciones de grupo R correspondientes a las de las fórmulas I - II para el anillo B, y no sólo correspondientes a R^7 y R^8 tal como se muestra. Además, el método no se limita a R^{13} , sino que también abarca grupos cubiertos por R^{14} , R^{15} y R^{16} , tal como se describió anteriormente.

Esquema 13



Tal como se muestra, pueden prepararse sulfonamidas (37) según el método ilustrado en el esquema 13. Se

5 acoplan anilinas (32) con cloruros de sulfonilo sustituidos (36) en presencia de una base débil, tal como una amina terciaria o piridina, en disolventes anhidros, no nucleófilos, inertes, tales como DMF, CHCl_3 , CH_2Cl_2 , tolueno y similares, en condiciones suaves, tales como a temperatura ambiente, para formar la sulfonamida deseada (37). En algunos casos, dependiendo de los productos intermedios particulares (32) y/o (36), su concentración en el medio disolvente y la reactividad independiente, puede ser necesario calor para realizar la transformación y/o un mayor rendimiento.

10 Además, los métodos descritos en los esquemas 10-13 también son aplicables a anillos B de piridilo (no mostrados). Los ejemplos específicos descritos en el presente documento ilustran además acoplamientos de amida, urea, carbamato, carbonato, y similares entre anillos A deseados y anillos B deseados, o restos de anillos B-C o B-C-D deseados.

15 Además, tal como se describe en los esquemas 10-12, las sustituciones de los compuestos (36) y (37) no se limitan a R^{13} tal como se muestra, y abarcan otros grupos también, tales como grupos R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{18} . Las diversas sustituciones de R^{13} en los esquemas 10-13 y las sustituciones de grupos R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{18} en compuestos de fórmulas I - II pueden prepararse mediante los métodos de síntesis orgánica generales descritos en March Advanced Organic Chemistry y mediante métodos publicados en la bibliografía química, tal como aprecian los expertos habituales en la técnica. Además, la síntesis de diversas sustituciones de grupos R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{18} se describen en la síntesis de los compuestos de fórmulas I - II a modo de ejemplo.

Para aumentar la comprensión de la invención descrita en el presente documento, se exponen los siguientes ejemplos.

20 Métodos analíticos:

A menos que se indique lo contrario, todos los análisis de HPLC se realizaron en un sistema de Agilent modelo 1100 con una columna de fase inversa Zorbax SB-C₈ (5 μ) de Agilent Technologies (4,6 x 150 mm; pieza n.º 883975-906) que se usó a 30°C con una velocidad de flujo de aproximadamente 1,50 ml/min. La fase móvil usó disolvente A (H₂O/el 0,1% de TFA) y disolvente B (AcCN/el 0,1% de TFA) con un gradiente de 11 min de desde el 5% hasta el 100% de AcCN. El gradiente estuvo seguido por un regreso de 2 min. al 5% de AcCN y un reequilibrado (lavado) de aproximadamente 2,5 minutos.

Método de CL-EM:

30 Se hicieron pasar muestras en un sistema de CL-DSM de Agilent modelo 1100 con una columna de fase inversa XDB-C₈ (3,5 μ) de Agilent Technologies (4,6 x 75 mm) a 30°C. La velocidad de flujo fue constante y osciló entre aproximadamente 0,75 ml/min y aproximadamente 1,0 ml/min.

La fase móvil usó una mezcla de disolvente A (H₂O/el 0,1% de HOAc) y disolvente B (AcCN/el 0,1% de HOAc) con un periodo de tiempo de 9 min para un gradiente de desde el 10% hasta el 90% de disolvente B. El gradiente estuvo seguido por un periodo de 0,5 min para regresar al 10% de disolvente B y un reequilibrado (lavado) de 2,5 min al 10% de disolvente B de la columna.

35 Método de HPLC preparativa:

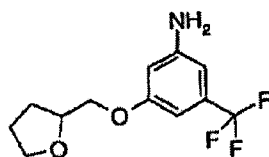
Cuando se indique, se purificaron los compuestos de interés mediante HPLC de fase inversa usando una estación de trabajo Gilson con una columna de 20 x 50 mm a 20 ml/min. La fase móvil usó una mezcla de disolvente A (H₂O/el 0,1% de TFA) y disolvente B (AcCN/el 0,1% de TFA) con un gradiente de 10 min de desde el 5% hasta el 100% de disolvente B. El gradiente estuvo seguido por un regreso de 2 min al 5% de AcCN.

40 Espectro RMN de protón:

A menos que se indique lo contrario, todos los espectros ¹H-RMN se realizaron con un instrumento Varian serie Mercury 300 MHz o con un instrumento Bruker 400 MHz. Cuando se caracterice de este modo, todos los protones observados se notifican como partes por millón (ppm) campo abajo de tetrametilsilano (TMS) u otra referencia interna en el disolvente apropiado indicado.

45 Los siguientes ejemplos representan métodos a modo de ejemplo de síntesis o preparación de partes o restos estructurales deseados de los compuestos de fórmulas I - II, incluyendo anillos A, anillos B, anillos A-B, anillos C-D, anillos B-C-D a modo de ejemplo y fragmentos de los mismos. Debe apreciarse que estos métodos son meramente ejemplos representativos y también pueden utilizarse otros métodos alternativos convencionales, conocidos o desarrollados. Estos restos estructurales ayudarán a entender cómo se prepararon los muchos ejemplos de compuestos completos de fórmulas I - II descritos a continuación en el presente documento.

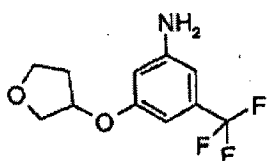
Ejemplo 1



Síntesis de 3-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenilamina

Se sintetizó el compuesto del título según un procedimiento descrito en la pub. de solicitud de pat. estadounidense 2003203922 A1.

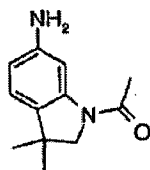
5 Ejemplo 2



Síntesis de 3-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-5-trifluorometil-fenilamina

Se sintetizó el compuesto del título según un procedimiento descrito en la pub. de solicitud de pat. estadounidense 2003203922 A1.

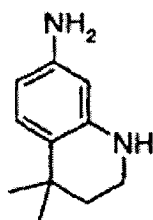
10 Ejemplo 3



Síntesis de 1-(6-amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona

Se sintetizó el compuesto del título según un procedimiento descrito en la solicitud de pat. PCT WO 2002066470 A1.

Ejemplo 4

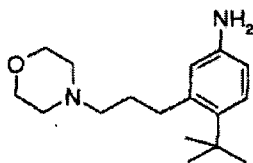


15

Síntesis de 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilamina

Se sintetizó el compuesto del título según un procedimiento descrito en la solicitud de pat. estadounidense. 2003134836 A1.

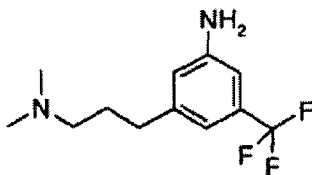
Ejemplo 5



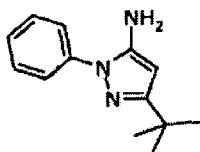
20

Síntesis de 4-terc-butil-3-(3-morfolin-4-il-propil)-fenilamina

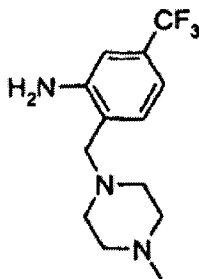
Se sintetizó el compuesto del título según un procedimiento descrito en la solicitud de pat. PCT WO 2002066470 A1.

Ejemplo 6Síntesis de 3-(3-dimetilamino-propil)-5-trifluorometil-fenilamina

Se sintetizó el compuesto del título según un procedimiento descrito en la solicitud de pat. PCT WO 2002055501 A2.

5 Ejemplo 7Síntesis de 5-terc-butil-2-fenil-2H-pirazol-3-ilamina

Se preparó el compuesto del título mediante un procedimiento descrito en J. Regan *et. al.*, J. Med. Chem. 2002, 45, 2994-3008.

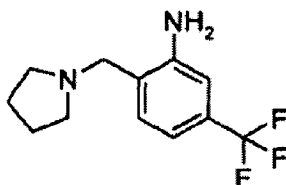
10 Ejemplo 8Síntesis de 2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-5-trifluorometil-fenilaminaEtapas 1. Preparación de 1-metil-4-(2-nitro-4-trifluorometil-bencil)-piperazina

15 A 1-clorometil-2-nitro-4-trifluorometil-benceno (1,5 g, 6,2 mmol), N-metilpiperazina (0,83 ml, 7,5 mmol) y THF (31 ml) se le añadió NaHCO_3 (1,43 g, 17,1 mmol). Se calentó la mezcla durante la noche a 75°C en un tubo sellado. Se filtró la reacción enfriada, se concentró, se diluyó con CH_2Cl_2 , y se extrajo con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró produciendo 1-metil-4-(2-nitro-4-trifluorometil-bencil)-piperazina.

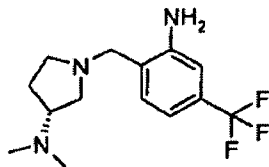
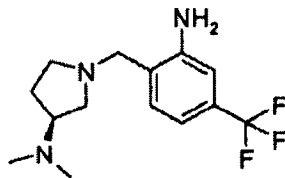
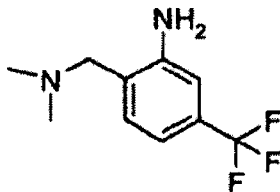
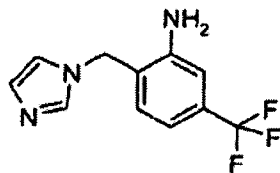
Etapas 2. Preparación de 2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-5-trifluorometil-fenilamina

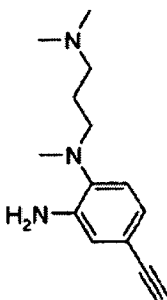
20 A 1-metil-4-(2-nitro-4-trifluorometil-bencil)-piperazina (543 mg, 1,8 mmol) en MeOH (18 ml) se le añadió Pd/C al 10% (95 mg, 0,09 mmol). Se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a TA durante 2 h. Se filtró la mezcla resultante a través de una capa de Celite y se concentró produciendo 2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-5-trifluorometil-fenilamina. EM $m/z = 274$ $[M+1]^+$. Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3$: 273,30.

Se sintetizaron los siguientes ejemplos 9-13 de manera análoga a la descrita en el ejemplo 8:

Ejemplo 9

25

2-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)bencenaminaEM m/z= 245 [M+1]⁺. Calc. para C₁₂H₁₅F₃N₂: 244,26.Ejemplo 105 (R)-1-(2-amino-4-(trifluorometil)bencil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-aminaEM m/z= 288 [M+1]⁺. Calc. para C₁₄H₂₀F₃N₃: 287,33.Ejemplo 11(S)-1-(2-amino-4-(trifluorometil)bencil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina10 EM m/z= 288 [M+1]⁺. Calc. para C₁₄H₂₀F₃N₃: 287,33.Ejemplo 122-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)bencenaminaEM m/z= 219 [M+1]⁺. Calc. para C₁₀H₁₃F₃N₂: 218,22.15 Ejemplo 132-((1H-imidazol-1-il)metil)-5-(trifluorometil)bencenaminaEM m/z= 242 [M+1]⁺. Calc. para C₁₁H₁₀F₃N₃: 241,22.Ejemplo 14



Síntesis de N¹-(3-dimetilamino-propil)-4-etinil-N¹-metil-benceno-1,2-diamina

Etapa 1. Preparación de N-(4-etinil-2-nitro-fenil)-N,N',N'-trimetil-propano-1,3-diamina

5 A N-(4-bromo-2-nitro-fenil)-N,N',N'-trimetil-propano-1,3-diamina (940 mg, 2,97 mmol), Pd(PhCN)₂Cl₂ (34 mg, 0,09 mmol), CuI (11 mg, 0,06 mmol) y dioxano (4 ml) se le añadió P(tBu)₃·HBF₄ (53 mg, 0,18 mmol), iPr₂NH (0,50 ml, 3,6 mmol) y (trimetilsilil)acetileno (0,49 ml, 3,6 mmol). Se agitó la mezcla durante 3,5 h a TA, se diluyó con MeOH y se agitó a TA con K₂CO₃ acuoso saturado en exceso durante 2 h.

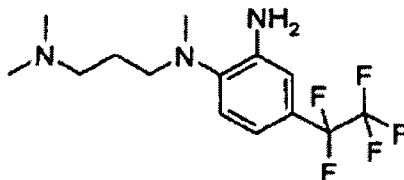
Se filtró la mezcla a través de una capa de carbón activado y se concentró produciendo N-(4-etinil-2-nitro-fenil)-N,N',N'-trimetil-propano-1,3-diamina.

10 EM m/z= 262 [M+1]⁺. Calc. para C₁₄H₁₉N₃O₂: 261,33.

Etapa 2. Preparación de N¹-(3-dimetilamino-propil)-4-etinil-N¹-metil-benceno-1,2-diamina

15 A N-(4-etinil-2-nitro-fenil)-N,N',N'-trimetil-propano-1,3-diamina (730 mg, 2,79 mmol), EtOH (40 ml) y THF (13 ml) se le añadió HCl concentrado (1,0 ml) y metal de hierro (10,6 g, 191 mmol). Se conectó un condensador de reflujo y se calentó la mezcla durante la noche a 90°C. Se filtró la mezcla enfriada a través de una capa de Celite, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90:10:1) produciendo N¹-(3-dimetilamino-propil)-4-etinil-N¹-metil-benceno-1,2-diamina. EM m/z= 232 [M+1]⁺. Calc. para C₁₄H₂₁N₃: 231,34.

Ejemplo 15



Síntesis de N¹-(3-dimetilamino-propil)-N¹-metil-4-pentafluoroetilbenceno-1,2-diamina

Etapa 1. Preparación de N-(4-bromo-2-nitro-fenil)-N,N',N'-trimetil-propano-1,3-diamina

20 A un matraz de fondo redondo a 0°C se le añadió 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (10 g, 45,46 mmol) y N,N,N'-trimetil-propano-1,3-diamina (6,99 ml, 47,7 mmol). Se permitió que se calentase la reacción hasta TA y se agitó durante 16 h. Se extrajo la reacción en EtOAc, se lavó una vez con NaHCO₃ acuoso saturado, dos veces con agua, y entonces se secó sobre Mg₂SO₄. Se filtró la fase orgánica y se concentró produciendo el compuesto del título como un sólido de color naranja brillante. EM (M+H)⁺ = 316, 318; calc. 316,19 para C₁₂H₁₈BrN₃O₂.

Etapa 2. Preparación de N,N,N'-trimetil-N¹-(2-nitro-4-pentafluoroetil-fenil)-propano-1,3-diamina

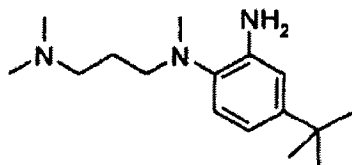
30 A un recipiente de presión se le añadió N-(4-bromo-2-nitro-fenil)-N,N',N'-trimetil-propano-1,3-diamina (etapa 1, 5,0 g, 15,8 mmol), polvo de cobre (10,0 g, 158 mmol) y 20 ml de DMSO. Se burbujeó yoduro de pentafluoroetil (7,8 g, 31,6 mmol) y se selló el recipiente. Entonces se calentó la mezcla hasta 120°C y se agitó de manera vigorosa durante 22 h. Se enfrió la reacción hasta 0°C y se filtró a través de un embudo Büchner, enjuagando con EtOAc. Entonces se lavó el filtrado una vez con NaHCO₃ acuoso saturado, dos veces con agua, una vez con salmuera, y entonces se secó sobre Mg₂SO₄. Entonces se purificó la mezcla en bruto mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de MeOH al 10%/CH₂Cl₂ produciendo el compuesto del título como un aceite marrón. EM (M+H)⁺ = 356; calc. 355,30 para C₁₄H₁₈F₅N₃O₂.

Etapa 3. Preparación de N¹-(3-dimetilamino-propil)-N¹-metil-4-pentafluoroetilbenceno-1,2-diamina

35 Se disolvió N,N,N'-trimetil-N¹-(2-nitro-4-pentafluoroetil-fenil)-propano-1,3-diamina (etapa 2, 800 mg, 2,25 mmol) en

5 15 ml de MeOH. Se le añadió paladio (120 mg, 0,307 mmol, al 10% p/p sobre carbono), se insertó un globo que contenía hidrógeno, y se agitó la reacción a TA durante 18 h. Entonces se filtró la disolución a través de una capa de Celite y se concentró, produciendo un aceite marrón viscoso. Se purificó la mezcla en bruto usando cromatografía de fase inversa dando el compuesto del título como un aceite de color marrón rojizo. EM (M+H)⁺ = 326; calc. 325,32 para C₁₄H₂₀F₅N₃.

Ejemplo 16



Síntesis de 4-terc-butil-N¹-(3-dimetilamino-propil)-N¹-metil-benceno-1,2-diamina

Etapa 1. Preparación de N-(4-terc-butil-fenil)-N,N',N'-trimetil-propano-1,3-diamina

10 A un tubo sellado se le añadió Pd(OAc)₂ (105 mg, 0,469 mmol), NaO^tBu (1,35 g, 14,07 mmol), 1-bromo-4-terc-butilbenceno (2,0 g, 9,38 mmol), N,N,N'-trimetil-propano-1,3-diamina (1,65 ml, 11,26 mmol), P^t(BuNCH₂CH₂)₃N (133 μl, 0,375 mmol) y 5 ml de tolueno. Se calentó la disolución hasta 80°C durante 1 h, se enfrió hasta TA, se filtró a través de una capa de gel de sílice (enjuagando con MeOH al 10%/CH₂Cl₂) y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título (2,0 g, 86%) como un aceite de color marrón oscuro. EM (M+H)⁺ = 249; calc. 248,41 para C₁₆H₂₈N₂.

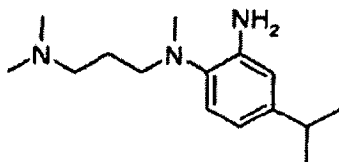
Etapa 2. Preparación de N-(4-terc-butil-2-nitro-fenil)-N,N',N'-trimetil-propano-1,3-diamina

20 Se disolvió tetrafluoroborato de nitronio (2,14 g, 16,10 mmol) en 40 ml de acetonitrilo, se enfrió hasta 0°C y se agitó durante 15 min. Se añadió una disolución de N-(4-terc-butil-fenil)-N,N',N'-trimetil-propano-1,3-diamina (etapa 1, 2,0 g, 8,05 mmol) en 40 ml de acetonitrilo gota a gota a lo largo de 10 min. Se agitó la disolución durante 30 min a 0°C, se calentó hasta TA, y se agitó unas 16 h adicionales. Se extrajo la reacción en EtOAc, se lavó dos veces con agua, una vez con salmuera, se secó sobre Mg₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío produciendo una mezcla en bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de MeOH al 10%/CH₂Cl₂ dando el compuesto del título como un aceite marrón. Se determinó que el regioisómero correcto era el único producto mediante análisis de H-RMN. EM (M+H)⁺ = 294; calc. 293,40 para C₁₆H₂₇N₃O₂.

Etapa 3. Preparación de 4-terc-butil-N¹-(3-dimetilamino-propil)-N¹-metil-benceno-1,2-diamina

25 Se disolvió N-(4-terc-butil-2-nitro-fenil)-N,N',N'-trimetil-propano-1,3-diamina (etapa 2, 200 mg, 0,682 mmol) en 7 ml de MeOH. Se le añadió paladio (66 mg, 0,062 mmol, al 10% p/p sobre carbono), se insertó un globo que contenía hidrógeno, y se agitó la reacción a TA durante 18 h. Entonces se filtró la disolución a través de una capa de Celite y se concentró, produciendo el compuesto del título como un sólido de color marrón oscuro. EM (M+H)⁺ = 264; calc. 263,42 para C₁₆H₂₉N₃.

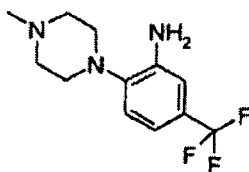
Ejemplo 17



N1-(3-(dimetilamino)propil)-4-isopropil-N1-metilbenceno-1,2-diamina

35 Se sintetizó el ejemplo 17 de manera análoga al método descrito en el ejemplo 16. EM (M+H)⁺ = 250; calc. 249,40 para C₁₅H₂₇N₃.

Ejemplo 18



Síntesis de 2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina

Etapa 1. Preparación de 1-metil-4-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina

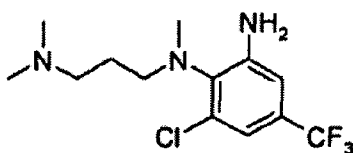
5 Se preparó el ejemplo 18 de acuerdo con un procedimiento descrito en Collins, *et. al.*, Tetrahedron, 48, N.º 37, págs. 7887-7898, 1992. A una disolución de 1-fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-benceno (1,0 g, 4,78 mmol) en THF seco (24 ml) se le añadió 1-metil-piperazina (0,64 ml, 5,74 mmol). La disolución se volvió de color amarillo brillante. Se le añadió NaHCO₃ (1,1 g, 13 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente y se monitorizó mediante CL-EM. Se filtró la reacción y se concentró antes de llevarse a CH₂Cl₂ y H₂O. Se separó la fase orgánica, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró proporcionando el compuesto del título como un aceite de color marrón anaranjado.

10 Etapa 2. Preparación de 2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina

A 1-metil-4-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (1,46 g, 5,05 mmol) en MeOH seco (50 ml) se le añadió Pd/C (al 10%, 535 mg). Se burbujeó gas H₂ a través de la disolución a temperatura ambiente durante la noche con agitación vigorosa. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite proporcionando, después de concentración, el producto deseado como un sólido blanco. EM (M+H)⁺ = 260; calc. 259,28 para C₁₂H₁₈F₃N₃.

15 Se sintetizaron los siguientes ejemplos 19-24 de manera análoga a la descrita en el ejemplo 18.

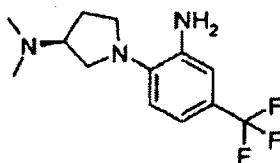
Ejemplo 19



6-cloro-N¹-(3-(dimetilamino)propil)-N¹-metil-4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina

EM m/z = 310 [M+H]⁺. Calc. para C₁₃H₁₉ClF₃N₃: 309,8.

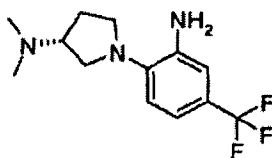
20 Ejemplo 20



(S)-1-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina

EM m/z = 274 [M+H]⁺. Calc. para C₁₃H₁₈F₃N₃: 273,30.

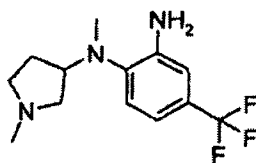
Ejemplo 21



(R)-1-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina

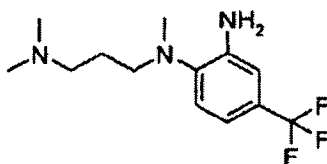
EM m/z = 274 [M+H]⁺. Calc. para C₁₃H₁₈F₃N₃: 273,30.

25

Ejemplo 22

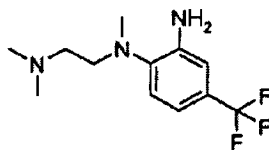
N1-metil-N1-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina

EM m/z= 274 [M+H]⁺. Calc. para C₁₃H₁₈F₃N₃: 273,30.

5 Ejemplo 23

N1-(3-(dimetilamino)propil)-N1-metil-4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina

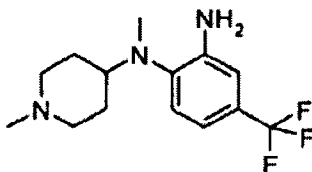
EM m/z= 276 [M+H]⁺. Calc. para C₁₃H₂₀F₃N₃: 275,32.

Ejemplo 24

10

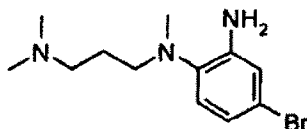
N1-(2-(dimetilamino)etil)-N1-metil-4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina

EM m/z= 262 [M+H]⁺. Calc. para C₁₂H₁₈F₃N₃: 261,29.

Ejemplo 25

15 N1-metil-N1-(1-metilpiperidin-4-il)-4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina

EM m/z= 288 [M+H]⁺. Calc. para C₁₄H₂₀F₃N₃: 287,33.

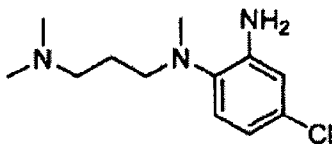
Ejemplo 26

Síntesis de 4-bromo-N1-(3-(dimetilamino)propil)-N1-metilbenceno-1,2-diamina

20 A N-(4-bromo-2-nitro-fenil)-N,N',N'-trimetil-propano-1,3-diamina (ejemplo 619, etapa 1) (0,54 g, 1,7 mmol) en 20 ml de EtOH se le añadió SnCl₂ (0,51 g, 2,67 mmol). Se selló la mezcla y se calentó hasta 80°C durante 12 h. Se le añadió una cantidad adicional de SnCl₂ (0,51 g, 2,67 mmol) y se continuó calentando durante 12 h. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiental, y se vertió en una mezcla de EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se filtró la mezcla a través de Celite, y se retiró la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa dos veces con

EtOAc, y se secaron las fases orgánicas combinadas con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron dando un aceite turbio. Se filtró este material a través de gel de sílice con diclorometano/MeOH/ NH_4OH conc. 90/10/1 y se concentró a vacío dando el compuesto del título como un aceite rojo. EM (ES+): 285,9 (M+H)⁺. Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{BrN}_3$: 286,21.

Ejemplo 27



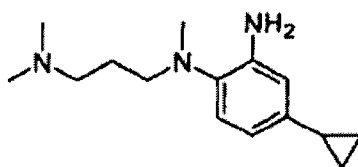
5

4-cloro-N1-(3-(dimetilamino)propil)-N1-metilbenceno-1,2-diamina

Se sintetizó el ejemplo 27 de manera análoga a la descrita en el ejemplo 26.

EM m/z = 242 [M+H]⁺. Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{ClN}_3$: 241,77.

Ejemplo 28



10

Síntesis de 4-ciclopropil-N1-(3-(dimetilamino)propil)-N1-metilbenceno-1,2-diamina

Etapas 1. Preparación de N-(4-bromo-2-nitro-fenil)-N,N',N'-trimetil-propano-1,3-diamina

15

A un matraz de fondo redondo a 0°C se le añadió 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (10 g, 45 mmol) y N,N,N'-trimetil-propano-1,3-diamina (6,99 ml, 47,7 mmol). Se permitió que se calentase la reacción hasta TA y se agitó durante 16 h. Se extrajo la reacción en EtOAc, se lavó una vez con NaHCO_3 acuoso saturado, dos veces con agua, y entonces se secó sobre Mg_2SO_4 . Se filtró la fase orgánica y se concentró produciendo el compuesto del título como un sólido de color naranja brillante. EM (M+H)⁺ = 316, 318; calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2$ = 316,19.

Etapas 2. Preparación de 4-ciclopropil-N-(3-(dimetilamino)propil)-N-metil-2-nitrobenzenamina

20

A un recipiente de presión se le añadió 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (900 mg, 5,36 mmol), fosfato de potasio (3,0 g, 14 mmol) y 0,82 ml de agua. Después de agitar a TA durante 15 minutos, N-(4-bromo-2-nitro-fenil)-N,N',N'-trimetil-propano-1,3-diamina (etapa 1, 1,30 g, 4,12 mmol), se añadieron acetato de paladio (92 mg, 0,412 mmol), triciclohexilfosfina (231 mg 0,824 mmol) y 21 ml de tolueno. Se selló la reacción y se agitó a 80°C durante 19 h. Entonces se enfrió la reacción hasta TA, se extinguió con EtOAc y se extrajo en agua, se lavó una vez con salmuera, y entonces se secó sobre Mg_2SO_4 . Entonces se purificó la mezcla en bruto mediante cromatografía de fase inversa produciendo el compuesto del título como un aceite de color marrón rojizo oscuro. EM (M+H)⁺ = 278; calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ = 277,36.

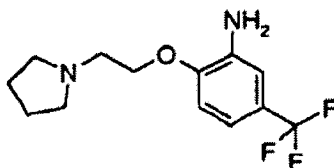
25

Etapas 3. Preparación de 4-ciclopropil-N1-(3-(dimetilamino)propil)-N1-metilbenceno-1,2-diamina

30

Se disolvió 4-ciclopropil-N-(3-(dimetilamino)propil)-N-metil-2-nitrobenzenamina (etapa 2, 600 mg, 2,16 mmol) en 22 ml de MeOH. Se le añadió paladio (115 mg, 0,108 mmol, al 10% p/p sobre carbono), se insertó un globo que contenía hidrógeno, y se agitó la reacción a TA durante 18 h. Entonces se filtró la disolución a través de una capa de Celite y se concentró, produciendo el compuesto del título como un aceite de color marrón rojizo viscoso. EM (M+H)⁺ = 248; calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3$ = 247,38.

Ejemplo 29



35

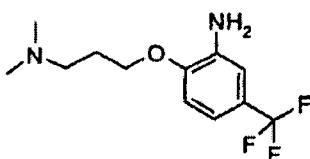
Síntesis de 2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-5-trifluorometil-fenilamina

Etapa 1. Preparación de 1-[2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidina

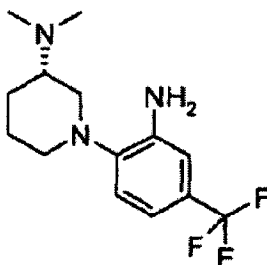
5 A una suspensión de NaH (al 60%, 248 mg, 6,21 mmol) en THF seco se le añadió 2-pirrolidin-1-il-etanol (0,68 ml, 5,74 mmol). Se observó burbujeo. Se agitó la reacción durante 5 minutos, tiempo en el cual se le añadió 1-fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-benceno (0,67 ml, 4,79 mmol). La disolución se volvió de color rojo, y CL-EM indicó que se completó la reacción. Se extinguió la reacción mediante la adición de H₂O, y se extrajo la mezcla con EtOAc, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró proporcionando el compuesto del título como un aceite naranja.

Etapa 2. Preparación de 2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-5-trifluorometil-fenilamina

10 A una disolución de 1-[2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidina (1,70 g, 5,59 mmol) en MeOH seco (56 ml) se le añadió Pd/C (al 10%, 350 mg). Se burbujeó gas H₂ a través de la disolución, que entonces se agitó de manera vigorosa bajo una atmósfera de H₂. Después de completarse la reacción mediante CL-EM, se filtró la mezcla a través de Celite y se concentró proporcionando el producto deseado como un aceite amarillo/naranja. EM (M+H)⁺ = 275; calc. 274,29 para C₁₃H₁₇F₃N₂O.

Ejemplo 3015 N,N-dimetil-3-(2-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenoxi)propan-1-amina

Se sintetizó el ejemplo 30 de manera análoga a la descrita en el ejemplo 29. EM (m/z): 263 (M+H)⁺. Calc. para C₁₂H₁₇F₃N₂O₃: 262,27.

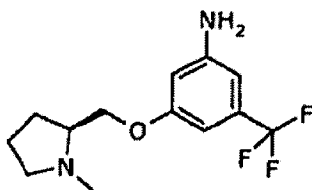
Ejemplo 3120 Síntesis de (S)-1-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)-N,N-dimetilpiperidin-3-aminaEtapa 1. (S)-N,N-dimetil-1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-amina

25 A una disolución de color amarillo claro de (S)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,52 g, 2,6 mmol) en 25 ml de MeOH se le añadió cianoborohidruro de sodio (0,33 g, 5,2 mmol), AcOH (0,74 ml, 13 mmol) y formaldehído (disolución al 37% en peso en agua, 1,0 ml). Después de agitar durante aproximadamente 12 h, se extinguió la reacción mediante la adición de 5 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se eliminaron los disolventes orgánicos volátiles a vacío, y se le añadió agua y EtOAc. Se retiró la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron dando un aceite amarillo. Se trató el material resultante con 4 ml de HCl 4 N en dioxano a 0°C. Después de 2 h, se concentró la disolución a vacío dando un sólido de color amarillo claro. Se trató este sólido con 1-fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-benceno (0,37 ml, 2,6 mmol), bicarbonato de sodio (1,0 g, 13 mmol) y 5 ml de THF seco. Se calentó la mezcla hasta 75°C con un condensador de reflujo refrigerado con agua durante 12 h. Se permitió que se enfriase la mezcla hasta la temperatura ambiental, se filtró a través de un embudo filtrante con placa porosa, y se concentró dando el producto deseado como un aceite naranja. EM (m/z): 318,0 (M+H)⁺. Calc. para C₁₄H₁₈F₃N₃O₂: 317,31.

Etapa 2. (S)-1-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)-N,N-dimetilpiperidin-3-amina

35 Se redujo (S)-N,N-dimetil-1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-amina (0,82 g, 2,6 mmol) con Pd/C (al 10%, 0,27 g) en 10 ml metanol. Después de aproximadamente 12 h, se purgó la reacción con nitrógeno y se filtró a través de una capa de Celite, enjuagando con metanol. La eliminación del disolvente a vacío dio el compuesto del título como un aceite rojo anaranjado. EM (m/z): 288,2 (M+H)⁺. Calc. para C₁₄H₂₀F₃N₃: 287,32.

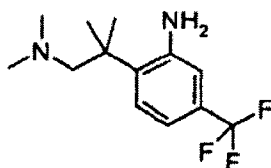
Ejemplo 32



Síntesis de (S)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)bencenamina

Se sintetizó el compuesto del título mediante un método similar al descrito en el documento WO 2002066470 A1.

Ejemplo 33



Síntesis de 2-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-5-trifluorometil-fenilamina

Etapa 1. Preparación de 2-metil-2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-propionitrilo

Se sintetizó el compuesto del título según un método descrito en Prasad, G., J. Org. Chem. 1991,56, 7188-7190. A una disolución de color marrón amarillento de (2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-acetoneitrilo (2,5 g, 11 mmol), 18-corona-6 (0,72 g, 2,7 mmol) y yoduro de metilo (1,5 ml, 24 mmol) en THF seco bajo nitrógeno a -78°C se le añadió terc-butóxido de potasio (2,7 g, 24 mmol) en una porción. La reacción se volvió inmediatamente de un color púrpura oscuro. Se permitió que se agitase la reacción durante 2 h a -78°C, y entonces se calentó hasta la temperatura ambiental. Se le añadió un condensador de reflujo refrigerado con agua y se calentó la disolución hasta 70°C bajo nitrógeno. A lo largo de 40 minutos, el color cambió de púrpura oscuro a gris turbio. Se permitió que se enfriase la mezcla hasta temperatura ambiente, y se concentró a vacío. Se repartió el material resultante entre HCl 1 N y EtOAc. Se lavó la fase orgánica una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío dando un aceite marrón que se consideró que era principalmente nitrilo monoalquilado. Se volvió a someter el material bruto a las condiciones de reacción usando 18-corona-6 (0,72 mg, 2,7 mmol), yoduro de metilo (0,75 ml, 12 mmol) y terc-butóxido de potasio (1,4 g, 12 mmol) como anteriormente, con las siguientes modificaciones: se permitió que se agitase la reacción sólo durante 10 min. a -78°C antes de calentarse hasta temperatura ambiente, y se selló el recipiente de reacción y se calentó hasta 70°C durante 2 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se extinguió la reacción y se sometió a tratamiento final como anteriormente. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida proporcionó el producto deseado como un sólido de color marrón claro. EM (M+H)+ = 259; calc. 258,20 para C₁₁H₉F₃N₂O₂.

Etapa 2. Preparación de 2-metil-2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-propilamina

Al 2-metil-2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-propionitrilo sólido (1,0 g, 3,9 mmol) en un matraz de fondo redondo de 250 ml a 0°C se le añadió una disolución de borano en THF (47 ml de una disolución 1 M en THF, 47 mmol). Se permitió que la disolución de color amarillo anaranjado se calentase hasta temperatura ambiente y se agitase durante 6 h. Entonces se enfrió la disolución hasta 0°C, y se extinguió mediante la cuidadosa adición gota a gota de HCl 6 N. Después de cesar el desprendimiento de gases, se le añadió un total de 47 ml de HCl 6 N, dando como resultado un precipitado blanco. Se concentró la mezcla a vacío hasta ½ del volumen original, y se basificó a 0°C con NaOH 6 N. Se extrajo la mezcla con una porción de 100 ml de acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío dando un aceite amarillo. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida proporcionó el producto deseado que contenía impurezas minoritarias mediante RMN. EM m/z 263 = [M+H]⁺. Calc. para C₁₁H₁₃F₃N₂O₂: 262,23.

Etapa 3. Preparación de dimetil-[2-metil-2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amina

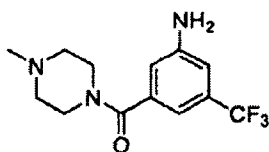
A una disolución de 2-metil-2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-propilamina (0,76 g, 2,9 mmol) en metanol (29 ml) a 0°C se le añadió formaldehído (0,60 ml de una disolución al 37% en peso en agua, en exceso), ácido acético (0,83 ml, 14,5 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0,36 g, 5,8 mmol). Se permitió que la disolución amarilla homogénea se calentase hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de aproximadamente 12 h, se extinguió la reacción mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta que fue básica. Se concentró la mezcla a vacío, y se repartió el material resultante entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se lavó la fase orgánica una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío dando un aceite amarillo que contenía material sólido. Se disolvió el aceite en diclorometano y se filtró a través de un lecho de algodón. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título como un aceite

amarillo. EM m/z 291 = [M+H]⁺. Calc. para C₁₃H₁₇F₃N₂O₂: 290,29.

Etapa 4. Preparación de 2-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-5-trifluorometil-fenilamina

5 Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml que contenía dimetil-[2-metil-2-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amina (0,61 g, 2,1 mmol) con paladio sobre carbono al 10% (0,23 g, 0,21 mmol,) bajo nitrógeno. Se añadieron acetato de etilo (5 ml) y metanol (5 ml) de manera secuencial mediante jeringa. Se sustituyó la atmósfera por hidrógeno, y se agitó la reacción rápidamente bajo 1 atm de hidrógeno durante la noche. Después de aproximadamente 12 h, se purgó la reacción con nitrógeno y se filtró a través de una capa de Celite, enjuagando con metanol. La eliminación del disolvente a vacío dio el compuesto del título como un aceite transparente e incoloro. EM m/z 261 = [M+H]⁺. Calc. para C₁₃H₁₉F₃N₂: 260,30.

10 Ejemplo 34



Síntesis de (3-amino-5-(trifluorometil)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona

Etapa 1. Preparación de (4-metilpiperazin-1-il)(3-nitro-5-trifluorometil)fenil)-metanona

15 Se calentó a reflujo una disolución de cloruro de tionilo (30 ml) y ácido 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoico (10 g) durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se trató con tolueno (10 ml) que se eliminó entonces a presión reducida proporcionando cloruro de 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoílo.

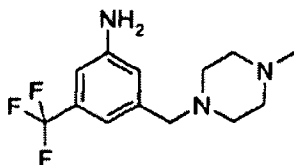
20 A una disolución de cloruro de 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoílo (2,35 g, 9,3 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) a temperatura ambiente se le añadió N-metilpiperazina (1,26 ml, 9,3 mmol) y se permitió que se agitase la mezcla durante 30 min. Se concentró la reacción a presión reducida, se llevó a HCl 1 M (50 ml) y se lavó la fase acuosa con Et₂O (2 x 20 ml). Se basificó la fase acuosa hasta un pH de aproximadamente 9 con NaOH 6 N, y se extrajo la fase acuosa con Et₂O (3 x 50 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y se lavaron con agua (1 x 20 ml) seguido por salmuera (1 x 20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando (4-metilpiperazin-1-il)(3-nitro-5-trifluorometil)fenil)-metanona como un aceite de color tostado, que se usó sin purificación adicional.

25 Etapa 2. Preparación de (3-amino-5-(trifluorometil)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona

A una disolución purgada con argón de (4-metilpiperazin-1-il)(3-nitro-5-trifluorometil)fenil)-metanona (1,03 g, 3,25 mmol) se le añadió Pd/C (344 mg, 0,32 mmol, 10%). Se colocó la mezcla bajo una atmósfera de H₂ a TA durante 5 h. Se purgó la reacción con argón y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida proporcionando (3-amino-5-(trifluorometil)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona como un sólido blanquecino.

30 EM m/z = 288 [M+H]⁺. Calc. para C₁₃H₁₆F₃N₃O: 287,3.

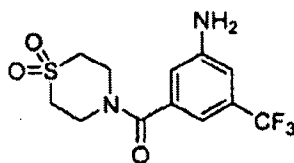
Ejemplo 35



Síntesis de 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)-bencenamina

35 A LAH (1,84 g, 48,5 mmol) en THF (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió (4-metilpiperazin-1-il)(3-nitro-5-trifluorometil)fenil)-metanona (1,54 g, 4,85 mmol) en THF (10 ml). Se puso la mezcla resultante a reflujo durante 5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C punto en el cual se añadieron sucesivamente agua (1,84 ml), NaOH ac. al 15% (1,84 ml) y agua (3,68 ml). Se permitió que se agitase la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtró la mezcla a través de Celite, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH a del 0 al 25% en CH₂Cl₂, elución en gradiente) proporcionando 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)bencenamina como un aceite incoloro. EM m/z = 274 [M+H]⁺. Calc. para C₁₃H₁₈F₃N₃: 273,30.

Ejemplo 36



Síntesis de (3-amino-5-(trifluorometil)fenil)(sulfonilmorfolino)metanona

Etapa 1: Preparación de (3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)(tiomorfolino)metanona

5 Se permitió que ácido 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoico (2,96 g, 12,6 mmol) estuviese a reflujo en cloruro de tionilo (6 ml) durante 6 h. Se permitió que se enfriase la disolución resultante hasta temperatura ambiente y entonces se concentró a presión reducida. Se llevó el sólido resultante a CH₂Cl₂ (20 ml) y se le añadió ⁱPr₂NEt (2,6 ml, 15,1 mmol) y tiomorfolina (1,4 ml, 13,8 mmol). Se agitó la reacción a TA durante 1 h y entonces se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml). Se lavó la fase orgánica con HCl ac. (1 M, 25 ml), Na₂CO₃ ac. al 9% (25 ml), salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando (3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)(tiomorfolino)-metanona.

Etapa 2: Preparación de (3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)(sulfonilmorfolino)-metanona

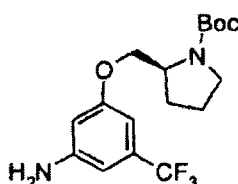
15 A una disolución de (3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-(tiomorfolino)metanona (1,56 g, 4,88 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió una disolución que contenía molibdato de amonio tetrahidratado (602 mg, 0,49 mmol) y peróxido de hidrógeno (al 30%, 4,2 ml, 43,92 mmol). Se permitió que se agitase la mezcla resultante durante la noche. Una vez que se completó la reacción, tal como se observó mediante CCF (hexanos:EtOAc 1:1), se vertió sobre agua (100 ml). Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando (3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)(sulfonilmorfolino)metanona.

Etapa 3: Preparación de (3-amino-5-(trifluorometil)fenil)(sulfonilmorfolino)-metanona

20 A una disolución purgada con argón de (3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-(sulfonilmorfolino)metanona (658 mg, 1,87 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió Pd/C (198 mg, 0,187 mmol, al 10%). Se permitió que se agitase la mezcla resultante bajo una atmósfera de gas hidrógeno durante 3 días. Se purgó la reacción con argón, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida proporcionando (3-amino-5-(trifluorometil)fenil)-(sulfonilmorfolino)metanona que se usó sin purificación adicional.

25 EM m/z= 323 [M+H]⁺. Calc. para C₁₂H₁₃F₃N₂O₃S: 322.

Ejemplo 37



Síntesis de (S)-2-((3-amino-5-(trifluorometil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Etapa 1. Preparación de 3-nitro-5-(trifluorometil)fenol

30 A una disolución de 1-metoxi-3-nitro-5-(trifluorometil)benzoceno (1,0 g, 4,5 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió sal de clorhidrato de piridina (4,0 g, 35 mmol). Después de la adición, se eliminó diclorometano a vacío y se calentó la mezcla sólida resultante a 200°C durante la noche en un matraz de reacción abierto. Después de enfriar hasta TA, se le añadió HCl al 10% (50 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (3x50 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 3:1) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco.

Etapa 2. Preparación de (S)-2-((3-nitro-5-(trifluorometil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

40 A una disolución de 3-nitro-5-(trifluorometil)fenol (1,4 g, 6,7 mmol) en benceno (50 ml) se le añadió (S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 6,7 mmol) y trifetilfosfina (1,78 g, 6,7 mmol). Entonces se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,4 g, 6,7 mmol) a la mezcla a TA. Se agitó la mezcla resultante a TA durante la noche y entonces se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía

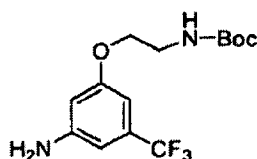
ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = al 5 → 25%) dando como resultado un sólido blanquecino.

Etapla 3. Preparación de (S)-2-((3-amino-5-(trifluorometil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se agitó una mezcla de (S)-2-((3-nitro-5-(trifluorometil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 5,1 mmol) y Pd/C (al 10%, 150 mg) en EtOH (30 ml) bajo H₂ (1 atm) durante 5 h. Se filtró la mezcla a través de Celite y se lavó con MeOH. La evaporación de disolvente dio el producto del título como un aceite de color ámbar claro. EM m/z= 361 [M+H]⁺. Calc. para C₁₇H₂₃F₃N₂O₃: 360,38.

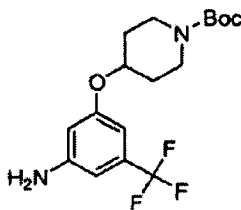
Se sintetizaron los siguientes ejemplos 37-24 de manera análoga a la descrita en el ejemplo 36.

Ejemplo 38



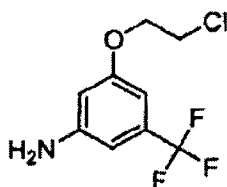
2-(3-amino-5-(trifluorometil)fenoxi)etilcarbamato de terc-butilo

Ejemplo 39



4-(3-amino-5-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

15 Ejemplo 40



Síntesis de 3-(2-cloroetoxi)-5-(trifluorometil)bencenamina

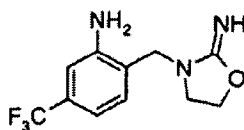
Etapla 1. Preparación de 1-(2-cloroetoxi)-3-nitro-5-(trifluorometil)benceno

20 A una mezcla de 3-nitro-5-(trifluorometil)fenol (2,10 g, 10,1 mmol) y carbonato de cesio (4,00 g, 12,2 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió p-toluenosulfonato de 2-cloroetilo (2,9 g, 12 mmol) lentamente. Se agitó la mezcla resultante a TA durante 5 h, se vertió en agua (100 ml) y entonces se extrajo con EtOAc (3x80 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = a del 5 al 25%) proporcionando el compuesto deseado.

25 Etapla 2. Preparación de 1-(2-cloroetoxi)-3-amino-5-(trifluorometil)benceno

Se preparó de manera análoga a la etapa 3 para (S)-2-((3-amino-5-(trifluorometil)fenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo del ejemplo 37.

Ejemplo 41



Síntesis de 2-((2-iminooxazolidin-3-il)metil)-5-(trifluorometil)bencenamina

Etapa 1. Preparación de 2-(2-nitro-4-(trifluorometil)bencilamino)etanol

- 5 En un tubo sellado, se añadió 1-(clorometil)-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (2,0 g, 8,4 mmol), tetrahidrofurano (8,4 ml) y 2-aminoetanol (5,0 ml, 83,5 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se extrajo la mezcla en acetato de etilo, se lavó 2 veces con agua, 1 vez con disolución de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró produciendo 2-(2-nitro-4-(trifluorometil)bencilamino)etanol. EM (M+H)⁺ = 265; calc. 264,21 para C₁₀H₁₁F₃N₂O₃.

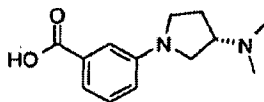
Etapa 2. Preparación de 3-(2-nitro-4-(trifluorometil)bencil)oxazolidin-2-imina

- 10 En un tubo sellado, se añadió 2-(2-nitro-4-(trifluorometil)bencilamino)etanol (etapa 1, 1,10 g, 4,16 mmol), bromuro de cianógeno (1,32 g, 12,4 mmol) y tetrahidrofurano (4,2 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 56 horas. Se concentró produciendo 3-(2-nitro-4-(trifluorometil)bencil)oxazolidin-2-imina. EM (M+H)⁺ = 290; calc. 289,22 para C₁₁H₁₀F₃N₃O₃.

Etapa 3. Preparación de 2-((2-iminooxazolidin-3-il)metil)-5-(trifluorometil)bencenamina

- 15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadió paladio (110 mg, 0,10 mmol, al 10% p/p sobre carbono), metanol (20 ml) y 3-(2-nitro-4-(trifluorometil)bencil)oxazolidin-2-imina (etapa 2, 600 mg, 2,07 mmol). Se conectó un globo que contenía hidrógeno, se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Se filtró a través de una capa de Celite, se concentró produciendo 2-((2-iminooxazolidin-3-il)metil)-5-(trifluorometil)bencenamina como un sólido de color amarillo anaranjado ceroso. EM (M+H)⁺ = 260; calc. 259,22 para C₁₁H₁₂F₃N₃O.

20 Ejemplo 42



Síntesis de ácido (S)-3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)benzoico

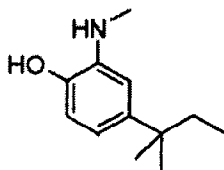
Etapa 1. Preparación de (S)-3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)benzoato de metilo

- 25 A una mezcla de 3-bromobenzoato de metilo (1,0 g, 4,7 mmol), 2-(dicianohexilfosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (0,037 g, 0,093 mmol), tris(dibencilidina)acetona) dipaladio (0) (0,021 g, 0,023 mmol), K₃PO₄ anhidro (1,4 g, 6,5 mmol) en 9,3 ml de tolueno bajo argón se le añadió (S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (0,71 ml, 5,6 mmol). Se selló la reacción y se calentó hasta 80°C durante 3 días. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado a vacío dando un aceite marrón, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice, usando diclorometano/metanol/hidróxido de amonio sat. 90/10/1 como eluyente dando (S)-3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)benzoato de metilo como un sólido de color marrón claro.

Etapa 2. Preparación de ácido (S)-3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)benzoico

- 35 A una disolución de (S)-3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)benzoato de metilo (0,555 g, 2,24 mmol) en MeOH (2,5 ml) se le añadió NaOH 1 N (2,5 ml). Se selló la reacción y se calentó hasta 70°C durante 1 h. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta ½ del volumen a vacío. Se le añadió agua, seguido por HCL 1 N hasta que se obtuvo pH 5-6. Se extrajo la mezcla aceitosa espesa resultante siete veces con diclorometano. Se concentró la fase acuosa a vacío para dar un sólido, que se enjuagó con MeOH/MC 1:1 y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío dando ácido (S)-3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)benzoico como un sólido amarillo. EM m/z = 235 [M+1]⁺. Calc. para C₁₃H₁₈N₂O₂: 234,29.

40 Ejemplo 43

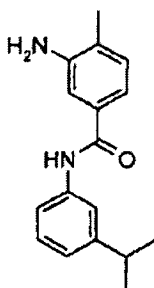


Síntesis de 2-(metilamino)-4-terc-pentilfenol

5 Se mezclaron 2-amino-4-terc-pentilfenol (5,00 g, 27,8 mmol) y carbonato de potasio (3,88 g, 28,1 mmol) a TA durante 2,5 horas en DMF (15 ml). Se le añadió yoduro de metilo (1,20 ml, 19,3 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche a TA. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se extrajo con bicarbonato de sodio acuoso y agua. Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (MTBE al 10-15%/hexanos). Se concentraron las fracciones de producto produciendo el compuesto del título.

Los siguientes ejemplos 44-47 describen síntesis representativas de anillos A-B a modo de ejemplo.

10 Ejemplo 44



Síntesis de 3-amino-N-(3-isopropil-fenil)-4-metil-benzamida

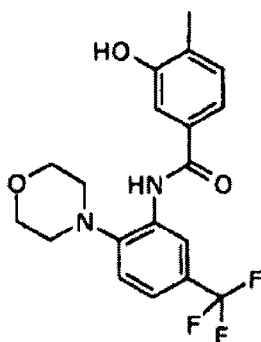
Etapa 1. Preparación de N-(3-isopropil-fenil)-4-metil-3-nitro-benzamida

15 A una disolución de cloruro de 4-metil-3-nitro-benzoilo (2,00 g, 0,010 mol) en THF (30 ml), en un matraz de fondo redondo de 100 ml enfriado en un baño de agua, se le añadió 3-isopropil-fenilamina (1,35 g, 0,010 mol) gota a gota. Se permitió que se agitase la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora antes de concentrarse. Se llevó la mezcla a EtOAc y se lavó con NaHCO₃ (ac., conc.) y entonces salmuera. Se secó la disolución sobre MgSO₄, se filtró y se concentró produciendo el compuesto del título como un aceite naranja que solidifica en reposo. EM m/z 299 = [M+H]⁺. Calc. para C₁₇H₁₈N₂O₃: 298,34.

20 Etapa 2. Preparación de 3-amino-N-(3-isopropil-fenil)-4-metil-benzamida

25 A N-(3-isopropil-fenil)-4-metil-3-nitro-benzamida (3,00 g, 0,010 mol) disuelta en EtOAc (60 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió Pd/C (al 10%, 250 mg). Se tapó el matraz con un septo de goma y se purgó con gas H₂ a través de un globo/una aguja. Se aplicó presión de H₂ positiva a través del globo/la aguja y se agitó la reacción de manera vigorosa a temperatura ambiente durante 3 días. CCF indicó conversión limpia del material de partida. Se filtró la reacción a través de una capa de arena/Celite. Después de concentración, la mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice proporcionando un aceite de color ligeramente naranja. La trituración con una mezcla de hexanos y EtOAc proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM m/z 269 = [M+H]⁺. Calc. para C₁₇H₂₀N₂O: 268,36.

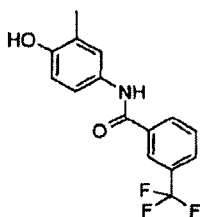
Ejemplo 45



Síntesis de 3-hidroxi-4-metil-N-(2-morfolin-4-il-5-trifluorometil-fenil)-benzamida

5 Se suspendieron ácido 3-hidroxi-4-metilbenzoico (530 mg, 3,5 mmol), 3-amino-4-(4-morfolino)benzotrifluoruro (890 mg, 3,6 mmol) y DMAP (150 mg, 1,3 mmol) en 20 ml de tolueno seco en un matraz de dos bocas con una trampa de Dean-Stark conectada bajo N₂. Se agitó la mezcla en un baño de aceite a 130°C y se llevó a ebullición antes de que se le añadiera PCl₃ (0,18 ml, 2 mmol) gota a gota mediante jeringa de vidrio/Teflon a lo largo de 15 minutos. Se continuó calentando unos 45 minutos adicionales. Después de enfriar, se diluyó la mezcla con salmuera y acetato de etilo, y se acidificó con HCl 1 N. Después de la extracción, se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se concentró, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2% en CH₂Cl₂). Se empaquetó el material aislado en un pequeño aparato de filtración y se enjuagó con una pequeña cantidad de CH₂Cl₂ proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (Varian, 400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,83 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 3,78 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 2,18 (s, 3H).

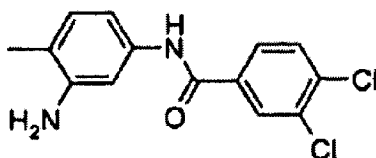
Ejemplo 46



15 Síntesis de N-(4-hidroxi-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

A ácido 3-(trifluorometil)benzoico (380 mg, 2,00 mmol), 4-amino-2-metilfenol (271 mg, 2,20 mmol) y EDC (767 mg, 4,00 mmol) se le añadió CH₂Cl₂ (80 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 66 horas a TA, se concentró, se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50%/hexanos) produciendo N-(4-hidroxi-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida como un sólido blanco. EM m/z = 296 [M+1]⁺. Calc. para C₁₅H₁₂F₃NO₂: 295,26.

Ejemplo 47

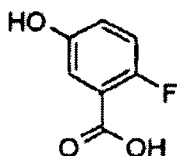


Síntesis de N-(3-amino-4-metil-fenil)-3,4-dicloro-benzamida

25 A ácido 3,4-diclorobenzoico (200 mg, 1,05 mmol), 2,4-diaminotolueno (513 mg, 4,20 mmol) y EDC (403 mg, 2,10 mmol) se le añadió CH₂Cl₂ (40 ml). Se agitó la mezcla durante la noche a TA, se concentró, se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (n-hexanos → EtOAc al 50%/n-hexanos) produciendo N-(3-amino-4-metil-fenil)-3,4-dicloro-benzamida. EM m/z = 295, 297 [M]⁺ y [M+2]⁺. Calc. para C₁₄H₁₂Cl₂N₂O: 295,17.

30 Los siguientes ejemplos 48-54 describen síntesis representativas de anillos B a modo de ejemplo.

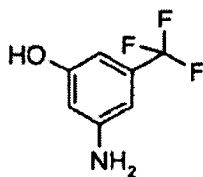
Ejemplo 48



Síntesis de ácido 2-fluoro-5-hidroxibenzoico

5 A ácido 2-fluoro-5-metoxibenzoico (5,00 g, 29,4 mmol) se le añadió HBr acuoso al 49% (50 ml) y ácido acético glacial (40 ml). Se calentó la mezcla durante la noche a 140°C, se enfrió hasta TA, se diluyó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró produciendo ácido 2-fluoro-5-hidroxibenzoico. EM m/z 157 [M+1]⁺. Calc. para C₇H₅FO₃: 156,11.

Ejemplo 49

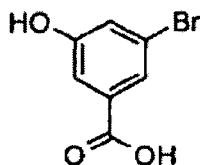


Síntesis de 3-amino-5-trifluorometilfenol

10 A un matraz de fondo redondo se le añadió 3-metoxi-5-trifluorometil-fenilamina (1,0 g, 5,23 mmol), 10 ml de HBr (ac. al 49%) y 8 ml de ácido acético glacial. Se conectó un condensador de reflujo y se calentó la disolución hasta 140°C durante 20 h. Entonces se diluyó la reacción con agua y se neutralizó hasta ~pH 7 mediante la adición lenta de NaHCO₃ saturado. Entonces se extrajo la disolución acuosa en EtOAc dos veces. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre Mg₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío produciendo el compuesto del título como un sólido de color tostado (750 mg). EM (M+H)⁺ = 178; calc. 177,12 para C₇H₆F₃NO.

15

Ejemplo 50

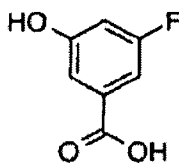


Síntesis de ácido 3-bromo-5-hidroxi-benzoico

20 Se preparó el compuesto del título según el método descrito en Org. Proc. Res. Dev. 2002, 6, 591-595. A ácido 5-yodo-3-bromo-benzoico (500 mg, 1,53 mmol), NaOH (250 mg, 6,1 mmol), Cu₂O (240 mg, 1,68 mmol) se le añadió agua (4,0 ml). Se calentó la mezcla durante 1,5 h a 140°C en un tubo sellado. Se diluyó la mezcla enfriada con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Se acidificó la fase acuosa (pH~2) con TFA y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa produciendo ácido 3-bromo-5-hidroxi-benzoico. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10,30 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,17 (m, 1H).

25

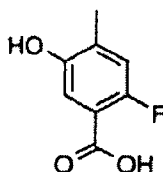
Ejemplo 51



Síntesis de ácido 3-fluoro-5-hidroxi-benzoico

30 Se sintetizó ácido 3-fluoro-5-hidroxi-benzoico de modo análogo al ácido 3-bromo-5-hidroxi-benzoico, en el ejemplo 50. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10,26 (s, 1H), 7,16 (s a, 2H), 6,79 (m, 1H).

Ejemplo 52



Síntesis de ácido 2-fluoro-5-hidroxi-4-metilbenzoico

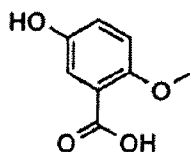
Etapa 1. Preparación de ácido 2-fluoro-5-metoxi-4-metilbenzoico

5 Se disolvió terc-butóxido de potasio (7,92 g, 70,5 mmol) en THF (150 ml) y se enfrió hasta -78°C . Se le añadió ácido 2-fluoro-5-metoxibenzoico (3,00 g, 17,6 mmol) en THF (100 ml) seguido por n-butil-litio (2,5 N en hexanos, 28,2 ml, 70,5 mmol). Después de 40 minutos, se le añadió yodometano (2,2 ml, 35,4 mmol) y se permitió agitar a -78°C durante 70 minutos antes de calentarse hasta temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con cloruro de amonio saturado (100 ml) y se extrajo con éter. Se acidificó la fase acuosa usando HCl 6 N, entonces se extrajo con éter. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el material bruto mediante HPLC de fase inversa Gilson (fase móvil ácida) produciendo ácido 2-fluoro-5-metoxi-4-metilbenzoico como un sólido blanco. EM $m/z = 185 [M+1]^+$. Calc. para $\text{C}_9\text{H}_9\text{FO}_3$: 184,20.

Etapa 2. Preparación de ácido 2-fluoro-5-hidroxi-4-metilbenzoico

15 A ácido 2-fluoro-5-metoxi-4-metilbenzoico (650 mg, 3,53 mmol) se le añadió HBr acuoso al 49% (6,5 ml) y ácido acético glacial (5,5 ml). Se calentó la mezcla durante la noche a 140°C , se enfrió hasta TA, se diluyó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró produciendo ácido 2-fluoro-5-hidroxi-4-metilbenzoico. EM $m/z = 171 [M+1]^+$. Calc. para $\text{C}_9\text{H}_7\text{FO}_3$: 170,20.

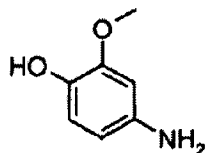
Ejemplo 53



Síntesis de ácido 5-hidroxi-2-metoxibenzoico

20 Se calentó una disolución de ácido 2,5-dimetoxibenzoico (10,0 g, 54,9 mmol) en 55 ml de ácido sulfúrico concentrado hasta 55°C durante 48 h. Entonces se vertió la reacción en hielo. Se formó un precipitado, y se permitió que estuviera la mezcla en reposo durante la noche. Se recogieron los cristales resultantes mediante filtración y se secaron a vacío. Se purificó el material adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice dando ácido 5-hidroxi-2-metoxibenzoico como un sólido blanco. EM $m/z = 169,0 [M+1]^+$. Calc. para $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4$: 168,15.

Ejemplo 54

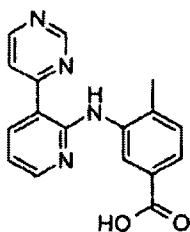


Síntesis de 4-amino-2-metoxifenol

30 Se colocó 4-nitroguayacol (4,0 g, 24 mmol) en botella mezcladora Parr bajo nitrógeno y se le añadió paladio al 5% - C (0,5 g, 5 mmol) a la botella. Manteniendo la botella bajo nitrógeno, se le añadió metanol (59 ml, 24 mmol) y se selló la botella. Esta se puso en un agitador Parr a aproximadamente 45 psi de presión de gas hidrógeno y se agitó durante 48 h. Después de completarse la reacción, se retiró por filtración el catalizador de Pd y se concentró el filtrado a presión reducida dando 4-amino-2-metoxifenol como un sólido marrón. EM $m/z = 140 [M+1]^+$. Calc. para $\text{C}_7\text{H}_9\text{ClNO}_2$: 139,15.

Los siguientes ejemplos 55-64 describen síntesis representativas de anillos B-C-D a modo de ejemplo.

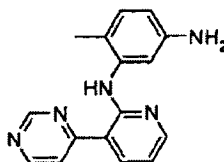
Ejemplo 55



Síntesis de ácido 4-metil-3-(3-pirimidin-4-il-piridin-2-ilamino)-benzoico

5 Se mezclaron entre sí 4-(2-cloro-piridin-3-il)-pirimidina (10,4 g, 54 mmol), ácido 3-amino-4-metilbenzoico (19,4 g, 128 mmol), 17 g de sal de Et₃N-TFA (se generó el reactivo de Et₃N-TFA líquido añadiendo 2,5 ml de TFA gota a gota a una disolución a 0°C de 3 ml de Et₃N en isopropanol, entonces concentrando mediante evaporador rotatorio seguido por 30 minutos a alto vacío) y 15 ml de DMSO en un tubo sellado bajo argón. Se agitó la mezcla a 95°C durante 65 h. Después de enfriar hasta TA, se sonicó el residuo en 100 ml de metanol para dividir los sólidos, entonces se filtraron para obtener producto como un sólido amarillo. EM m/z = 307 [M+H]⁺. Calc. para C₁₇H₁₄N₄O₂: 306,33.

10 Ejemplo 56



Síntesis de 4-metil-N³-(3-pirimidin-4-il-piridin-2-il)-benceno-1,3-diamina

Etapa 1. Preparación de éster terc-butílico del ácido (3-amino-4-metil-fenil)-carbámico

15 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en J. Med. Chem. 1994,37, 636-646. A 4-metil-benceno-1,3-diamina (4,93 g, 40,4 mmol), MeOH (220 ml) y trietilamina (5,1 ml, 36,7 mmol) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (8,00 g, 36,7 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a TA y se concentró. Se disolvió el residuo en EtOAc y se extrajo con NaHCO₃ acuoso al 10%. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró aproximadamente el 90% del mismo. En este punto, se filtró el producto que precipitó de la disolución, y se lavó con EtOAc produciendo éster terc-butílico del ácido (3-amino-4-metil-fenil)-carbámico.

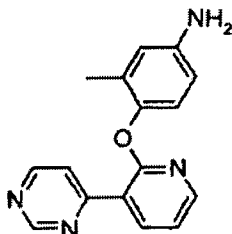
20 Etapa 2. Preparación de éster terc-butílico del ácido [4-metil-3-(3-pirimidin-4-il-piridin-2-ilamino)-fenil]-carbámico

25 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en Tetrahedron 2001,51, 7027-7034. Se agitaron Pd(OAc)₂ (47 mg, 0,21 mmol) y rac-BINAP (131 mg, 0,21 mmol) en tolueno (12 ml) a TA durante 12 minutos. Se añadió esta mezcla a 4-(2-cloro-piridin-3-il)-pirimidina (1,01 g, 5,24 mmol), éster terc-butílico del ácido (3-amino-4-metil-fenil)-carbámico (1,63 g, 7,34 mmol) y K₂CO₃ (14,5 g, 105 mmol) en tolueno (40 ml). Se calentó la mezcla durante la noche a 130°C en un tubo sellado. Se filtró la reacción enfriada a través de una capa de Celite, se concentró parcialmente y se filtró el sólido resultante produciendo éster terc-butílico del ácido [4-metil-3-(3-pirimidin-4-il-piridin-2-ilamino)-fenil]-carbámico.

Etapa 3. Preparación de 4-metil-N-(3-pirimidin-4-il-piridin-2-il)-benceno-1,3-diamina

30 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 905-916. A éster terc-butílico del ácido [4-metil-3-(3-pirimidin-4-il-piridin-2-ilamino)-fenil]-carbámico (550 mg, 1,46 mmol) se le añadió CH₂Cl₂ (15 ml) y TFA (3,0 ml). Se agitó la mezcla durante 3 h a 0°C, se diluyó con EtOAc y se extrajo con Na₂CO₃ acuoso al 50%. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró produciendo 4-metil-N-(3-pirimidin-4-il-piridin-2-il)-benceno-1,3-diamina. EM m/z = 278 [M+1]⁺. Calc. para C₁₆H₁₅N₅: 277,33.

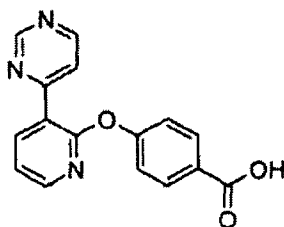
Ejemplo 57



Síntesis de 3-metil-4-(3-pirimidin-4-il-piridin-2-iloxi)-fenilamina

5 A 4-amino-2-metil-fenol (193 mg, 1,57 mmol) se le añadió Cs_2CO_3 (1,02 g, 3,14 mmol) y NMP (2,0 ml). Se calentó la mezcla durante 5 minutos a 100°C , se enfrió hasta TA y se le añadió. 4-(2-cloro-piridin-3-il)-pirimidina (300 mg, 1,57 mmol) Se calentó la mezcla en el horno microondas hasta 210°C durante 20 minutos, se enfrió, se filtró a través de un lecho de algodón y se purificó mediante HPLC de fase inversa (Gilson, fase móvil ácida) produciendo 3-metil-4-(3-pirimidin-4-il-piridin-2-iloxi)-fenilamina. EM $m/z = 279$ $[\text{M}+1]^+$. Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$: 278,32.

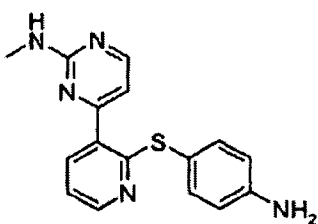
Ejemplo 58



10 Síntesis de ácido 4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)benzoico

15 Se calentó una mezcla de 4-(2-cloro-piridin-3-il)-pirimidina, ácido hidroxibenzoico y Cs_2CO_3 en DMSO en un horno microondas (Personal Chemistry, Emrys Optimizer) a 200°C durante 10 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se diluyó con 60 ml de EtOAc. Se precipitó el producto a partir de la disolución. Entonces se lavó la mezcla con 20 ml de agua dos veces. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó en un horno a 50°C proporcionando un sólido blanquecino como el producto deseado. EM $m/z = 294$ $[\text{M}+1]^+$. Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$: 293,28.

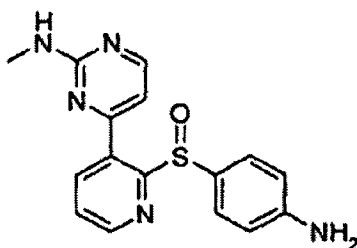
Ejemplo 59



20 Síntesis de 4-(2-((4-aminofenil)sulfanyl)-3-piridinil)-N-metil-2-pirimidinamina

25 A 4-aminotiofenol (1,70 g, 13,6 mmol) y Cs_2CO_3 (8,90 g, 27,2 mmol) se le añadió DMSO (18 ml). Se agitó la mezcla durante 5 minutos a 100°C antes de que se le añadiera 4-(2-cloropiridin-3-il)-n-metilpirimidin-2-amina (3,00 g, 13,6 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 16 horas a 130°C , entonces se diluyó con agua y se filtró el sólido resultante. Después de lavar el sólido con agua y Et_2O se secó a vacío produciendo el compuesto del título como un sólido de color tostado. EM $m/z = 310$ $[\text{M}+1]^+$. Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$: 309,40.

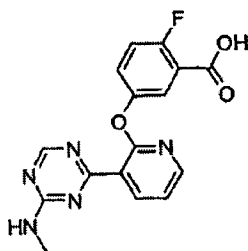
Ejemplo 60



Síntesis de 4-(2-(4-aminofenilsulfinil)piridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina

5 A una suspensión fría (0°C) de 4-(2-(4-aminofeniltio)piridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina (400 mg, 1,28 mmol) en 20 ml de diclorometano se le añadió gota a gota una disolución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (330 mg, 1,28 mmol, pureza máxima del 77%) en diclorometano. Se agitó la reacción durante 7 horas a 0°C. Entonces se guardó el matraz de reacción en el congelador durante la noche sin agitación. Después de 17 horas, se retiró la reacción del congelador y se agitó durante otras 6 horas en un baño de hielo-agua. Se retiró por filtración el sólido y se recogió. Se obtuvo el producto, 4-(2-(4-aminofenilsulfinil)piridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (Varian, 300 MHz, CDCl₃): 8,76 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 6,78 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,63 (s a, 2H), 2,81 (s, 3H).

Ejemplo 61

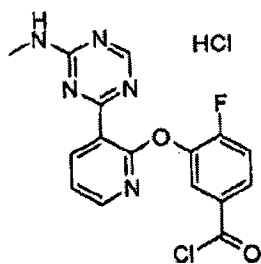


(Ejemplo de referencia)

Síntesis de ácido 2-fluoro-5-[3-(4-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-piridin-2-iloxi]-benzoico

15 A [4-(2-cloro-piridin-3-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amina (6,90 g, 31,1 mmol), ácido 2-fluoro-5-hidroxi-benzoico (4,9 g, 31,1 mmol) y CS₂CO₃ (20,3 g, 62,2 mmol) se le añadió DMSO (25 ml). Se calentó la mezcla durante la noche a 130°C en un tubo sellado. Se diluyó la mezcla enfriada con agua y se extrajo con EtOAc. Se acidificó la fase acuosa (pH=4) con TFA y se filtró el sólido resultante, se lavó con agua y se secó produciendo ácido 2-fluoro-5-[3-(4-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-piridin-2-iloxi]-benzoico. EM m/z = 342 [M+1]⁺. Calc. para C₁₆H₁₂FN₅O₃: 341,30.

Ejemplo 62

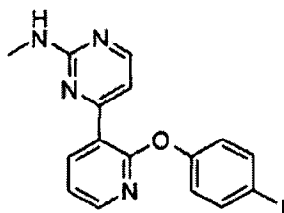


(Ejemplo de referencia)

Síntesis de clorhidrato de cloruro de 4-fluoro-3-[3-(4-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-piridin-2-iloxi]-benzoilo

20 A una suspensión de ácido 4-fluoro-3-[3-(4-metilamino-[1,3,5] triazin-2-il)-piridin-2-iloxi]-benzoico (2,0 g, 5,86 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml) a 0°C se le añadió DMF (5 gotas) mediante pipeta, seguido por cloruro de oxalilo (0,511 ml, 5,86 mmol) gota a gota. Fue evidente burbujeo. Se agitó la reacción a 0°C durante 30 minutos, y entonces a temperatura ambiente durante 1 hora, tiempo a lo largo del cual se disolvió el material en suspensión. Pudo monitorizarse la reacción o bien mediante análisis de CL-EM de pequeñas alícuotas extinguidas con MeOH, o bien
25 mediante la disolución de todo el material en suspensión. Tras completarse, se concentró la mezcla de reacción proporcionando el compuesto del título como un sólido de color marrón claro. Éster metílico: EM m/z 356 = [M+H]⁺. Calc. para C₁₇H₁₄FN₅O₃: 355,33.

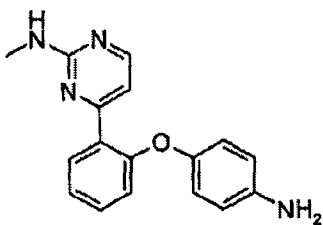
Ejemplo 63



Síntesis de 4-(2-(4-yodofenoxi)piridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina

5 Se añadieron 4-(2-cloropiridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina (3,30 g, 15,0 mmol), 4-yodofenol (3,96 g, 18,0 mmol), carbonato de cesio (10,6 g, 30,0 mmol) y 15 ml de DMSO en un matraz de fondo redondo de 50 ml. Se selló el matraz con un septo y se colocó en un baño de aceite precalentado a 130°C. Después de 3 h, se completó la reacción según análisis de CCF y CL-EM. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción hasta que precipitó todo el producto de la disolución. Se filtró el sólido, se molió, y se lavó con agua. Se recogió el producto y se secó en un horno de vacío durante la noche. Se obtuvo el producto, 4-(2-(4-yodofenoxi)piridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina como un sólido de color marrón claro. ¹H-RMN (Varian, 300 MHz, CDCl₃): 8,40 (s a, 1H), 8,34 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 4,8,2,2 Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 7,4,4,8 Hz, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 2,84 (d, J = 4,8 Hz, 3H).

Ejemplo 64



(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 4-(2-(4-aminofenoxi)fenil)-N-metilpirimidin-2-amina

Etapas 1. Preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-(4-nitrofeniloxy)fenil)-1,3,2-dioxaborolano

15 A una disolución de 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenol (2,00 g, 9,09 mmol) en DMF se le añadió carbonato de potasio (2,51 g, 18,2 mmol) y 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (0,964 ml, 9,09 mmol). Se purgó la reacción con nitrógeno, se selló, y se calentó hasta 120°C. Después de 18 h, se le añadió agua y se extrajo la mezcla dos veces con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-15%/hexanos dando 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-(4-nitrofeniloxy)fenil)-1,3,2-dioxaborolano como un sólido blanco. EM m/z = 342 [M+1]⁺. Calc. para C₁₈H₂₀BNO₅: 341,17.

Etapas 2. Preparación de 2-(metiltio)-4-(2-(4-nitrofeniloxy)fenil)pirimidina

25 A una mezcla de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-(4-nitrofeniloxy)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (0,936 g, 2,7 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,10 g, 0,14 mmol) en dioxano y carbonato de sodio (2,0 M en agua, 2,7 ml, 5,5 mmol) se le añadió 4-cloro-2-metilpirimidina (0,38 ml, 3,3 mmol). Se selló la mezcla marrón y se calentó hasta 80°C durante la noche. Por la mañana, se repartió la reacción entre EtOAc/NaOH 1 N. Se extrajo la fase acuosa una vez con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhid., se filtraron y se concentraron para dar un aceite marrón. Se trató este material con CH₂Cl₂ y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0 - 25%/hexano. Se concentraron las fracciones que contenían producto proporcionando 2-(metiltio)-4-(2-(4-nitrofeniloxy)fenil)pirimidina como un aceite transparente. EM m/z = 340 (M+1)⁺. Calc. para C₁₇H₁₃N₃O₃: 339,37.

Etapas 3. Preparación de 2-(metilsulfonil)-4-(2-(4-nitrofeniloxy)fenil)pirimidina

35 A una disolución en agitación de 2-(metiltio)-4-(2-(4-nitrofeniloxy)fenil)pirimidina (0,819 g, 2,4 mmol) a 0°C se le añadió una disolución amarilla de molibdato de amonio tetrahidratado (0,30 g, 0,24 mmol) en peróxido de hidrógeno al 30% (1,8 ml, 22 mmol) mediante pipeta. Se permitió que se calentase la disolución hasta la temperatura ambiental punto en el cual se formó un precipitado amarillo. Se dejó agitar 2 h. Predominó el producto deseado, con una pequeña cantidad de sulfóxido presente. Se puso en un congelador a 0°C durante la noche. Por la mañana, se continuó agitando a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 4 h, se concentró la reacción a vacío y se repartió entre EtOAc y agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando 2-(metilsulfonil)-4-(2-(4-nitrofeniloxy)fenil)pirimidina. Se usó el material sin purificación adicional. EM m/z = 372 [M+1]⁺. Calc. para C₁₇H₁₃N₃SO₃: 371,37.

Etapas 4. Preparación de N-metil-4-(2-(4-nitrofeniloxy)fenil)pirimidin-2-amina

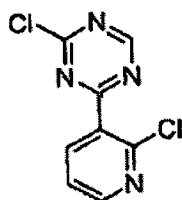
5 A una mezcla de clorhidrato de metilamina (0,863 g, 12,8 mmol), 2-(metilsulfonyl)-4-(2-(4-nitrofenoxi)fenil)pirimidina (0,791 g, 2,13 mmol) en iPrOH se le añadió n,n-diisopropiletilamina (2,60 ml, 14,9 mmol). Se selló la reacción y se calentó hasta 70°C durante la noche. Se consideró completa la disolución amarilla transparente resultante mediante CL-EM por la mañana. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiental, dando como resultado la formación de cristales blancos. Se filtró, enjuagando con isopropanol. Se concentró el filtrado, se repartió entre EtOAc y NaOH 1 N. Se secó sobre Na₂SO₄ anhid., se filtró, se concentró dando N-metil-4-(2-(4-nitrofenoxi)fenil)pirimidin-2-amina como un sólido de color amarillo claro. EM m/z= 323 [M+1]⁺. Calc. para C₁₇H₁₄N₄O₃: 322,32.

Etapa 5. 4-(2-(4-aminofenoxi)fenil)-N-metilpirimidin-2-amina

10 A N-metil-4-(2-(4-nitrofenoxi)fenil)pirimidin-2-amina (0,667 g, 2,1 mmol) y paladio, al 10% en peso sobre carbono activado, húmedo (0,44 g, 0,41 mmol) en un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió MeOH bajo nitrógeno mediante jeringa. Se sustituyó la atmósfera por hidrógeno de un globo y se agitó la mezcla rápidamente durante 24 h. Se purgó la reacción con nitrógeno, y se filtró a través de Celite enjuagando con 100 ml de MeOH. Se concentró el filtrado a vacío dando 4-(2-(4-aminofenoxi)fenil)-N-metilpirimidin-2-amina como un sólido de color amarillo claro. EM m/z= 293 [M+1]⁺. Calc. para C₁₇H₁₆N₄O: 292,34.

15 Los siguientes ejemplos 65-80 describen síntesis representativas de anillos C-D a modo de ejemplo.

Ejemplo 65



(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 2-cloro-4-(2-cloro-piridin-3-il)-[1,3,5] triazina

Etapa 1. Preparación de 2-cloro-nicotinamida

20 Se disolvió 2-cloro-3-cianopiridina (5,0 g, 36 mmol) en EtOH seco (100 ml) a 0°C. Se burbujeó HCl a través de la mezcla durante tres horas y se selló la mezcla y se refrigeró (a aproximadamente 8°C) durante la noche. Después de concentración, se agitó el residuo con acetato de amonio (5,5 g) en 100 ml de IpOH. Después de 12 h, se ajustó el pH a 9 (desde 4) usando disolución concentrada de NH₄OH, y se continuó agitando dos días más. Se concentró la mezcla y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 10:1:0,1). La trituración en tBuOMe/lpOH caliente eliminó parte del subproducto de amida residual proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco.

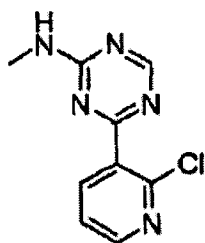
Etapa 2. Preparación de amino-(2-cloro-piridin-3-il)-metilcianamida

30 Se suspendió 2-cloro-nicotinamida (etapa 1) en 10 ml de lpOH con 500 mg de cianamida sólida y se disolvieron los sólidos en agitación mediante la adición de NaHCO₃ acuoso al 5% (30 ml). Después de dos días agitando, se aisló la amino-(2-cloro-piridin-3-il)-metilcianamida mediante extracción con EtOAc de la mezcla de reacción acuosa seguido por cromatografía ultrarrápida usando CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95:5:0,5. EM m/z= 181 [M+H]⁺. Calc. para C₇H₆N₄Cl: 181,03.

Etapa 3. Preparación de 2-cloro-4-(2-cloro-piridin-3-il)-[1,3,5] triazina

35 Se le añadió amino-(2-cloro-piridin-3-il)-metilcianamida (3,5 g) como un sólido a una disolución a 0°C en agitación de POCl₃ (2,3 ml, 25 mmol) y DMF (1,9 ml, 25 mmol) en 100 ml de AcCN. Se agitó la disolución transparente a TA durante 1 h. se le añadió tolueno (40 ml) y se concentró la mezcla. Se filtró inmediatamente el residuo a través de un lecho de 200 g de sílice (carga en CH₂Cl₂/lpOH 10:1, elución con hexano/t-BuOMe 10: 1 → 4: 1). La concentración proporcionó 2-cloro-4-(2-cloro-piridin-3-il)-[1,3,5]triazina como un sólido blanco. EM m/z= 227 [M+H]⁺. Calc. para C₈H₄Cl₂N₄: 225,98.

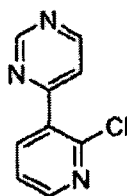
Ejemplo 66



(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 4-(2-cloro-piridin-3-il)-[1,3,5]triazin-2-il-metil-amina

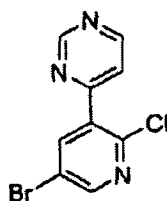
- 5 A 2-cloro-4-(2-cloro-piridin-3-il)-[1,3,5]triazina (10,0 g, 44,0 mmol) en 55 ml de cloruro de metileno se le añadió metilamina (45 ml, 88,0 mmol) como una disolución 2,0 M en THF a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, se diluyó la mezcla con acetona y se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se concentró produciendo el compuesto del título. EM m/z = 222 [M+H]⁺. Calc. para C₉H₈ClN₅: 221,65.

Ejemplo 67Síntesis de 4-(2-cloro-piridin-3-il)-pirimidinaEtapas 1. Preparación de 1-(2-cloro-piridin-3-il)-3-dimetilamino-propenona

- 10 Se calentó 1-(2-cloro-piridin-3-il)-etanona ([Kuo, D. L. Tetrahedron, 48, 42, 9233-9236] (21,7 g, 139 mmol) en 46 ml de dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (42 g, 350 mmol) bajo un tubo de secado a 85°C durante 1,5 h y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de filtración por succión (usando 150 g de sílice en un embudo Büchner, con recogida rápida de fracciones que eluyen con CH₂Cl₂/IpOH 10:1 y luego 5:1) proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo. EM m/z= 211 [M+H]⁺. Calc. para C₁₀H₁₁ClN₂O: 210,66.

15 Etapas 2. Preparación de 4-(2-cloro-piridin-3-il)-pirimidina

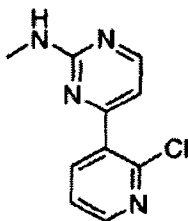
- 20 Se generó metóxido de sodio a lo largo de un periodo de 1,5 h mediante la adición intermitente de pequeños trozos de metal de sodio (8,3 g en total, 360 mmol) a 400 ml de metanol seco bajo N₂ a temperatura ambiente, usando un baño de 500 ml de IpOH a temperatura ambiente como disipador de calor. Se le añadió acetato de formamida (42,7 g, 410 mmol), seguido diez minutos después por la enamina (30,6 g, 146 mmol). Se agitó la reacción durante la noche bajo un globo lleno de N₂ a una temperatura interna de 40°C. Después de 20 h, se agitó la mezcla a 48°C durante 4 h. Se le añadió acetato de formamida adicional (7,0 g) y se agitó la mezcla durante la noche a 44°C. Se concentró la mezcla mediante evaporador rotatorio, se llevó a acetato de etilo y se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado. Se sometió la fase acuosa a retroextracción con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas (1,2 l) sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía de filtración a vacío ultrarrápida (300 g sílice) en hexano de 3:1 a 2:1/EtOAc proporcionando un sólido blanco, el compuesto del título. EM m/z= 192 [M+H]⁺. Calc. para C₉H₆ClN₃: 191,62.

Ejemplo 68Síntesis de 4-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)pirimidina

- 30 Se trató ácido 5-bromo-2-cloronicotínico (10,0 g, 42,3 mmol) con cloruro de tionilo (10,0 ml, 137 mmol) y se calentó hasta 50°C durante 18 horas. Se eliminaron los componentes volátiles y se trató el cloruro de acilo bruto resultante con 80 ml de THF anhidro, trimetilsililacetileno (5,98 ml, 42,3 mmol) y yoduro de cobre (322 mg, 1,79 mmol). Se purgó la suspensión con argón durante 30 segundos, entonces se le añadió dicloropaladio-bistrifenilfosfina (594 mg,

0,846 mmol) seguido por trietilamina (6,18 ml, 44,4 mmol). Después de una breve exoterma, se agitó la mezcla de reacción a la temperatura ambiental durante 1 hora antes de la adición de clorhidrato de formamida (4,09 g, 50,8 mmol), carbonato de sodio monohidratado (15,7 g, 127 mmol) y metanol (100 ml). Después de agitar a la temperatura ambiental (exoterma suave) durante 15 minutos, se calentó la reacción a reflujo durante 3 horas. Entonces se permitió que se enfriase la mezcla antes de que se filtrase a través de Celite y se concentró a vacío. Se purificó el aceite resultante mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 10-70%/hexanos y se trituró con dietil éter proporcionando el compuesto del título como un sólido cristalino, de color tostado. EM $m/z = 270$ $[M+H]^+$. Calc. para $C_9H_5BrClN_3$: 270,52.

Ejemplo 69



Síntesis de 4-(2-cloropiridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina

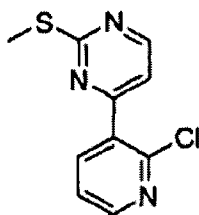
Etapa 1. Preparación de 1-(2-cloro-piridin-3-il)-3-dimetilamino-propenona

Se calentó 1-(2-cloro-piridin-3-il)-etanona [Kuo, D. L. Tetrahedron, 48, 42, 9233-9236] (21,7 g, 139 mmol) en 46 ml de dimetilacetato de N,N-dimetilformamida (42 g, 350 mmol) bajo un tubo de secado a 85°C durante 1,5 h y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de filtración por succión (usando 150 g de sílice en un embudo Büchner, con recogida rápida de fracciones que eluyeron con $CH_2Cl_2/IpOH$ 10:1 y luego 5:1) proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo. EM $m/z = 211$ $[M+H]^+$. Calc. para $C_{10}H_{11}ClN_2O$: 210,66.

Etapa 2. Preparación de 4-(2-cloropiridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina

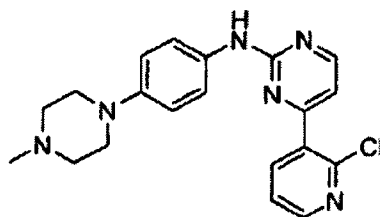
Se le añadió metal de sodio (3,40 g, 148 mmol) a lo largo de 10 minutos a 180 ml de MeOH a TA y se permitió agitar durante unos 30 minutos adicionales para generar metóxido de sodio. Se le añadió metil-guanidina HCl (20,0 g, 182 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos antes de que se le añadiera 1-(2-cloro-piridin-3-il)-3-dimetilamino-propenona (12,0 g, 57 mmol). Se conectó un condensador de aire y se calentó la mezcla hasta 50°C durante 23 horas. Se eliminó parte del MeOH mediante evaporación rotatoria y se filtró el sólido resultante y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y agua. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco esponjoso después de secado. EM $m/z = 221$ $[M+H]^+$. Calc. para $C_{10}H_9ClN_4$: 220,66.

Ejemplo 70



Síntesis de 4-(2-cloropiridin-3-il)-2-(metiltio)pirimidina

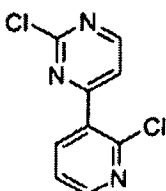
Se purgó el reactor de 5 l con argón, entonces se cargó con 4-cloro-2-metil-tiopirimidina (111 ml, 953 mmol) y ácido 2-chloropiridin-3-borónico (100 g, 635 mmol). Se puso el reactor a vacío y se llenó con argón. Esto se repitió dos veces más. Se le añadió dimetil éter de etilenglicol (500 ml) a la mezcla seguido por $Pd(PPh_3)_4$ (58,7 g, 50,8 mmol). Se puso el reactor a vacío y se llenó con argón. Esto se repitió dos veces más, se le añadió más dimetil éter de etilenglicol (1500 ml). Se le añadió una disolución de bicarbonato de sodio (disol. 1 M, 1300 ml) a la mezcla de reacción deseada. Se observó una pequeña exoterma. Se agitó la mezcla de reacción y se puso a reflujo durante 2,75 h, entonces se enfrió gradualmente hasta 25°C. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (1500 ml) y se agitó de manera vigorosa. Se permitió que se separasen las fases y se retiró la fase acuosa. Se lavó la fase orgánica con agua (1000 ml), entonces salmuera (1000 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Se eliminaron los disolventes a vacío proporcionando el producto bruto como un sólido de color amarillo claro. Se separó el producto bruto mediante cromatografía en columna usando una mezcla de etanol y diclorometano. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco esponjoso y se formó una suspensión espesa en acetato de etilo para eliminar las trazas de una impureza. EM $m/z = 238$ $[M+H]^+$. Calc. para $C_{10}H_8ClN_3S$: 237,71.

Ejemplo 71Síntesis de 4-(2-cloropiridin-3-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-aminaEtapas 1. Preparación de 4-(2-cloropiridin-3-il)-2-(metilsulfonil)pirimidina

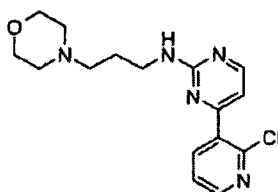
- 5 En un matraz Erlenmeyer de 25 ml, se combinaron peróxido de hidrógeno (0,50 ml, 21 mmol) y molibdato de amonio tetrahidratado (52 mg, 0,042 mmol) dando una disolución de color amarillo intenso. En un segundo matraz de fondo redondo de 25 ml, se combinaron 4-(2-cloropiridin-3-il)-2-(metiltio)pirimidina (100 mg, 0,421 mmol) y metanol (5,0 ml). Se añadió lentamente la disolución de peróxido de hidrógeno a la disolución de MeOH. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró el MeOH hasta que precipitó un sólido de color amarillo claro, se filtró, se lavó con agua, y se secó produciendo 4-(2-cloropiridin-3-il)-2-(metilsulfonil)pirimidina como un sólido de color amarillo claro. EM (M+H)⁺ 270,0, 271,9; calc. 269,71 para C₁₀H₈ClN₃O₂S.

Etapas 2. Preparación de 4-(2-cloropiridin-3-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina

- 15 En un recipiente de presión sellado de 48 ml, se añadió 4-(4-metilpiperazin-1-il)bencenammina (0,851 g, 4,45 mmol), carbonato de potasio (1,03 g, 7,42 mmol), N,N-dimetilformamida (10 ml) y 4-(2-cloropiridin-3-il)-2-(metilsulfonil)pirimidina (etapa 1, 1,0 g). Se calentó el recipiente hasta 70°C durante 22 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua, se extrajo en acetato de etilo, se lavó 1 vez con agua y 1 vez con disolución de NaCl. Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de embudo Büchner con placa porosa, y se concentraron. Se cromatografió el producto bruto sobre gel de sílice usando el 15-60% de (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 90:10:1/CH₂Cl₂) como gradiente. Se concentraron las fracciones de producto produciendo 4-(2-cloropiridin-3-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina como un sólido marrón. EM (M+H)⁺ = 381. Calc. 380,87 para C₂₀H₂₁ClN₆.

Ejemplo 72Síntesis de 2-cloro-4-(2-cloropiridin-3-il)pirimidina

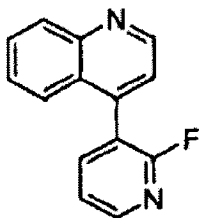
- 25 A 2,4-dicloropirimidina (2,00 g, 13,4 mmol), ácido 2-cloropiridin-3-borónico (3,16 g, 20,1 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1,55 g, 1,30 mmol), se le añadió DME (30,0 ml) y NaHCO₃ 1 M (13,0 ml). Se calentó la mezcla resultante hasta 90°C durante 17 horas, entonces se diluyó con EtOAc y se extrajo con carbonato de sodio saturado, agua y salmuera. Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se trituró el sólido resultante con éter y se secó produciendo el compuesto del título. EM m/z = 226 [M+H]⁺. Calc. para C₉H₅Cl₂N₄: 225,12.

Ejemplo 73Síntesis de 4-(2-cloropiridin-3-il)-N-(3-morfolinopropil)pirimidin-2-amina

A 2-cloro-4-(2-cloropiridin-3-il)pirimidina (100 mg, 0,44 mmol) y carbonato de potasio (122 mg, 0,88 mmol) se le

añadió DMSO (1,0 ml) y 3-morfolinopropan-1-amina (77 mg, 0,53 mmol). Se calentó la mezcla resultante durante 15 horas a 80°C. Se diluyó la reacción enfriada con EtOAc y se extrajo con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró produciendo el compuesto del título como un aceite amarillo. EM m/z = 334 $[M+H]^+$. Calc. para $C_{16}H_{20}ClN_5O$: 333,84.

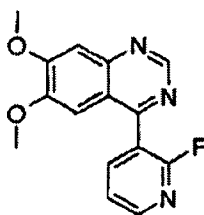
5 Ejemplo 74



Síntesis de 4-(2-cloropiridin-3-il)quinolina

10 Se hicieron reaccionar 4-cloroquinolina (245 mg, 1,50 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-borónico (232 mg, 1,65 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (87 mg, 0,08 mmol), DME (4,0 ml) y $NaHCO_3$ 1 M (1,0 ml) de manera similar al ejemplo 72. EM m/z = 225 $[M+1]^+$. Calc. para $C_{14}H_9FN_2$: 224,24.

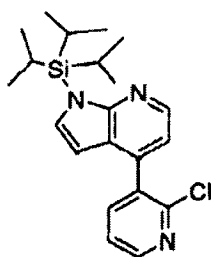
Ejemplo 75



Síntesis de 4-(2-fluoro-piridin-3-il)-6,7-dimetoxi-quinazolina

15 Se hicieron reaccionar 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina (250 mg, 1,11 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-borónico (173 mg, 1,22 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (128 mg, 0,11 mmol), DME (4,0 ml) y $NaHCO_3$ 1 M (1,0 ml) de manera similar al ejemplo 72. EM m/z = 286 $[M+1]^+$. Calc. para $C_{15}H_{12}FN_3O_2$: 285,28.

Ejemplo 76



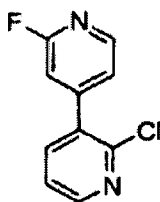
Síntesis de 4-(2-cloropiridin-3-il)-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3,b]piridina

20 Etapas 1. Preparación de 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo [2,3-b]piridina

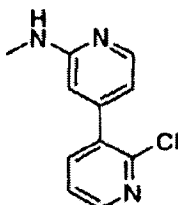
Se lavó hidruro de sodio (880 mg, 22 mmol, 1,1 equiv., al 60% en aceite mineral) con 15 ml de hexanos secos bajo una atmósfera de argón. Se eliminó la mayor parte de los hexanos y se sustituyó por 40 ml de THF. Se le añadió 4-cloro-7-azaindol en porciones a la suspensión de hidruro de sodio. Se agitó la suspensión hasta que cesó el desprendimiento de gases. Se le añadió triisopropilclorosilano (3 g, 20 mmol, 1 equiv) mediante jeringa. Se colocó la reacción en un baño de aceite precalentado a 80°C y se monitorizó mediante CL-EM y CCF. Después de 3 horas, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente. Se extinguió la reacción lentamente con NH_4Cl saturado. Se extrajo el producto con hexanos y Et_2O . Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron. Se hizo pasar el residuo a través de un lecho de gel de sílice con ayuda de hexanos para eliminar las manchas de la línea base. Se concentró el filtrado proporcionando 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina como un aceite incoloro viscoso.

Etapa 2. Preparación de 4-(2-cloropiridin-3-il)-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

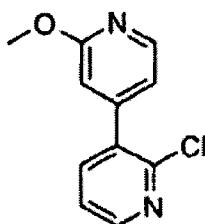
Se añadieron 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5,03 g, 16,3 mmol, 1 equiv.), ácido 2-cloropiridin-3-borónico (4,36 g, 27,7 mmol, 1,7 equiv.), acetato de paladio (183 mg, 0,815 mmol, al 5% molar), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (571 mg, 1,63 mmol, al 10% molar) y K_3PO_4 anhidro finamente molido (10,4 g, 48,9 mmol, 3 equiv.) en un tubo sellado. Se purgó el tubo con argón durante 5 minutos. Se le añadió dioxano (30 ml) mediante jeringa bajo un flujo de argón positivo. Se selló el tubo y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 5 minutos. Entonces se colocó el tubo en un baño de aceite precalentado a 110°C durante 2 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente. Se filtró el contenido a través de un lecho de Celite con ayuda de dietil éter. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna usando una mezcla de Hex:Et₂O 95:5 como eluyente. Se obtuvo el producto, 4-(2-cloropiridin-3-il)-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina como un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (Varian, 300 MHz, CDCl₃): 8,35 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,30-8,28 (m, 1H), 8,10- 8,03 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 4,3,1,7 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 3,6, 1,9 Hz, 1H), 1,89 (sept, J = 7,4 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 7,4 Hz, 18H).

Ejemplo 77Síntesis de 2-cloro-2'-fluoro-[3,4']bipiridinilo

A 2-fluoro-4-yodopiridina (9,45 g, 42,4 mmol), ácido 2-cloropiridin-3-borónico (10,0 g, 63,5 mmol), Na_2CO_3 (13,5 g, 127 mmol), $Pd(OAc)_2$ (480 mg, 2,12 mmol) y $P(tBu)_3 \cdot HBF_4$ (1,23 g, 4,24 mmol) se le añadió dioxano (125 ml) y agua (45 ml). Se calentó la mezcla durante la noche a 100°C en un tubo sellado. Se diluyó la mezcla resultante con EtOAc y se extrajo con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se trituró el sólido resultante con n-hexanos y se secó produciendo 2-cloro-2'-fluoro-[3,4']bipiridinilo. EM $m/z = 209 [M+1]^+$. Calc. para $C_{10}H_6ClFN_2$: 208,62.

Ejemplo 78Síntesis de (2-cloro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-metil-amina

A 2-cloro-2'-fluoro-[3,4']bipiridinilo (5,30 g, 25,4 mmol), clorhidrato de metilamina (9,00 g, 133 mmol) y K_2CO_3 (28,1 g, 203 mmol) se le añadió DMSO (70 ml). Se calentó la mezcla durante la noche a 80°C en un tubo sellado. Se diluyó la mezcla enfriada con agua (300 ml) y se filtró el sólido resultante, se lavó con agua y se secó produciendo (2-cloro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-metil-amina. EM $m/z = 220 [M+1]^+$. Calc. para $C_{11}H_{10}ClN_3$: 219,68.

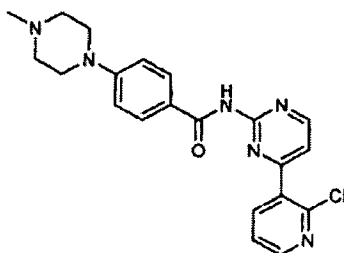
Ejemplo 79Síntesis de 2-cloro-3-(2-metoxipiridin-4-il)piridinaEtapa 1. Preparación de 4-yodo-2-metoxipiridina

A 2-fluoro-4-yodopiridina (500 mg, 2,2 mmol) y carbonato de cesio (730 mg, 2,2 mmol) se le añadió THF (5 ml) y MeOH (0,091 ml, 2,2 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 50°C durante 24 horas en un tubo sellado. Se diluyó la mezcla enfriada con agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró produciendo el compuesto del título. EM m/z = 236 $[M+1]^+$. Calc. para C_6H_6INO : 235,03.

5 Etapa 2. Preparación de 2-cloro-3-(2-metoxipiridin-4-il)piridina

10 A 4-yodo-2-metoxipiridina (834 mg, 3,55 mmol), ácido 2-cloropiridin-3-borónico (838 mg, 5,32 mmol), Na_2CO_3 (1,13 g, 10,7 mmol), $Pd(OAc)_2$ (40 mg, 0,18 mmol) y $P(tBu)_3 \cdot HBF_4$ (104 mg, 0,36 mmol) se le añadió dioxano (12 ml) y agua (4 ml). Se calentó la mezcla durante la noche a 100°C en un tubo sellado. Se diluyó la mezcla resultante con EtOAc y se extrajo con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se trituró el sólido resultante con MeOH y se secó produciendo el compuesto del título. EM m/z = 221 $[M+1]^+$. Calc. para $C_{11}H_9ClN_2O$: 220,66.

Ejemplo 80



Síntesis de N-(4-(2-cloropiridin-3-il)pirimidin-2-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida

15 Etapa 1. Preparación de 4-(2-cloropiridin-3-il)pirimidin-2-amina

20 En un matraz de fondo redondo de 500 ml purgado con argón colocado en un baño de isopropanol (usado como disipador de calor), se le añadió metal de sodio (3,40 g, 148 mmol) lentamente a metanol (180 ml). Se agitó a TA durante 30 minutos. Se le añadió clorhidrato de guanidina (17,0 g, 182 mmol), se agitó a TA durante 30 minutos, se le añadió (E)-1-(2-cloropiridin-3-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (12,0 g, 57,0 mmol), se conectó un condensador de aire, y se calentó hasta 50°C durante 24 horas. Se eliminó aproximadamente la mitad del metanol mediante evaporación rotatoria. Se filtraron los sólidos sobre un matraz con tubuladura lateral a vacío, entonces se lavó con $NaHCO_3$ saturado y H_2O , se secó al aire produciendo 4-(2-cloropiridin-3-il)pirimidin-2-amina, un sólido blanquecino. EM $(M+H)^+$ = 206. Calc. 206,63 para $C_9H_7ClN_4$.

Etapa 2. Preparación de cloruro de 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoilo

25 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se disolvió ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico (1,00 g, 4,50 mmol) en diclorometano (5,0 ml). Se le añadió cloruro de oxalilo (1,2 ml, 9,1 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 gotas). Se agitó a TA durante 2 horas. Se concentró y se aisló cloruro de 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoilo como un sólido blanquecino. CL/EM del éster metílico (extinguido con metanol) reveló una EM $(M+H)^+$ de 235; calc. 234,29 para $C_{13}H_{18}N_2O_2$ (éster metílico).

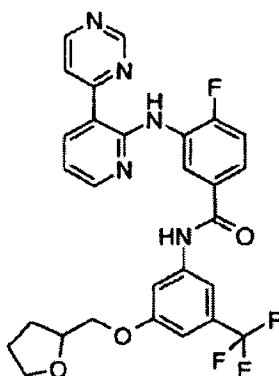
30 Etapa 3. Preparación de N-(4-(2-cloropiridin-3-il)pirimidin-2-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida

35 En un recipiente de presión sellado de 48 ml, se le añadió 4-(2-cloropiridin-3-il)pirimidin-2-amina (etapa 1, 0,72 g, 3,5 mmol), cloruro de 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoilo (1,0 g, 4,2 mmol), cloroformo (5,0 ml) y N,N-diisopropiletamina (0,73 ml, 4,2 mmol). Se agitó la mezcla a 50°C durante 17 horas, y se concentró produciendo N-(4-(2-cloropiridin-3-il)pirimidin-2-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida como un sólido de color marrón claro. EM $(M+H)^+$ = 409; calc. 408,88 para $C_{21}H_{21}ClN_6O$.

Se usaron los siguientes métodos representativos más específicos (designados en el presente documento como métodos A-Q) para completar la síntesis de compuestos de fórmulas I - III a modo de ejemplo. Se sintetizó la lista tabulada de los compuestos tras cada método A-Q representativo mediante ese método. Por ejemplo, los ejemplos 81a-197 se prepararon mediante el método A.

40 Método A

Ejemplo 81



Síntesis de 4-fluoro-3-(3-(4-piridin-2-ilpiridin-4-il)piridin-2-ilamino)-N-[3-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-benzamida

Etapa 1. Preparación de ácido 4-fluoro-3-(3-(4-piridin-2-ilpiridin-4-il)piridin-2-ilamino)-benzoico

- 5 Se mezclaron juntos 4-(2-cloro-piridin-3-il)-pirimidina (240 mg, 1,2 mmol), ácido 3-amino-4-fluorobenzoico (217 mg, 1,40 mmol) y 340 mg de sal de Et₃N-TFA en un tubo sellado bajo argón. (Se generó el reactivo de Et₃N-TFA líquido añadiendo 2,5 ml de TFA gota a gota a una disolución a 0°C de 3 ml de Et₃N en isopropanol, entonces concentrando mediante evaporador rotatorio seguido por 30 minutos a alto vacío). Se fundió la mezcla a 95°C, y se continuó calentando durante la noche. Se trituró el residuo con una pequeña cantidad de metanol y se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido. EM m/z= 311 [M+H]⁺. Calc. para C₁₆H₁₁FN₄O₂: 310,29.

Etapa 2. Preparación de 4-fluoro-3-(3-(4-piridin-2-ilpiridin-4-il)piridin-2-ilamino)-N-[3-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-benzamida

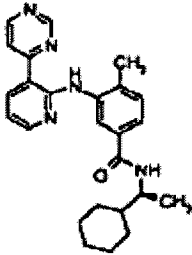
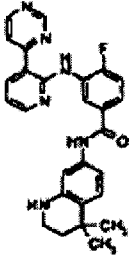
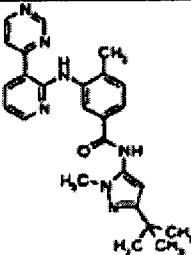
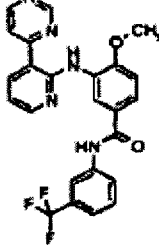
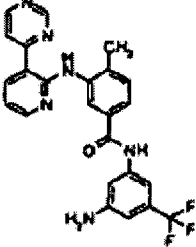
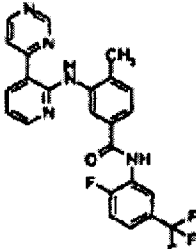
- 15 Se suspendió ácido 4-fluoro-3-(3-(4-piridin-2-ilpiridin-4-il)piridin-2-ilamino)-benzoico (142 mg, 0,46 mmol, secado de manera azeotrópica de xilenos) en 4 ml de DMF seca bajo N₂. EDC (105 mg, 0,55 mmol) y se le añadió DMAP (0,45 mmol), y se agitó la mezcla a 68°C durante diez minutos. Después de enfriar, se le añadió 3-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenilamina secada de manera azeotrópica (sintetizada según procedimientos generales descritos en la publ. de patente estadounidense 2003203922A1) en 3 ml de DMF a la mezcla, que entonces se agitó bajo N₂ a 68°C durante 18 h. La concentración, trituración con metanol, y filtración proporcionó un sólido amarillo. Se proporcionó purificación adicional mediante cromatografía ultrarrápida (de CH₂Cl₂/hexanos/t-BuOMe 1:1:1 al 1% de MeOH en (CH₂Cl₂/hexanos/t-BuOMe 1:1:1) 10:1). Después de concentración, la trituración de nuevo con metanol proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo.

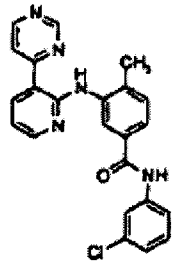
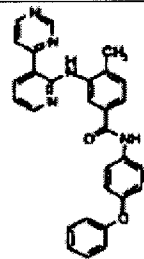
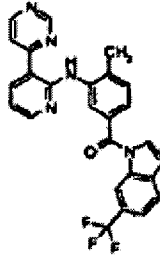
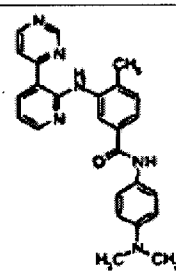
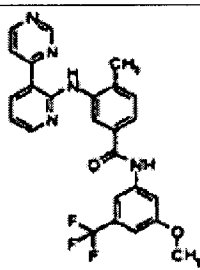
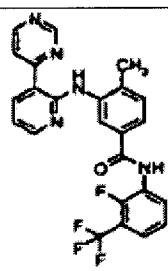
EM m/z= 554 [M+H]⁺. Calc. para C₂₈H₂₃F₄N₅O₃: 553,52.

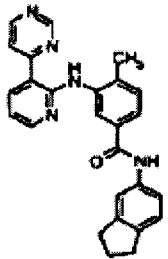
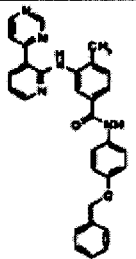
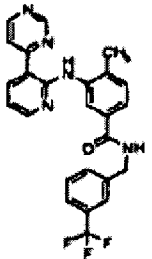
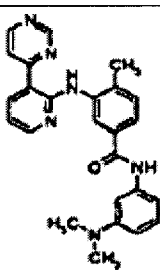
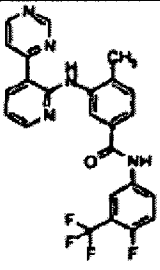
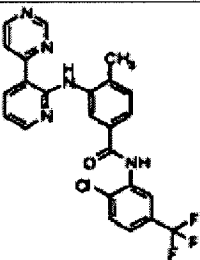
Ej. n.º	Nombre de la estructura	Estructura	PM	Datos de EM
81a	4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		423,52	424
82	N-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		437,54	446

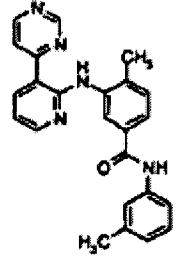
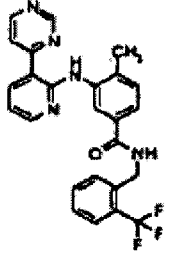
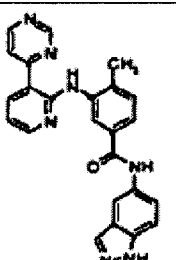
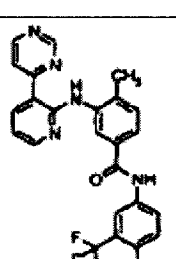
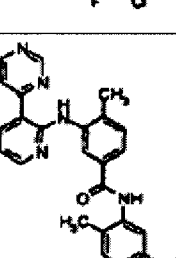
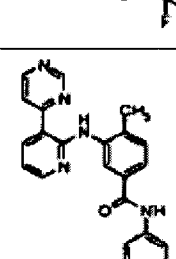
83	N-(3-(3-(dimetilamino)propil)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		534,58	535
84	N-(5-(1,1-dimetiletil)-3-isoxazolil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		428,49	429
85	4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(4-(trifluorometil)fenil)benzamida		449,43	450
86	4-cloro-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(4-(trifluorometil)fenil)benzamida		469,85	
87	N-(4-(1,1-dimetiletil)-3-(3-(4-morfolinil)propil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		564,73	565
88	4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida		449,43	450

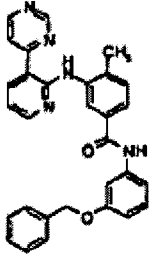
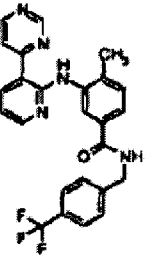
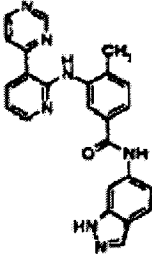
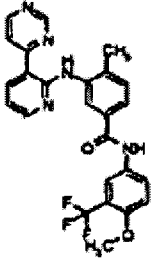
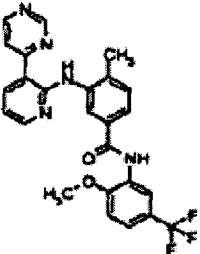
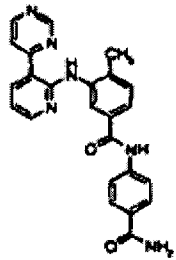
89	4-cloro-N-(3-(1-metiletil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		443,94	444
90	4-fluoro-N-(3-(1-metiletil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		427,48	428
91	4-fluoro-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida		453,4	454
92	4-fluoro-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(3-((3R)-tetrahidro-3-furaniloxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		539,49	540
93	N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-4-fluoro-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		496,54	497
94	N-((1R)-1-ciclohexiletil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		415,54	416

95	N-((1S)-1-ciclohexiletil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		415,54	416
96	N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-7-quinolinil)-4-fluoro-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		468,53	469
97	N-(3-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		441,54	442
98	4-(metiloxi)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida		465,43	466
99	N-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		464,45	465
100	N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		467,42	468

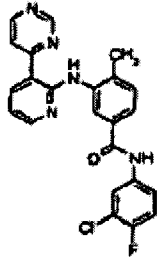
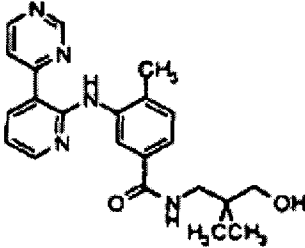
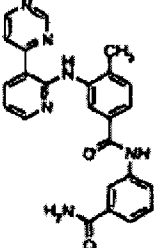
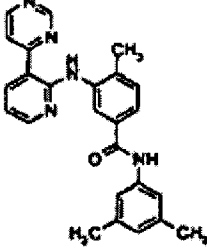
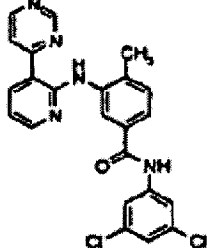
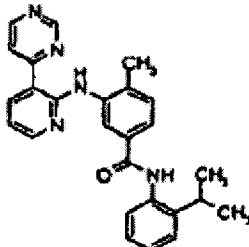
101	N-(3-clorofenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		415,88	416
102	4-metil-N-(4-(feniloxi)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		473,53	474
103	N-(2-metil-5-((6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)carbonil)fenil)-3-(4-pirimidinil)-2-piridinamina		473,46	474
104	N-(4-(dimetilamino)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		424,51	425
105	4-metil-N-(3-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		479,46	480
106	N-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		467,42	468

107	N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		421,5	422
108	4-metil-N-(4-((fenilmetil)oxi)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		487,56	488
109	4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-((3-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida		463,46	464
110	N-(3-(dimetilamino)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		424,51	425
111	N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		467,42	468
112	N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		483,88	484

113	4-metil-N-(3-metilfenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		395,46	396
114	4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-((2-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida		463,46	464
115	N-(1H-indazol-5-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		421,46	422
116	N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		483,88	484
117	4-metil-N-(2-metil-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		463,46	464
118	N-(3,4-dimetilfenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		409,49	410

119	4-metil-N-(3-((fenilmetil)oksi)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		487,56	488
120	4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-((4-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida		463,46	464
121	N-(1H-indazol-6-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		421,46	422
122	4-metil-N-(4-(metiloxi)-3-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		479,46	480
123	4-metil-N-(2-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		479,46	480
124	N-(4-(aminocarbonil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		424,46	425

125	N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		517,43	518
126	N-(3-cloro-4-((trifluorometil)oxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		499,88	500
127	N-(4-ciclohexilfenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		463,58	464
128	N-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		418,54	419
129	N-(3-(hidroximetil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		411,46	412
130	N-(5-cloro-2-fluorofenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		433,87	434

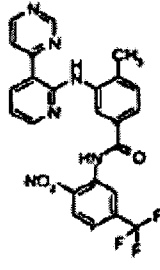
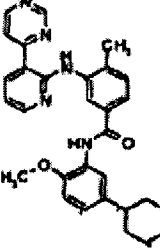
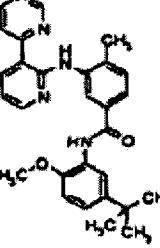
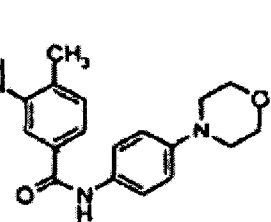
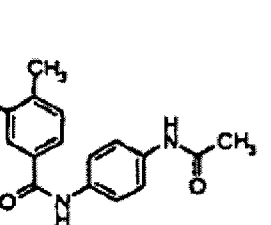
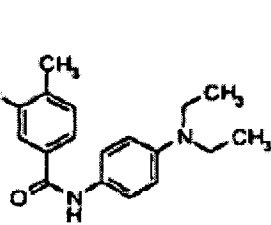
131	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		433,87	434
132	N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		391,47	392
133	N-(3-(aminocarbonil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		424,46	425
134	N-(3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		409,49	391
135	N-(3,5-diclorofenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		450,33	450
136	4-metil-N-(2-(1-metiletil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		423,52	424

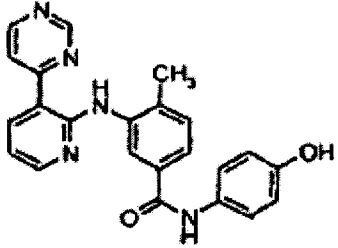
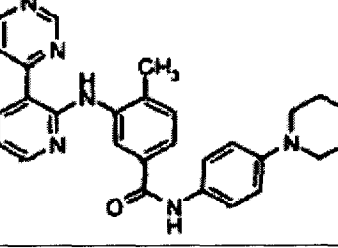
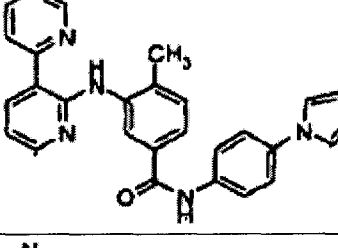
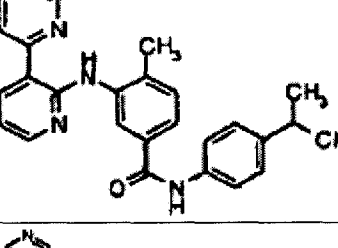
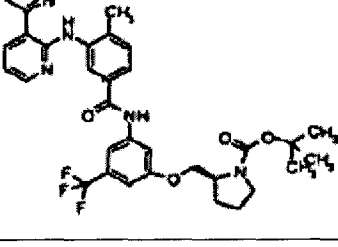
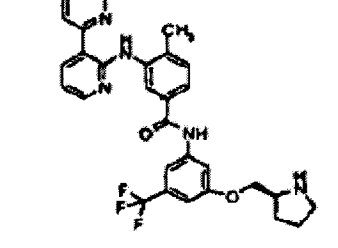
137	N-(3-(1,1-dimetiletil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		437,54	438
138	4-metil-N-(1-naftalenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		431,5	432
139	N-(3-(etiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		425,49	426
140	N-(4-(1,1-dimetiletil)ciclohexil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		443,59	444
141	N-(2-metil-5-(1-piperidinilcarbonil)fenil)-3-(4-pirimidinil)-2-piridinamina		373,46	374
142	4-metil-N-fenil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		381,44	302

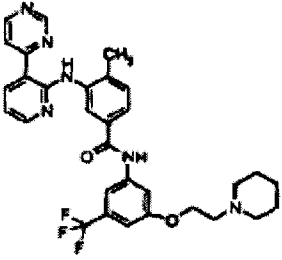
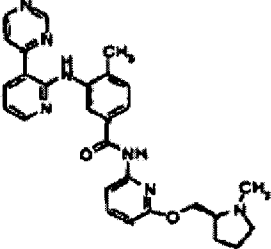
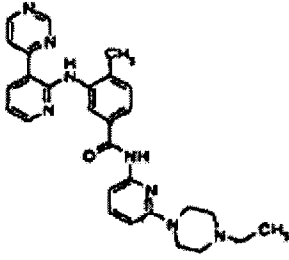
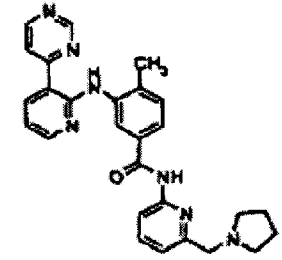
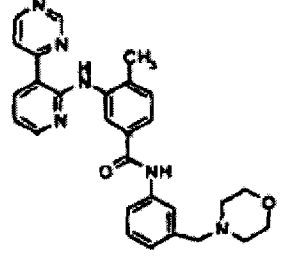
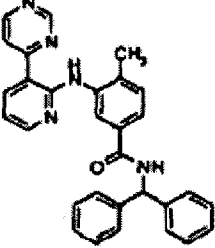
143	N-(5-cloro-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		445,91	446
144	4-metil-N-(3-(fenilcarbonil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		485,55	486
145	N-(ciclopropilmetil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		359,43	360
146	N-(3,3-dimetilbutil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		389,5	390
147	4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(2-tienilmetil)benzamida		401,49	402
148	N-(ciclohexilmetil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		401,51	402

149	N-(3-(1,1-dimetiletil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		503,61	504
150	N-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		421,5	422
151	4-metil-N-(3-((1-metiletil)oksi)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		439,52	440
152	N-(3-clorofenil)-N,4-dimetil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		429,91	430
153	N,4-dimetil-N-fenil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		395,46	396
154	N-(2-bromo-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		528,33	528

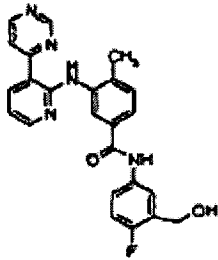
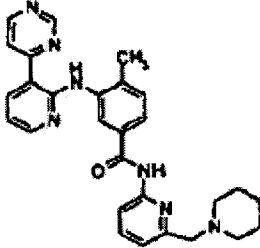
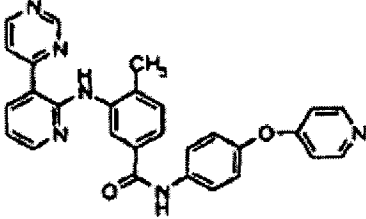
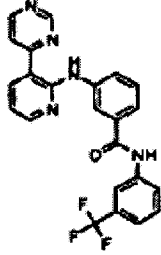
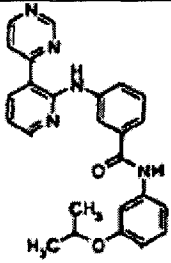
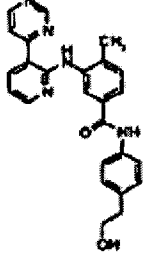
155	N,4-dimetil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida		463,46	464
156	2-cloro-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida		483,88	484
157	3-cloro-2-fluoro-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida		501,87	502
158	4-metil-N-(2-(metilsulfanil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		495,53	496
159	4-metil-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		532,57	533
160	4-metil-N-(2-((4-(metiloxi)fenil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		571,56	572

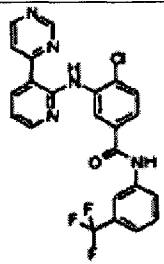
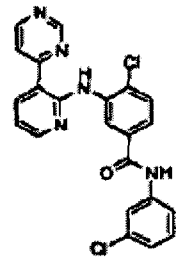
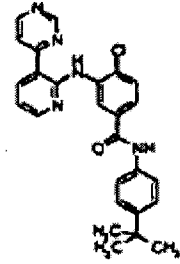
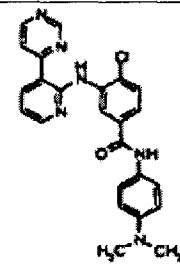
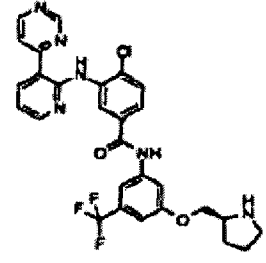
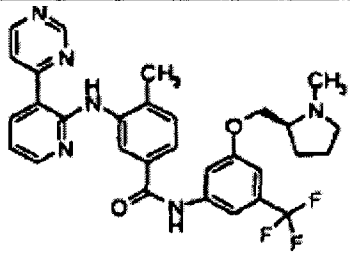
161	4-metil-N-(2-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		494,43	495
162	N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		493,61	494
163	N-(5-(1,1-dimetiletil)-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		467,57	468
164	4-metil-N-(4-(4-morfolinil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		466,54	467
165	N-(4-(acetilamino)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		438,49	439
166	N-(4-(dietilamino)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		452,56	453

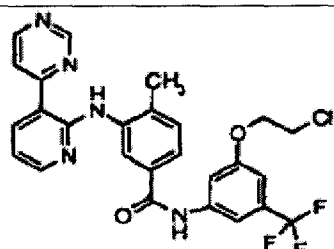
167	N-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		397,44	398
168	4-metil-N-(4-(1-piperidinil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		464,57	465
169	N-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		447,5	448
170	4-metil-N-(4-(1-metiletil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		423,52	424
171	(2S)-2-(((3-(((4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)carbonil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)oxi)metil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo		648,68	649
172	4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(3-(((2S)-2-pirrolidinilmetil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		548,57	549

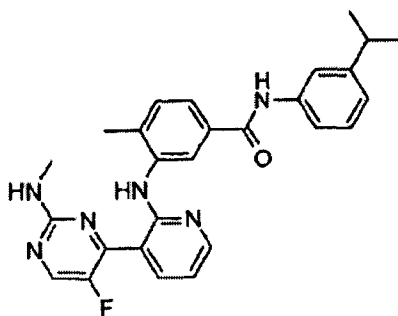
173	4-metil-N-(3-((2-(1-piperidinil)etil)oksi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		576,62	577
174	4-metil-N-(6-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oksi)-2-piridinil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		495,58	496
175	N-(6-(4-etil-1-piperazinil)-2-piridinil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		494,6	495
176	4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(6-(1-pirrolidinil)metil)-2-piridinil)benzamida		465,56	466
177	4-metil-N-(3-(4-morfolinil)metil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		480,57	481
178	N-(difenilmetil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		471,56	472

179	4-metil-N-(4-(metiloxi)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		411,46	412
180	4-metil-N-(1-metil-1-feniletil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		423,52	424
181	4-metil-N-(4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		479,58	480
182	4-metil-N-(4-piridinil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		382,43	383
183	N-(4-(acetil(metil)amino)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		452,52	453
184	N-(4-fluoro-3-(4-morfolinilmetil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		498,56	499

185	N-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		429,45	430
186	4-metil-N-(6-(1-piperidinilmetil)-2-piridinil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		479,58	480
187	4-metil-N-(4-(4-piridiniloxi)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		474,52	475
188	3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida		435,41	436
189	N-(3-((1-metiletil)oxi)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		425,49	426
190	N-(4-(2-hidroxi)etil)fenil)-4-metil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)benzamida		425,49	426

191	4-cloro-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida		469,85	470
192	4-cloro-N-(3-clorofenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)benzamida		436,3	437
193	N-(4-terc-butilfenil)-4-cloro-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)benzamida		457,96	458
194	4-cloro-N-(4-(dimetilamino)fenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)benzamida		444,92	445
195	4-cloro-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-N-(3-((S)-pirrolidin-2-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		568,99	469
196	4-metil-N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		562,59	563

197	N-(3-((2-cloroetil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		527,93	528
-----	--	--	--------	-----

Método B**Ejemplo 198****Síntesis de 3-((3-(5-fluoro-2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida****5 Etapa 1. Preparación de 2-cloro-4-(2-cloro-piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidina**

10 A 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (500 mg, 2,99 mmol), ácido 2-cloropiridin-3-borónico (707 mg, 4,49 mmol), Pd(PPh₃)₄ (346 mg, 0,30 mmol) se le añadió DME (9,0 ml) y NaHCO₃ 1 M (3,0 ml). Se calentó la mezcla durante la noche en un tubo sellado a 80°C, se enfrió hasta TA, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y Na₂CO₃ saturado. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa proporcionando 2-cloro-4-(2-cloro-piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidina. EM m/z = 244, 246 [M]⁺ y [M+2]⁺. Calc. para C₉H₄Cl₂FN₃: 244,06.

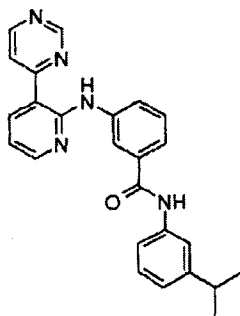
15 Etapa 2. Preparación de [4-(2-cloro-piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]-metil-amina

A 2-cloro-4-(2-cloro-piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidina (178 mg, 0,73 mmol) y clorhidrato de metilamina (74 mg, 1,1 mmol) se le añadió K₂CO₃ (202 mg, 1,46 mmol) y DMSO (1,5 ml). Se calentó la mezcla durante la noche en un tubo sellado a 55°C. Se enfrió la mezcla hasta TA, se diluyó con EtOAc y agua, entonces se neutralizó con TFA (pH-6-7). Se lavó la fase orgánica varias veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró produciendo [4-(2-cloro-piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]-metil-amina. EM m/z = 239 [M+1]⁺. Calc. para C₁₀H₈ClFN₄: 238,65.

20 Etapa 3. Preparación de 3-((3-(5-fluoro-2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida

Se hicieron reaccionar [4-(2-cloro-piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]-metil-amina (62 mg, 0,26 mmol), 3-amino-N-(3-isopropil-fenil)-4-metil-benzamida (84 mg, 0,31 mmol), Pd(OAc)₂ (6 mg, 0,03 mmol), rac-BINAP (16 mg, 0,03 mmol) y K₂CO₃ (719 mg, 5,2 mmol) en tolueno (3,0 ml) durante la noche a 130°C. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (Gilson, fase móvil ácida) produciendo el compuesto del título. EM m/z = 471 [M+1]⁺. Calc. para C₂₇H₂₇FN₆O: 470,55.

25 Ejemplo 199

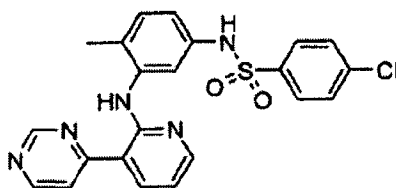


Síntesis de N-(3-(1-metiletil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida

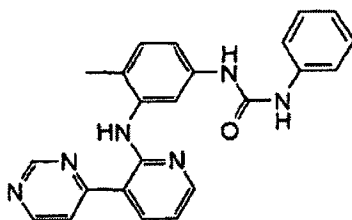
5 A 3-amino-N-(3-isopropil-fenil)-4-metil-benzamida (300 mg, 1,2 mmol), 4-(2-cloropiridin-3-il)pirimidina mg, 0,52 mmol) y DMSO (0,15 ml) se le añadió NEt_3 -TFA (0,11 ml). Se agitó la suspensión espesa resultante durante 22 horas a 90°C . Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 40-60%/hexanos) produciendo el compuesto del título como un sólido amarillo. EM $m/z = 410$ $[\text{M}+1]^+$. Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$: 409,49.

Ej. n.º	Nombre de la estructura	Estructura	PM	Datos de EM
200	4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida		452,559	453
201	N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		522,65	523
202	3-((3-(2-((2-(dietilamino)etil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida		537,708	538
203	N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)amino)benzamida		521,661	522

204	N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(6-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida		522,65	523
-----	---	--	--------	-----

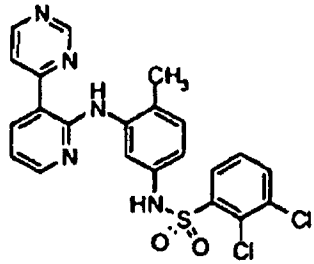
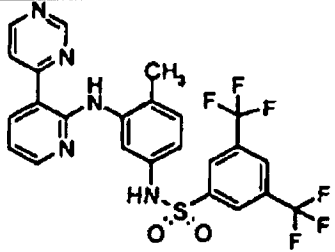
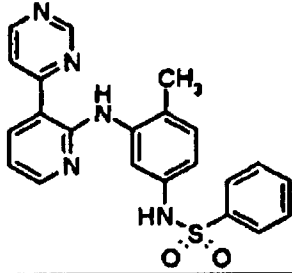
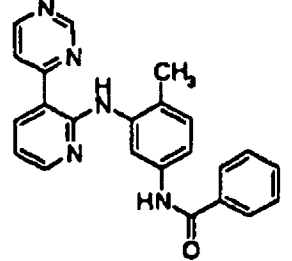
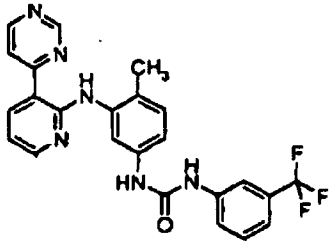
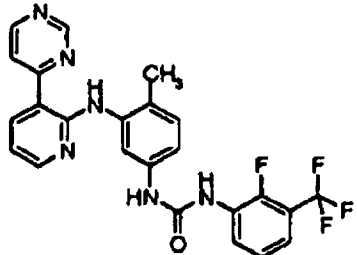
Método CEjemplo 205Síntesis de 4-cloro-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)benzenosulfonamida

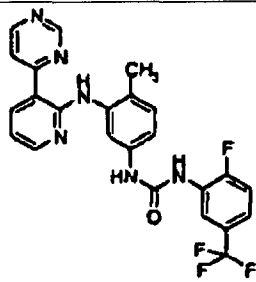
- 5 A una disolución de 4-metil-N³-(3-pirimidin-4-il-piridin-2-il)-benceno-1,3-diamina (40 mg, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂ (2,5 ml) se le añadió piridina (0,012 ml, 0,14 mmol) y cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (30 mg, 0,14 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a TA, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0 → 50%/n-hexanos) produciendo 4-cloro-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)benzenosulfonamida. EM m/z= 452 [M+1]⁺. Calc. para C₂₂H₁₈ClN₅O₂S: 451,94.

10 Ejemplo 206Síntesis de N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)-N'-fenilurea

- 15 A una disolución de 4-metil-N³-(3-pirimidin-4-il-piridin-2-il)-benceno-1,3-diamina (30 mg, 0,11 mmol) en tolueno (2,0 ml) se le añadió isocianato de fenilo (0,012 ml, 0,11 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a TA. Se filtró el sólido resultante, se lavó con tolueno y se secó produciendo N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)-N'-fenilurea. EM m/z= 397 [M+1]⁺. Calc. para C₂₃H₂₀N₆O: 396,46.

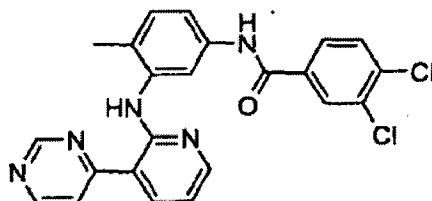
Ej. n.º	Nombre de la estructura	Estructura	PM	Datos de EM
207	N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida		485,49	486

208	2,3-dicloro-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)bencenosulfonamida		486,38	486
209	N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)-3,5-bis(trifluorometil)bencenosulfonamida		553,49	554
210	N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)bencenosulfonamida		417,49	418
211	N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)benzamida		381,44	382
212	N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea		464,45	465
213	N-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)urea		482,44	483

214	N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)urea		482,44	483
-----	---	--	--------	-----

Método D

Ejemplo 215



Síntesis de 3,4-dicloro-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)benzamida

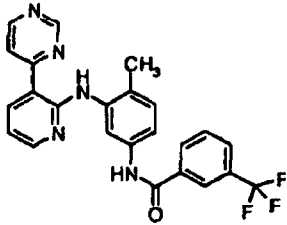
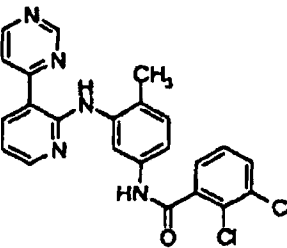
5 Etapa 1. Preparación de N-(3-amino-4-metil-fenil)-3,4-dicloro-benzamida

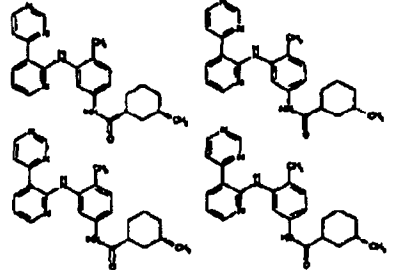
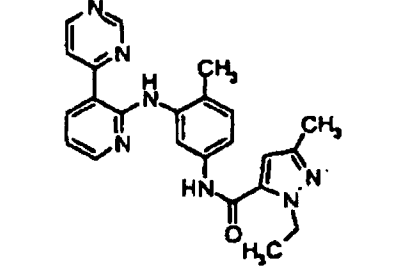
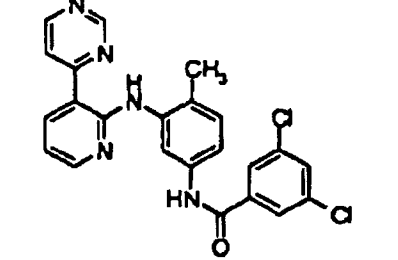
10 A ácido 3,4-diclorobenzoico (200 mg, 1,05 mmol), 2,4-diaminotolueno (513 mg, 4,20 mmol) y EDC (403 mg, 2,10 mmol) se le añadió CH_2Cl_2 (40 ml). Se agitó la mezcla durante la noche a TA, se concentró, se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (n-hexanos \rightarrow EtOAc al 50%/n-hexanos) produciendo N-(3-amino-4-metil-fenil)-3,4-dicloro-benzamida. EM $m/z = 295, 297 [M]^+$ y $[M+2]^+$. Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$: 295,17.

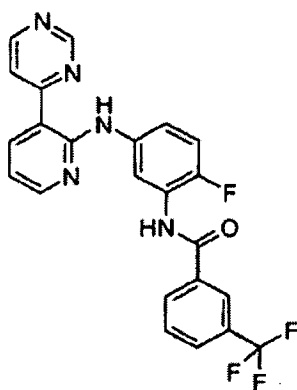
Etapa 2. Preparación de 3,4-dicloro-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)benzamida

15 Se hicieron reaccionar 4-(2-cloro-piridin-3-il)-pirimidina (60 mg, 0,30 mmol), N-(3-amino-4-metil-fenil)-3,4-dicloro-benzamida (107 mg, 0,36 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4 mg, 0,012 mmol), rac-BINAP (8 mg, 0,012 mmol) y K_2CO_3 (829 mg, 6,0 mmol) en tolueno (3,0 ml) durante la noche a 130°C . Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre anhídrido Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (Gilson, fase móvil ácida) produciendo el compuesto del título.

EM $m/z = 450, 452 [M]^+$ y $[M+2]^+$. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$: 450,33.

Ej. n.º	Nombre de la estructura	Estructura	PM	Datos de EM
216	N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida		449,43	450
217	2,3-dicloro-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)benzamida		450,33	450

218	3-metil-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)ciclohexanocarboxamida		401,51	402
219	1-etil-3-metil-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida		413,48	414
220	3,5-dicloro-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)benzamida		450,33	450

Método EEjemplo 221Síntesis de N-(2-fluoro-5-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida5 Etapa 1. Preparación de N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3-(pirimidin-4-il)piridin-2-amina

10 Se hicieron reaccionar 4-(2-cloro-piridin-3-il)-pirimidina (60 mg, 0,30 mmol), 4-fluoro-3-nitrobenzenamina (56 mg, 0,36 mmol), Pd(OAc)₂ (4 mg, 0,012 mmol), rac-BINAP (8 mg, 0,012 mmol) y K₂CO₃ (829 mg, 6,0 mmol) en tolueno (3,0 ml) durante la noche a 130°C. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100%/hexanos) produciendo el compuesto del título. EM m/z= 312 [M+1]⁺. Calc. para C₁₅H₁₀FN₅O₂: 311,28.

Etapa 2. Preparación de 4-fluoro-N¹-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-il)benzeno-1,3-diamina

Se disolvió N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3-(pirimidin-4-il)piridin-2-amina (62 mg, 0,20 mmol) en THF (6 ml) y se trató con Pd/C (Pd al 5%, 102 mg). Se purgó la atmósfera con hidrógeno y se agitó la reacción bajo un globo de H₂ durante

2,5 días a TA. Se filtró la mezcla a través de una capa de Celite, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100%/hexanos) produciendo el compuesto del título como un sólido de color amarillo brillante. EM $m/z = 282 [M+1]^+$. Calc. para $C_{15}H_{12}FN_5$: 281,30.

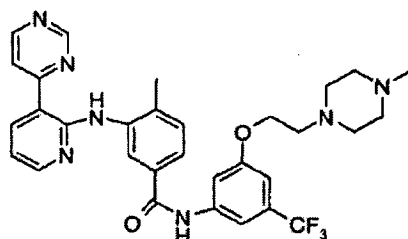
Etapa 3. Preparación de N-(2-fluoro-5-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

- 5 A 4-fluoro-N-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-il)benzeno-1,3-diamina (25 mg, 0,089 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml) se le añadió cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo (21 mg, 0,098 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a TA. Se purificó el material bruto mediante CCF preparativa (EtOAc al 100%), que produjo el compuesto del título como un sólido amarillo. EM $m/z = 454 [M+1]^+$. Calc. para $C_{23}H_{15}F_4N_5$: 453,40.

Ej. n.º	Nombre de la estructura	Estructura	PM	Datos de EM
222	3-(trifluorometil)-N-(2,4,6-trimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)fenil)benzamida		477,49	
223	N-(2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida		463,46	464
224	3-cloro-N-(2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)fenil)benzamida		429,91	430
225	3-cloro-N-(4-metoxi-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)fenil)benzamida		431,88	432

Método F

10 Ejemplo 226

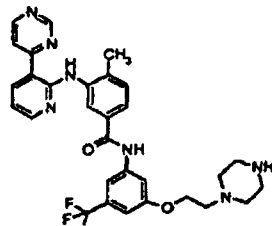


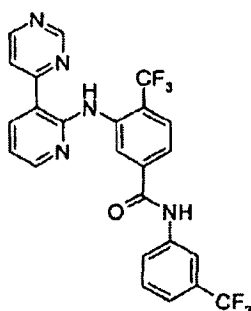
Síntesis de 4-metil-N-(3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)benzamida

5 Se calentó una mezcla de N-(3-(2-cloroetoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)benzamida (200 mg, 0,38 mmol), 1-metilpiperazina (76 mg, 0,76 mmol) y yoduro de sodio (cantidad catalítica) en DMF (5 ml) a 100°C durante 20 h. Después de enfriar hasta TA, se le añadió agua (50 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (3x50 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (3x50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con MeOH (NH₃)/DCM (del 1 al 5%) proporcionando el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. EM m/z= 592 [M+1]⁺. Calc. para C₃₁H₃₂F₃N₇O₂: 591,6.

10

Ej. n.º	Nombre de la estructura	Estructura	PM	Datos de EM
227	4-metil-N-(3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino) benzamida		578,59	579
228	N-(3-(2-(2-((isopropilamino)metil)pirrolidin-1-il)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)benzamida		633,72	634
229	N-(3-(2-((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)benzamida		592,62	593
230	4-(2-(3-(4-metil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)benzamido)-5-(trifluorometil)fenoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo		677,72	678

231	4-metil-N-(3-(2-(piperazin-1-il)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)benzamida		577,61	578
-----	--	--	--------	-----

Método G**Ejemplo 232****Síntesis de 3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida****5 Etapa 1. Preparación de 3-nitro-4-(trifluorometil)benzoato de etilo**

Se llevó ácido 3-nitro-4-(trifluorometil)benzoico (10 g, 43 mmol) a 100 ml de etanol y se le añadió ácido sulfúrico (11 ml) a la mezcla. Se calentó la reacción a reflujo durante 12 horas. Se eliminaron los componentes volátiles a vacío. Se diluyó el residuo obtenido con acetato de etilo y agua. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera. Entonces se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se eliminaron los componentes volátiles a vacío dando 3-nitro-4-(trifluorometil)benzoato de etilo, un aceite de color amarillo claro.

10 Etapa 2. Preparación de 3-amino-4-(trifluorometil)benzoato de etilo

Se llevó 3-nitro-4-(trifluorometil)benzoato de etilo (11,58 g, 44 mmol) a EtOH (150 ml) y se purgó a vacío. Entonces, bajo una atmósfera de nitrógeno, se le añadió Pd/C (1,15 g). Se agitó la mezcla a TA durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno usando un globo. Se filtró la reacción a través de una capa de Celite y se redujo el filtrado a presión reducida dando 3-amino-4-(trifluorometil)benzoato de etilo un sólido blanco.

20 Etapa 3. Preparación de 3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(trifluorometil)benzoato de etilo

Se mezclaron todos entre sí 4-(2-cloropiridin-3-il)pirimidina (1,5 g, 7,8 mmol), 3-amino-4-(trifluorometil)benzoato de etilo (2,0 g, 8,6 mmol), terc-butóxido de sodio (1,1 g, 12 mmol), rac-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (0,49 g, 0,78 mmol) en tolueno (25 ml) y se desgasificó a vacío. Se burbujeó nitrógeno en la reacción durante 5 minutos y entonces se le añadió acetato de paladio (II) (0,088 g, 0,39 mmol). Se calentó la mezcla hasta 80°C y se agitó durante la noche. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. Entonces se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo a del 5 al 40% en hexanos proporcionando 3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(trifluorometil)benzoato de etilo como un sólido marrón. EM m/z= 389 [M+1]⁺. Calc. para C₁₉H₁₅F₃N₄O₂: 388,11.

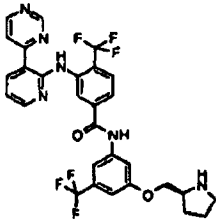
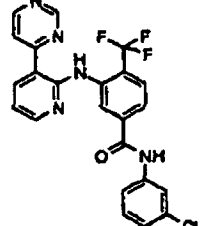
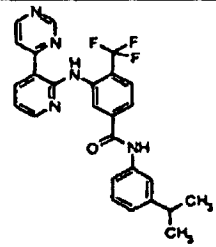
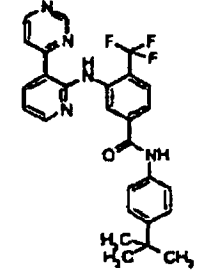
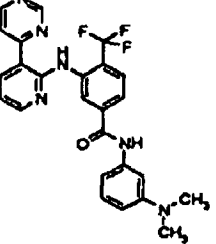
25 Etapa 4. Preparación de ácido 3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(trifluorometil)benzoico

Se suspendió 3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(trifluorometil)benzoato de etilo (2,50 g, 6 mmol) en EtOH (30 ml) y se trató con hidróxido de sodio 5 N (4 ml). Se agitó la mezcla a reflujo durante la noche. Se enfrió la reacción y se eliminaron los componentes volátiles a vacío. Se lavó el residuo con ácido acético diluido (10: 1 agua: ácido acético) y entonces se lavó con agua, dando ácido 3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(trifluorometil)benzoico como un sólido amarillo, después de secar en un horno de vacío a 60°C durante la noche. EM m/z= 361 [M+1]⁺. Calc. para C₁₇H₁₁F₃N₄O₂: 360,08.

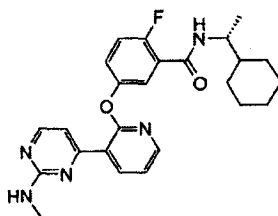
30 Etapa 5. Preparación de 3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida

5

Se mezclaron todos entre sí ácido 3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(trifluorometil)benzoico (0,13 g, 0,36 mmol), 3-(trifluorometil)benzenamina (0,070 g, 0,43 mmol), TBTU (0,14 g, 0,43 mmol), DIPEA (0,13 ml, 0,72 mmol) en un matraz de 25 ml que contenía 3 ml de DMF. Se agitó la mezcla en conjunto a temperatura ambiente durante 16 horas. Entonces se diluyó la reacción con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica (2 veces) con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, entonces con agua y luego salmuera. Entonces se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc a del 30 al 80% en hexanos dando 3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida como un sólido blanquecino. EM m/z = 504 $[M+1]^+$. Calc. para $C_{24}H_{15}F_6N_5O$: 503,12.

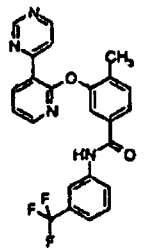
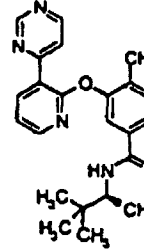
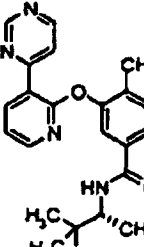
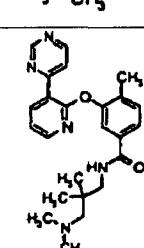
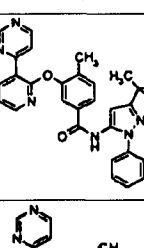
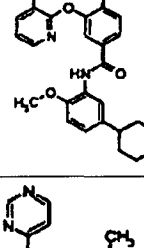
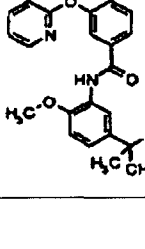
Ej. n.º	Nombre de la estructura	Estructura	PM	Datos de EM
233	3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-N-(3-((S)-pirrolidin-2-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida		602,54	603
234	N-(3-clorofenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(trifluorometil)benzamida		469,85	471
235	N-(3-isopropilfenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(trifluorometil)benzamida		477,49	478
236	N-(4-terc-butilfenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(trifluorometil)benzamida		491,51	492
237	N-(3-(dimetilamino)fenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(trifluorometil)benzamida		478,48	479

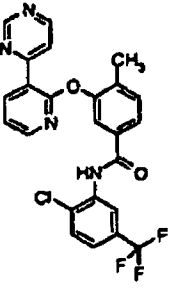
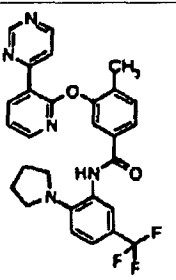
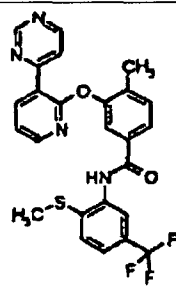
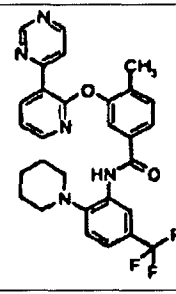
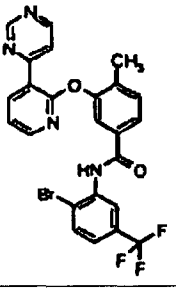
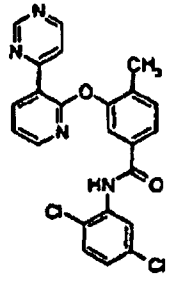
238	N-(3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(trifluorometil)benzamida		495,51	496
239	N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(trifluorometil)benzamida		475,47	476
240	N-(3-metoxifenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(trifluorometil)benzamida		465,43	466
241	N-(3-isopropoxifenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(trifluorometil)benzamida		493,49	494

Método H**Ejemplo 242****Síntesis de N-((1R)-1-ciclohexiletil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida**

- 5 A una disolución de clorhidrato de cloruro de 2-fluoro-5-[3-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-piridin-2-iloxi]-benzoilo (86 mg, 0,22 mmol) en THF (2,0 ml) se le añadió (R)-1-ciclohexil-etilamina (0,029 ml, 0,20 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a TA, se extinguió con NEt_3 en exceso, se concentró y se purificó mediante CCF preparativa (EtOAc al 100%) produciendo N-((1R)-1-ciclohexiletil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida. EM $m/z = 450 [M+1]^+$. Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_2$: 449,53.

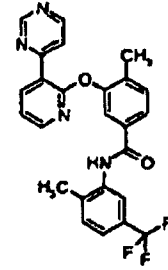
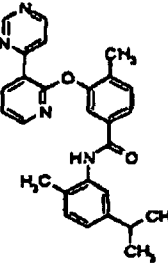
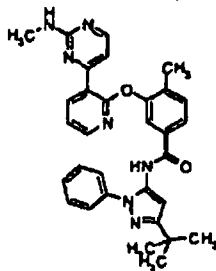
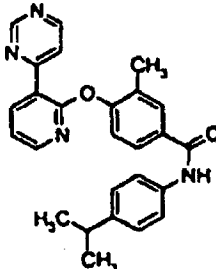
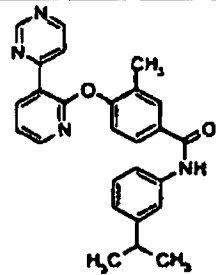
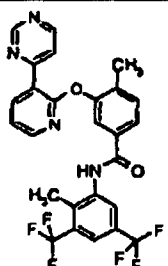
Ej. n.º	Nombre de la estructura	Estructura	PM	Datos de EM
---------	-------------------------	------------	----	-------------

243	4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida		450,42	473
244	4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-((1S)-1,2,2-trimetilpropil)benzamida		390,48	391
245	4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-((1R)-1,2,2-trimetilpropil)benzamida		390,48	391
246	N-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		419,53	420
247	N-(3-(1,1-dimetiletil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		504,59	505
248	N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		494,59	495
249	N-(5-(1,1-dimetiletil)-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		468,55	469

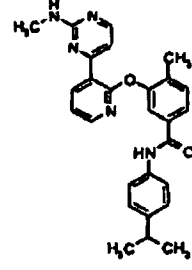
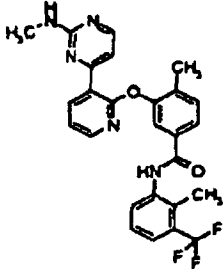
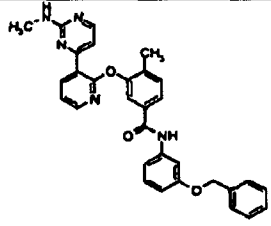
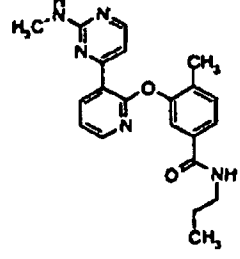
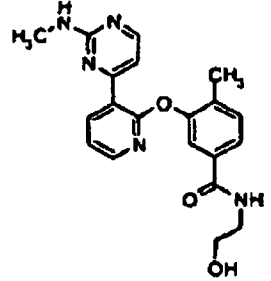
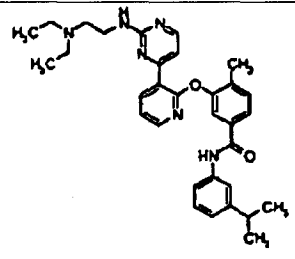
250	N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		484,86	485
251	4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		519,52	542
252	4-metil-N-(2-(metilsulfanil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		496,51	497
253	4-metil-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		533,55	534
254	N-(2-bromo-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		529,31	529
255	N-(2,5-diclorofenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		451,31	451

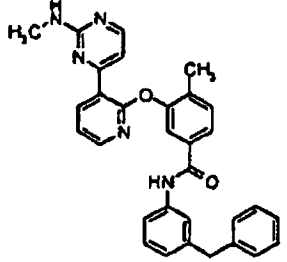
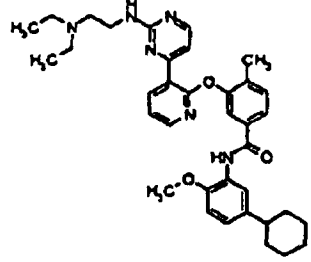
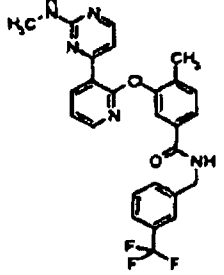
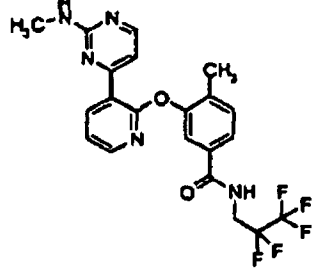
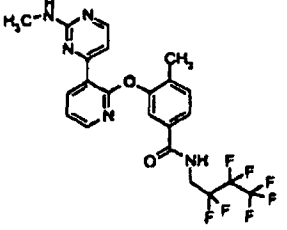
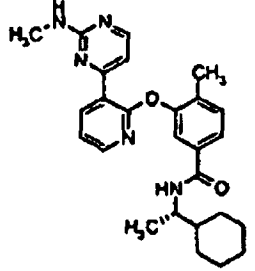
256	4-metil-N-(2-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		535,52	536
257	4-metil-N-(4-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		488,55	489
258	4-(metiloxi)-3-(((4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)carbonil)amino)benzoato de metilo		470,48	471
259	N-(2,5-bis(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		442,47	443
260	4-metil-N-(2-metil-5-(metiloxi)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		426,47	427
261	N-(1,1'-bifenil-3-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		458,52	459

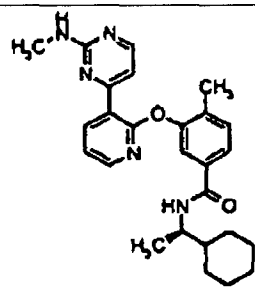
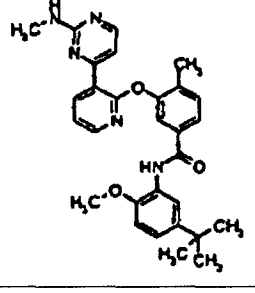
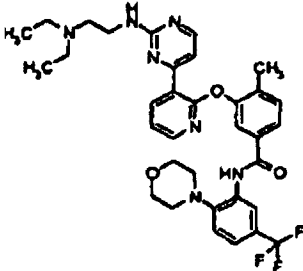
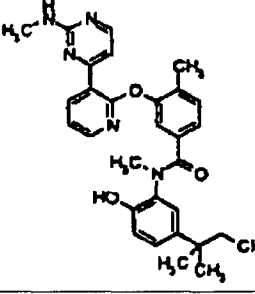
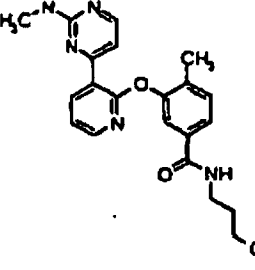
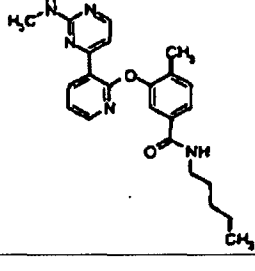
262	4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida		479,46	480
263	4-metil-N-(2-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		480,44	481
264	N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		523,63	524
265	4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(4-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)benzamida		517,59	518
266	4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		532,59	563
267	4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(3-(((2R)-1-metil-2-pirrolidinil) metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		592,62	593

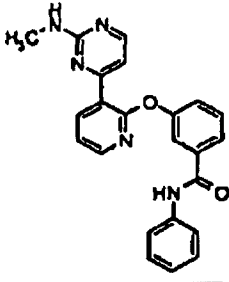
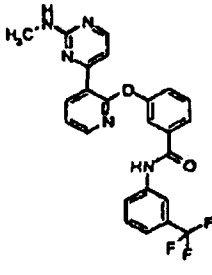
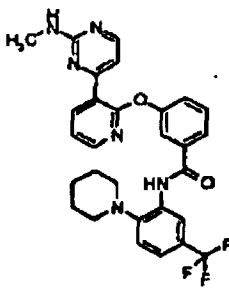
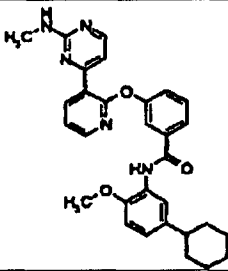
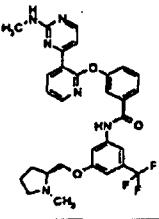
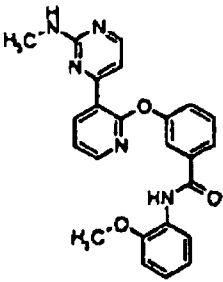
268	4-metil-N-(2-metil-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		464,44	465
269	4-metil-N-(2-metil-5-(1-metiletil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		438,53	439
270	N-(3-(1,1-dimetiletil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil) oxi)benzamida		533,63	534
271	3-metil-N-(4-(1-metiletil)fenil)-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		424,5	425
272	3-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		424,5	425
273	4-metil-N-(2-metil-3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		532,44	533

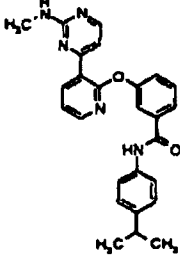
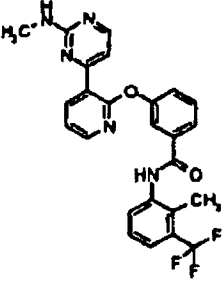
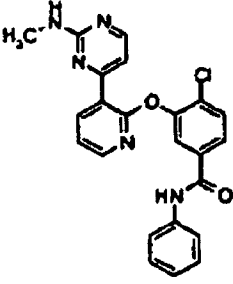
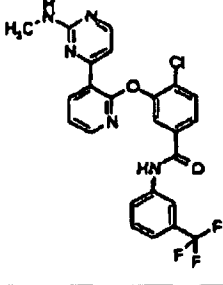
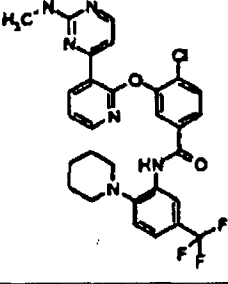
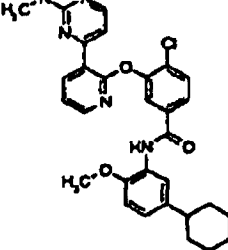
274	4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(2-(metiloksi)fenil)benzamida		441,49	442
275	N-(1,3-difenil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		524,58	525
276	4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(2-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		564,57	565
277	4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-((1R)-1-feniletil)benzamida		439,52	440
278	4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-((1S)-1-feniletil)benzamida		439,52	440
279	4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-fenilbenzamida		411,46	412

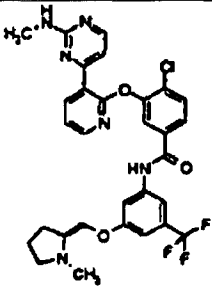
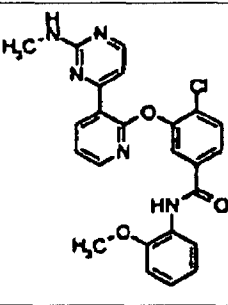
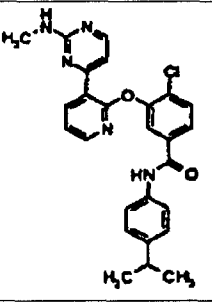
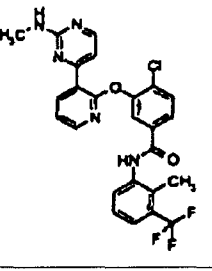
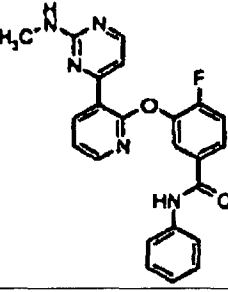
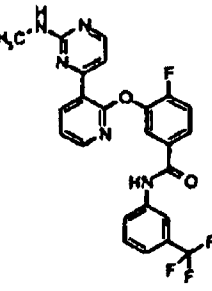
280	4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(4-(1-metiletil)fenil)benzamida		453,54	454
281	4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)benzamida		493,49	494
282	4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-((fenilmetil)oxi)fenil)benzamida		517,59	518
283	4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-propilbenzamida		377,45	378
284	N-(2-hidroxietil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		379,42	380
285	3-((3-(2-((2-(dietilamino)etil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida		538,69	539

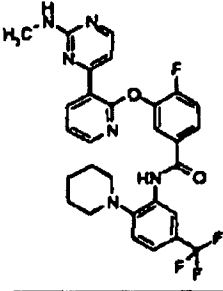
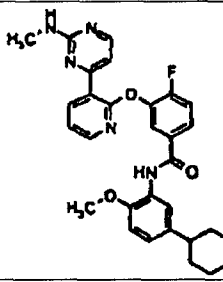
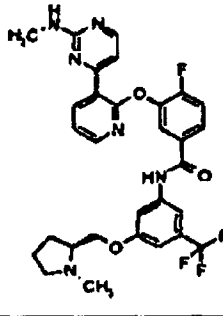
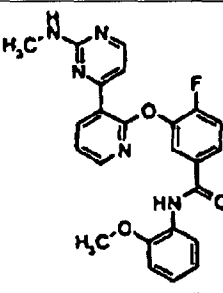
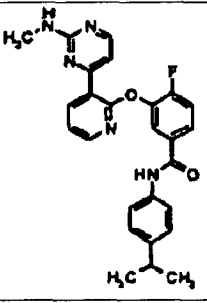
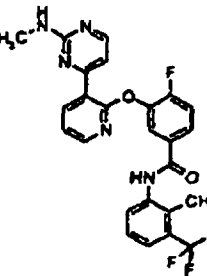
286	4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(3-(fenilmetil)fenil)benzamida		501,59	502
287	N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-3-((3-(2-(2-(dietilamino)etil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-4-metilbenzamida		608,78	609
288	4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-((3-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida		493,49	494
289	4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)benzamida		467,4	468
290	N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		517,4	518
291	N-((1S)-1-ciclohexiletil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		445,56	446

292	N-((1R)-1-ciclohexiletil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		445,56	446
293	N-(5-(1,1-dimetiletil)-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		497,6	498
294	3-((3-(2-((2-(dietilamino)etil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-4-metil-N-(2-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		649,71	650
295	N-(5-(1,1-dimetilpropil)-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		511,62	512
296	N-butil-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		391,47	392
297	4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-pentilbenzamida		405,5	406

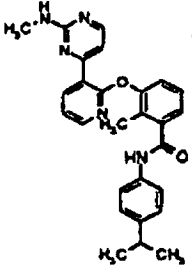
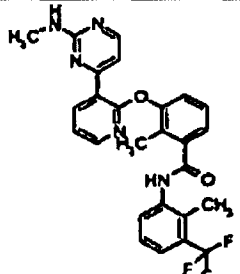
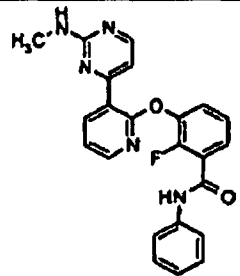
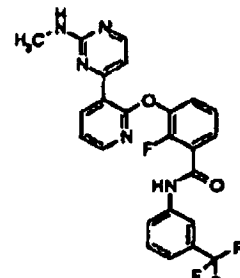
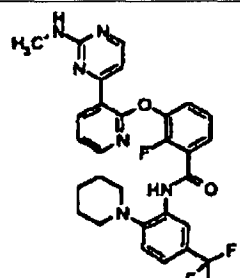
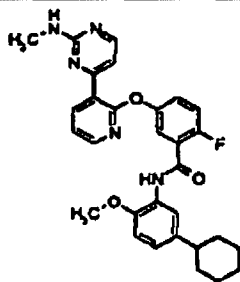
298	3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-fenilbenzamida		397,44	398
299	3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida		465,43	466
300	3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		548,57	549
301	N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		509,61	510
302	3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		578,59	579
303	3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metiloxi)fenil)benzamida		427,46	428

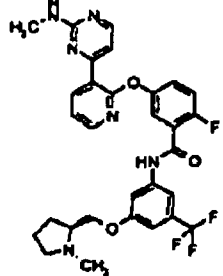
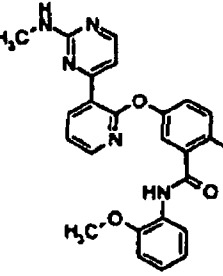
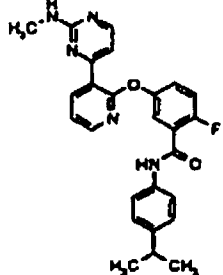
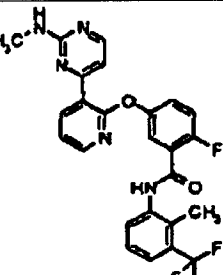
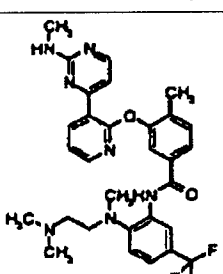
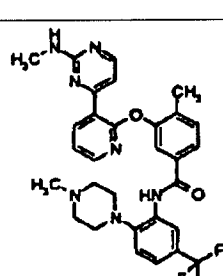
304	3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(4-(1-metiletil)fenil)benzamida		439,52	440
305	3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)benzamida		479,46	480
306	4-cloro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-fenilbenzamida		431,88	432
307	4-cloro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida		499,88	500
308	4-cloro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		583,01	583
309	4-cloro-N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		544,05	544

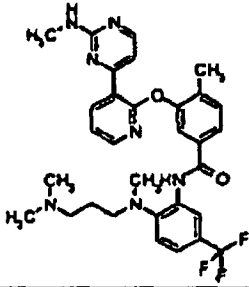
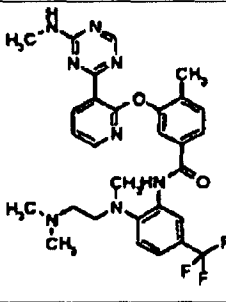
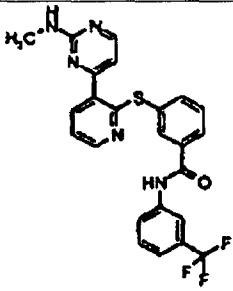
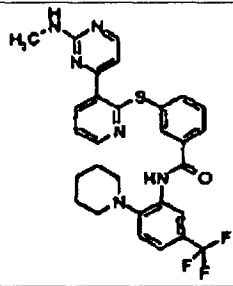
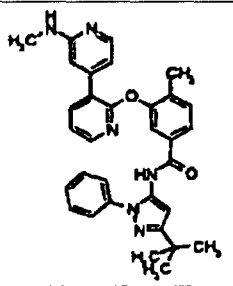
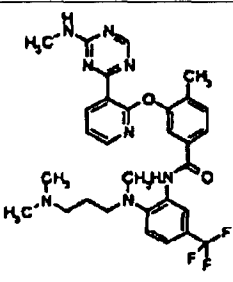
310	4-cloro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		613,04	613
311	4-cloro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metiloxi)fenil)benzamida		461,91	462
312	4-cloro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(4-(1-metiletil)fenil)benzamida		473,96	474
313	4-cloro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)benzamida		513,9	514
314	4-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-fenilbenzamida		415,43	416
315	4-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida		483,42	484

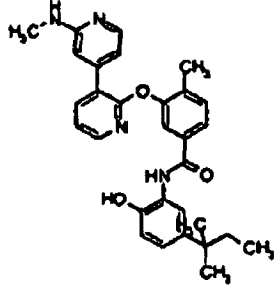
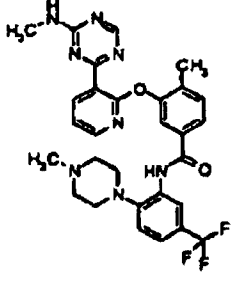
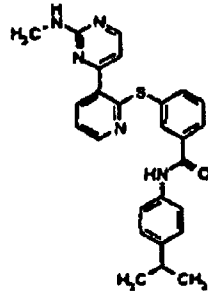
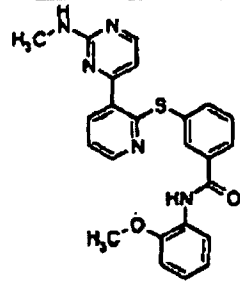
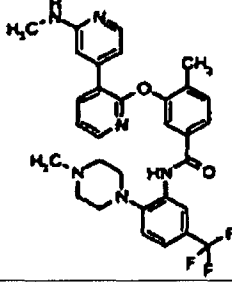
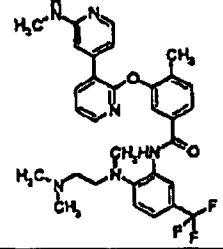
316	4-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		566,56	567
317	N-(5-ciclohexil-2-(metilossi)fenil)-4-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)benzamida		527,6	528
318	4-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)-N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)ossi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		596,58	597
319	4-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)-N-(2-(metilossi)fenil)benzamida		445,45	446
320	4-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)-N-(4-(1-metiletil)fenil)benzamida		457,51	458
321	4-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)-N-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)benzamida		497,45	498

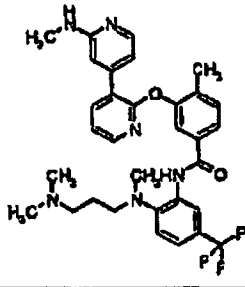
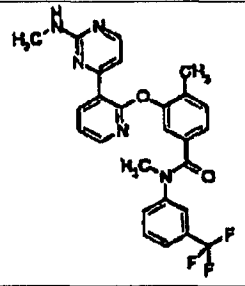
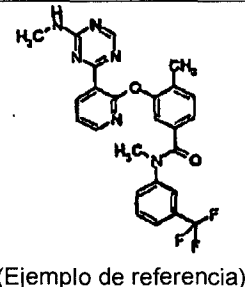
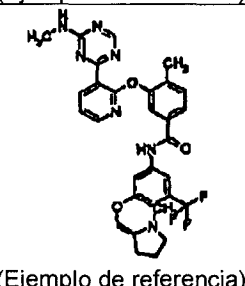
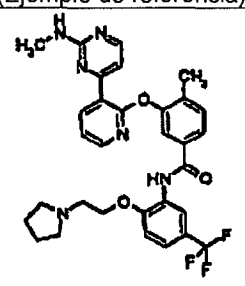
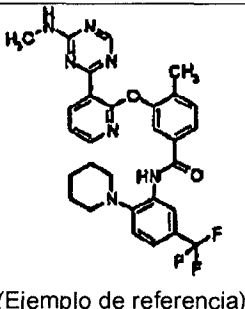
322	2-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-fenilbenzamida		411,46	412
323	2-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida		479,46	480
324	2-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		562,59	563
325	N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-2-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		523,63	524
326	2-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		592,62	593
327	2-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metiloxi)fenil)benzamida		441,49	442

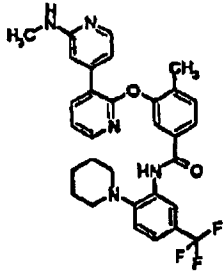
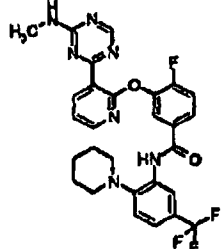
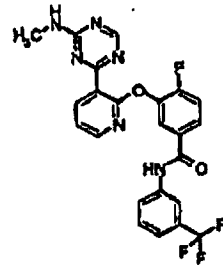
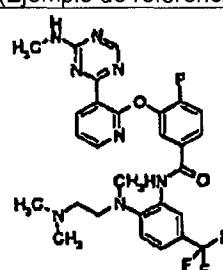
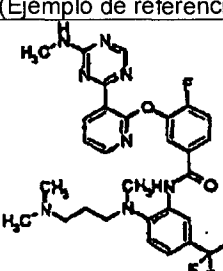
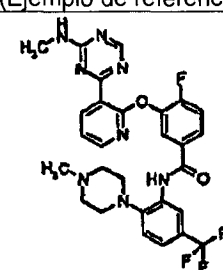
328	2-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(4-(1-metiletil)fenil)benzamida		453,54	454
329	2-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)benzamida		493,49	494
330	2-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-fenilbenzamida		415,43	416
331	2-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida		483,42	484
332	2-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		566,56	567
333	N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		527,6	528

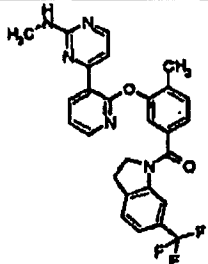
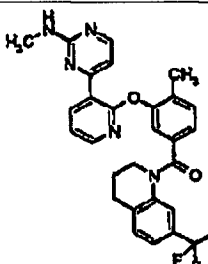
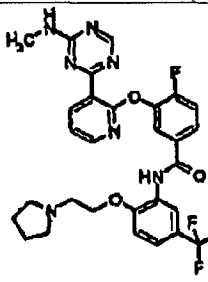
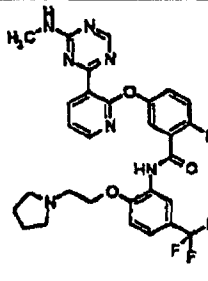
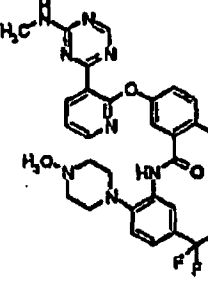
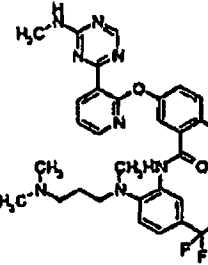
334	2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oksi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		596,58	597
335	2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(2-(metiloksi)fenil)benzamida		445,45	446
336	2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(4-(1-metiletil)fenil)benzamida		457,51	458
337	2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)benzamida		497,45	498
338	N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		579,62	580
339	4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(2-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		577,61	578

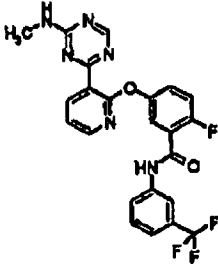
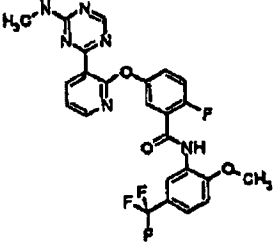
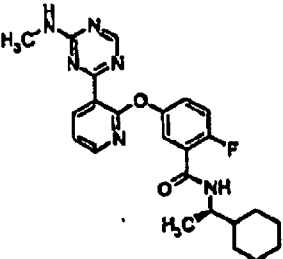
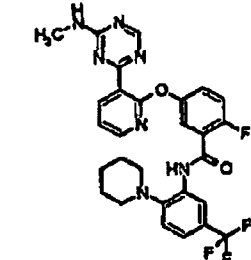
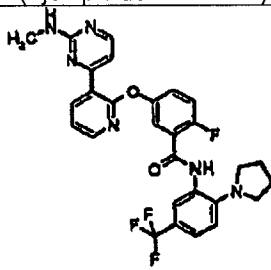
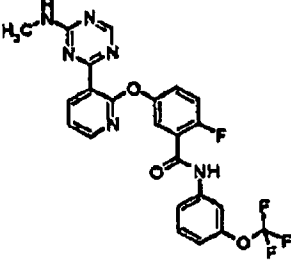
340	<p>N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida</p>		593,65	594
341	<p>N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oksi)benzamida</p>		580,61	581
342	<p>3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida</p>		481,50	482
343	<p>3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida</p>		564,63	565
344	<p>N-(3-(1,1-dimetiletil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)benzamida</p>		532,64	533
345	<p>N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oksi)benzamida</p>		594,64	595

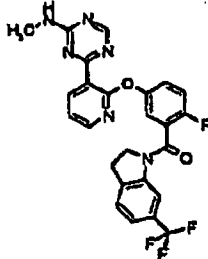
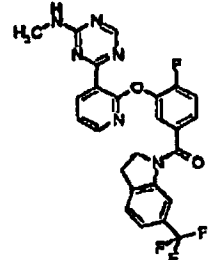
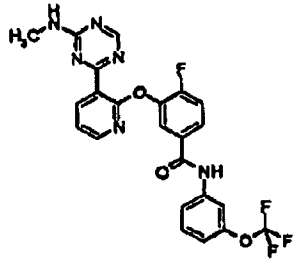
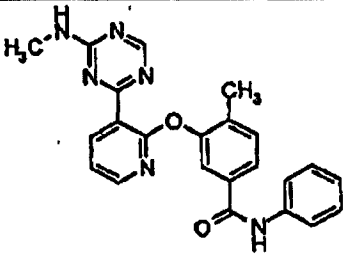
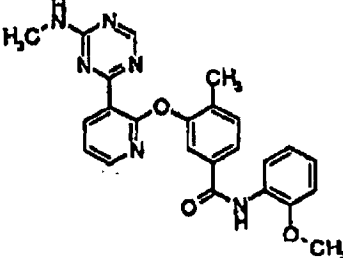
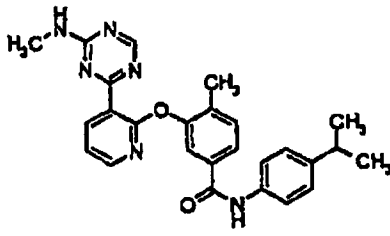
346	N-(5-(1,1-dimetilpropil)-2-hidroxifenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida		496,61	497
347	4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		578,6	579
348	3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)-N-(4-(1-metiletil)fenil)benzamida		455,58	456
349	3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)-N-(2-(metiloxi)fenil)benzamida		443,53	444
350	4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(2-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		576,62	577
351	N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida		578,64	579

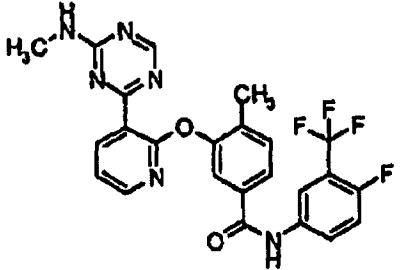
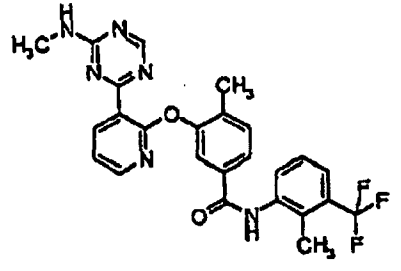
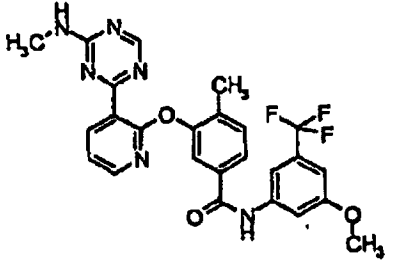
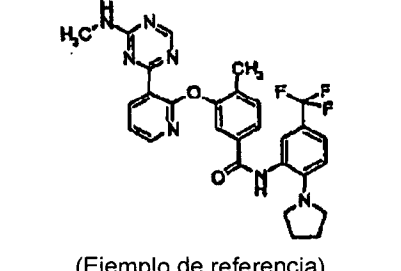
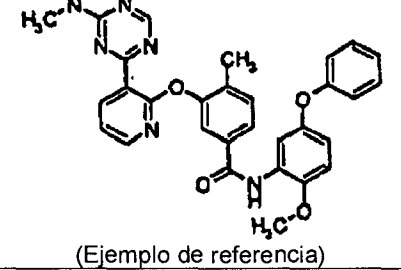
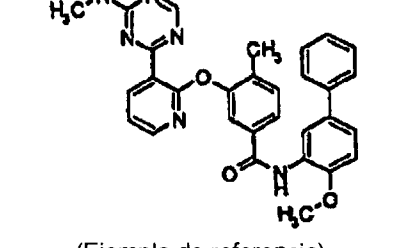
352	N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida		592,66	593
353	N,4-dimetil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida		493,49	494
354	N,4-dimetil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	494,48	495
355	4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil) metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	593,61	594
356	4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-((2-(1-pirrolidinil)etil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		592,62	593
357	4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	563,58	564

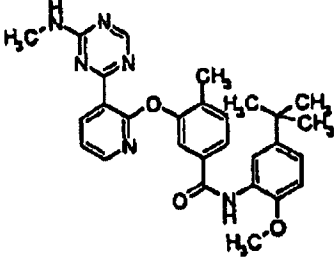
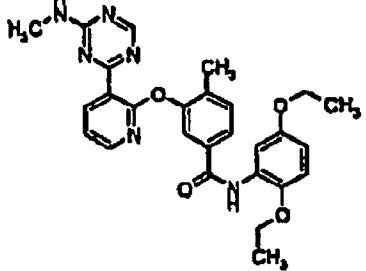
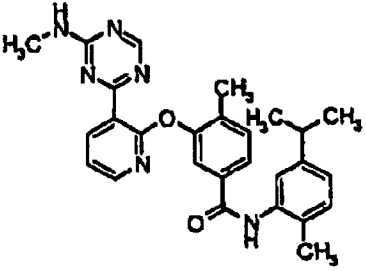
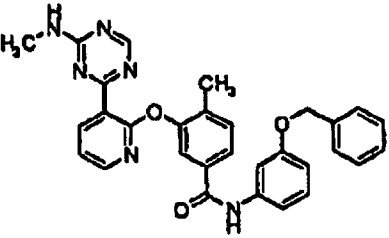
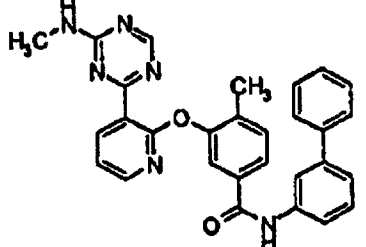
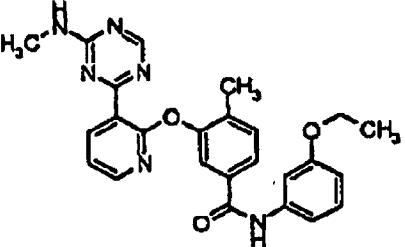
358	4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		561,61	562
359	4-fluoro-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		567,54	568
		(Ejemplo de referencia)		
360	4-fluoro-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida		484,41	485
		(Ejemplo de referencia)		
361	N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-4-fluoro-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida		584,58	585
		(Ejemplo de referencia)		
362	N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-4-fluoro-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida		598,6	599
		(Ejemplo de referencia)		
363	4-fluoro-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		582,56	593
		(Ejemplo de referencia)		

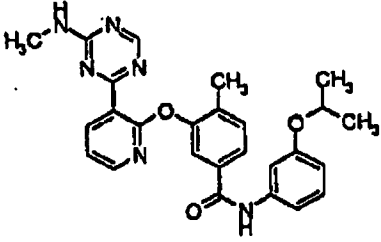
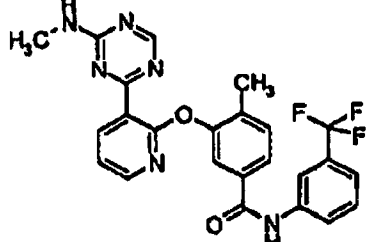
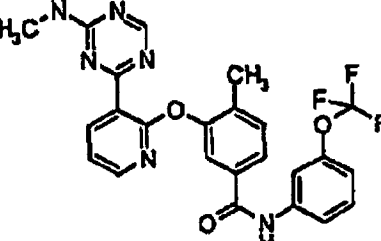
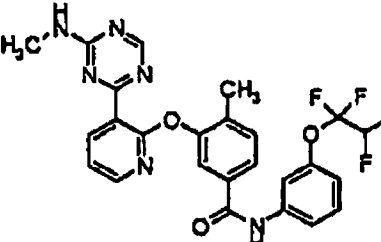
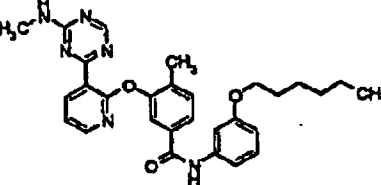
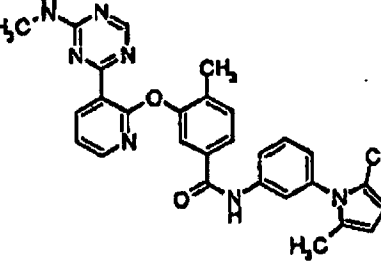
364	N-metil-4-(2-((2-metil-5-((6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil)fenil)oxi)-3-piridinil)-2-pirimidinamina		505,5	506
365	N-metil-4-(2-((2-metil-5-((7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinil)carbonil)fenil)oxi)-3-piridinil)-2-pirimidinamina		519,52	520
366	4-fluoro-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(2-((2-(1-pirrolidinil)etil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	 <p data-bbox="847 1122 1102 1149">(Ejemplo de referencia)</p>	597,57	598
367	2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(2-((2-(1-pirrolidinil)etil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	 <p data-bbox="847 1435 1102 1458">(Ejemplo de referencia)</p>	597,57	598
368	2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	 <p data-bbox="847 1749 1102 1787">(Ejemplo de referencia)</p>	582,56	583
369	N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida		598,6	599

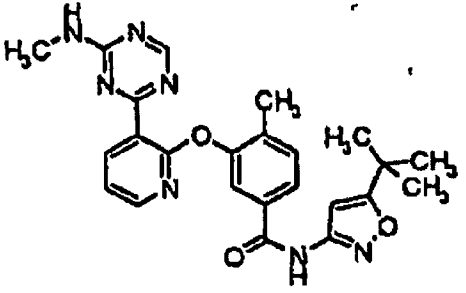
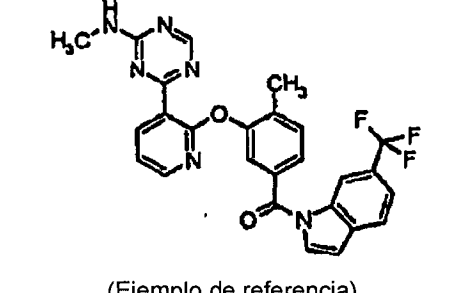
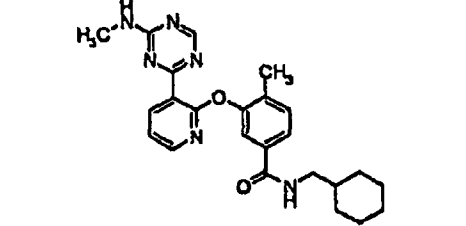
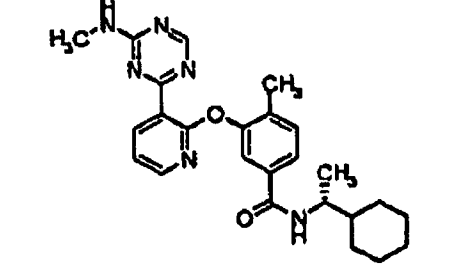
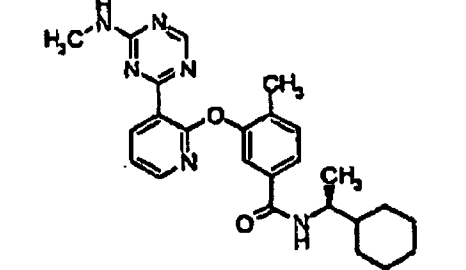
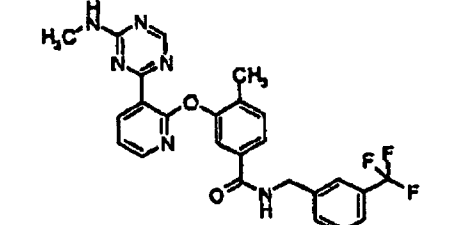
		(Ejemplo de referencia)		
370	2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida		484,41	485
		(Ejemplo de referencia)		
371	2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		514,44	515
		(Ejemplo de referencia)		
372	N-((1R)-1-ciclohexiletil)-2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida		450,51	451
		(Ejemplo de referencia)		
373	2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		567,54	568
		(Ejemplo de referencia)		
374	2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		552,53	553
		(Ejemplo de referencia)		
375	2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(3-((trifluorometil)oxi)fenil)benzamida		500,41	501
		(Ejemplo de referencia)		

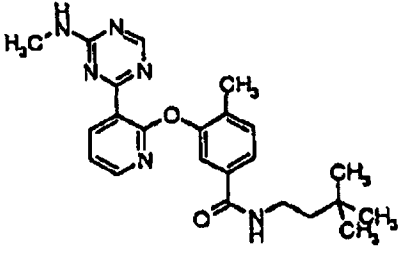
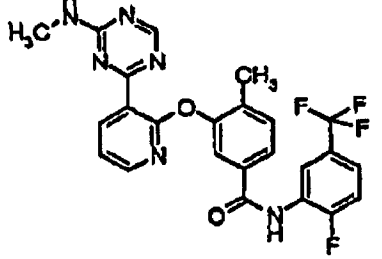
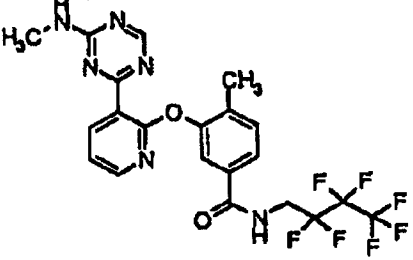
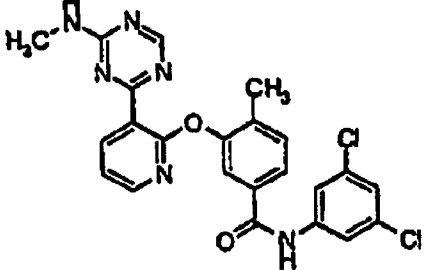
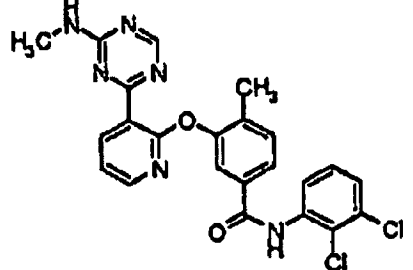
376	4-(2-((4-fluoro-3-((6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil)fenil)oxi)-3-piridinil)-N-metil-1,3,5-triazin-2-amina	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	510,45	511
377	4-(2-((2-fluoro-5-((6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil)fenil)oxi)-3-piridinil)-N-metil-1,3,5-triazin-2-amina	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	510,45	511
378	4-fluoro-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(3-((trifluorometil)oxi)fenil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	500,41	501
379	4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-fenilbenzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	412,45	413
380	4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metiloxi)fenil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	442,48	443
381	4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(4-(1-metiletil)fenil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	454,53	455

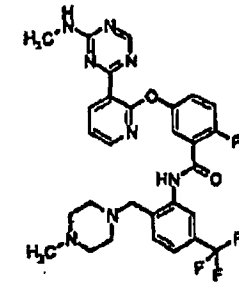
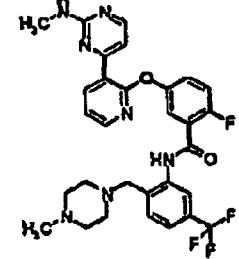
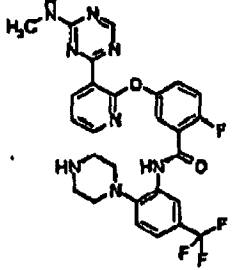
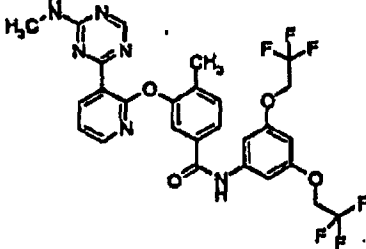
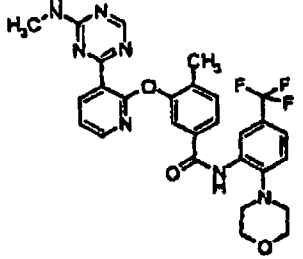
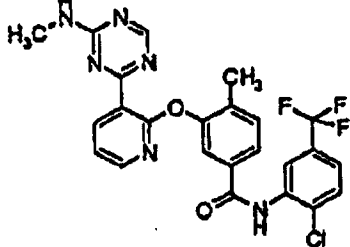
382	N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	498,44	499
383	4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	494,48	495
384	4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	510,47	511
385	4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	549,55	550
386	4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metiloxi)-5-(feniloxi)fenil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	534,57	535
387	4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(4-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il) benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	518,57	519

388	N-(5-(1,1-dimetiletil)-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	498,58	499
389	N-(2,5-bis(etiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	500,56	501
390	4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(2-metil-5-(1-metiletil)fenil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	468,56	469
391	4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(3-((fenilmetil)oxi)fenil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	518,57	519
392	N-(1,1'-bifenil-3-il)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	488,55	489
393	N-(3-(etiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida		456,5	457

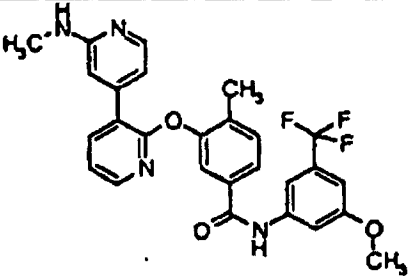
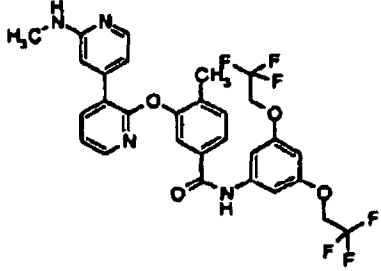
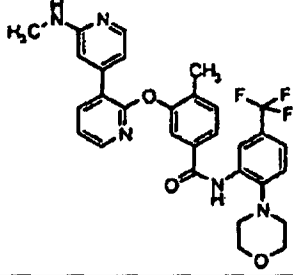
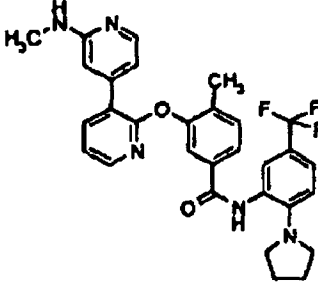
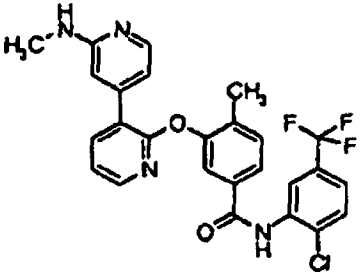
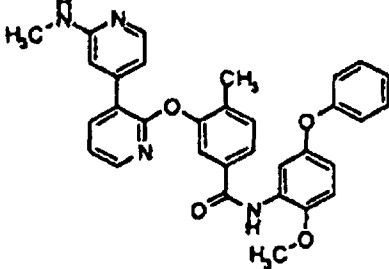
394	4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(1-metiletil)oxi)fenil)benzamida	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	470,53	471
395	4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	480,45	481
396	4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(3-((trifluorometil)oxi)fenil)benzamida	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	496,45	497
397	4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(3-((1,1,2,2-tetrafluoroetil)oxi)fenil)benzamida	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	528,46	529
398	N-(3-(hexiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	512,61	513
399	N-(3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	505,58	506

400	N-(5-(1,1-dimetiletil)-3-isoxazolil)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	459,51	460
401	N-metil-4-(2-((2-metil-5-((6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il) carbonil)fenil)oxi)-3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-amina	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	504,47	505
402	N-(ciclohexilmetil)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	432,52	433
403	N-((1R)-1-ciclohexiletil)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	446,55	447
404	N-((1S)-1-ciclohexiletil)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	446,55	447
405	4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-((3-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida		494,48	495

406	N-(3,3-dimetilbutil)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	420,51	421
407	N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	498,44	499
408	N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutil)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	518,39	519
409	N-(3,5-diclorofenil)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	481,34	481
410	N-(2,3-diclorofenil)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	481,34	481

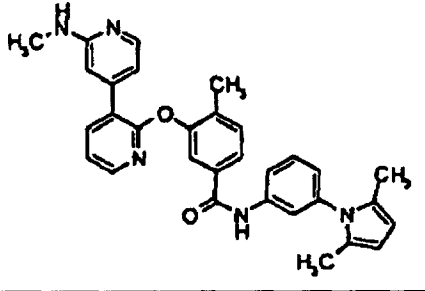
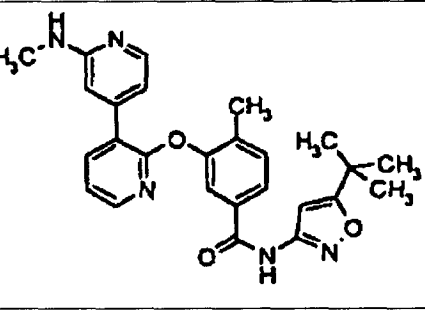
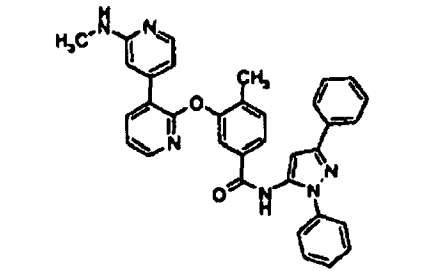
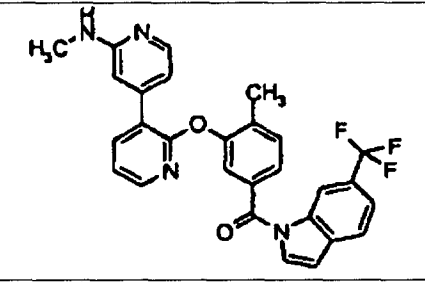
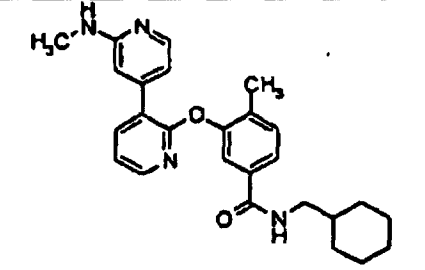
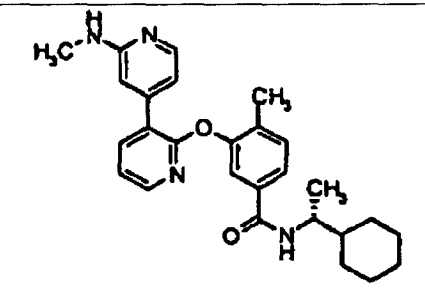
411	2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(2-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	596,59	597
412	2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		595,6	596
413	2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(1-piperazinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	568,53	569
414	N-(3,5-bis((2,2,2-trifluoroetil)oxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	608,5	609
415	4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	565,55	566
416	N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida		514,89	515

		(Ejemplo de referencia)		
417	N-(1,3-difenil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida		554,61	555
		(Ejemplo de referencia)		
418	4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-fenilbenzamida		410,48	411
419	4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(2-(metiloxi)fenil)benzamida		440,5	441
420	4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(4-(1-metiletil)fenil)benzamida		452,56	453
421	N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida		496,46	497
422	4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)benzamida		492,5	493

423	4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)-N-(3-(metiloksi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		508,5	509
424	N-(3,5-bis((2,2,2-trifluoroetil)oksi)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)benzamida		606,52	607
425	4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)-N-(2-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		563,58	564
426	4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)-N-(2-(1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		547,58	548
427	N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)benzamida		512,92	513
428	4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)-N-(2-(metiloksi)-5-(feniloksi)fenil)benzamida		532,6	533

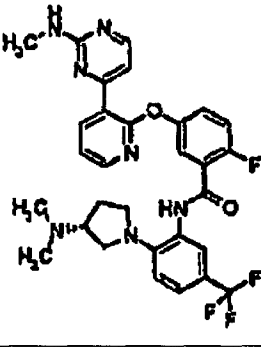
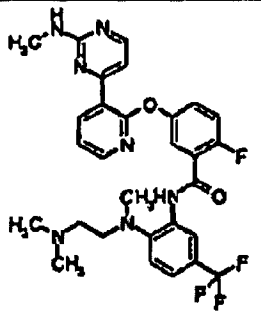
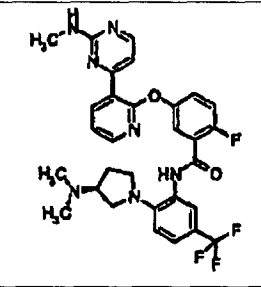
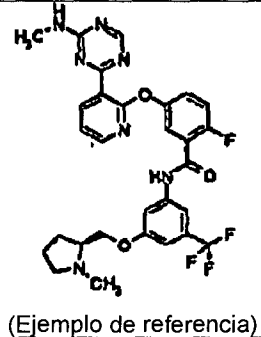
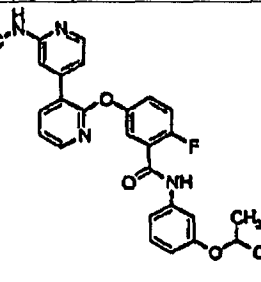
429	4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)-N-(4-(metiloksi)-1,1'-bifenil-3-il)benzamida		516,6	517
430	N-(5-(1,1-dimetiletil)-2-(metiloksi)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)benzamida		496,61	497
431	N-(2,5-bis(etiloksi)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)benzamida		498,58	499
432	4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)-N-(2-metil-5-(1-metiletil)fenil)benzamida		466,58	467
433	4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)-N-(3-((fenilmetil)oksi)fenil)benzamida		516,6	517
434	N-(1,1'-bifenil-3-il)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)benzamida		486,57	487

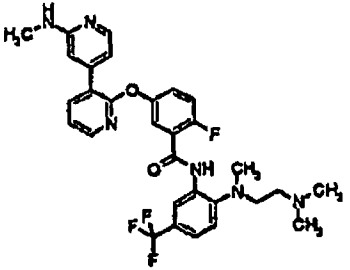
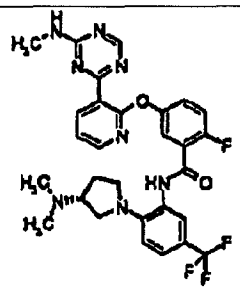
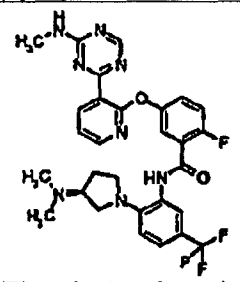
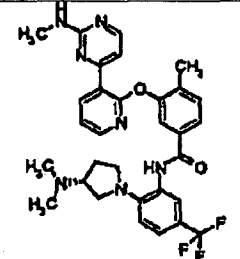
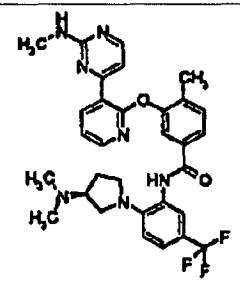
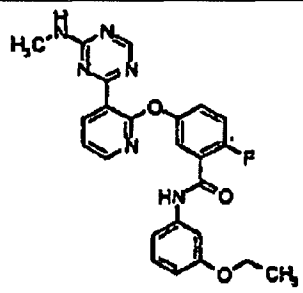
435	N-(3-(etiloxi)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida		454,53	455
436	4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(3-((1-metiletil)oxi)fenil)benzamida		468,55	469
437	4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida		478,47	479
438	4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(3-((trifluorometil)oxi)fenil)benzamida		494,47	495
439	4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(3-((1,1,2,2-tetrafluoroetil)oxi)fenil)benzamida		526,49	527
440	N-(3-(hexiloxi)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida		510,63	511

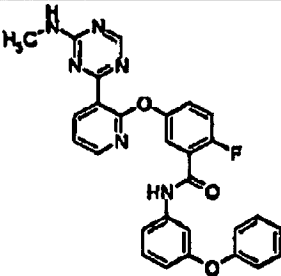
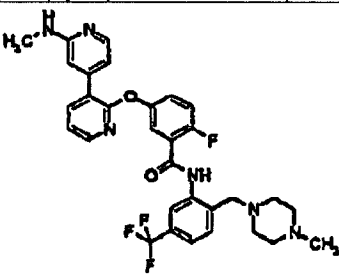
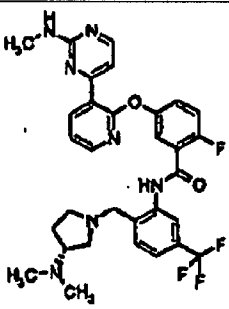
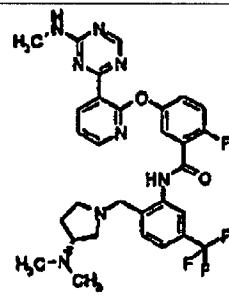
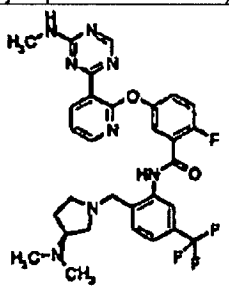
441	N-(3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)benzamida		503,6	504
442	N-(5-(1,1-dimetiletil)-3-isoxazolil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)benzamida		457,53	458
443	N-(1,3-difenil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)benzamida		552,63	553
444	N-metil-2-((2-metil-5-((6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)carbonil)fenil)oksi)-3,4'-bipiridin-2'-amina		502,49	503
445	N-(ciclohexilmetil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)benzamida		430,55	431
446	N-((1R)-1-ciclohexiletil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)benzamida		444,58	445

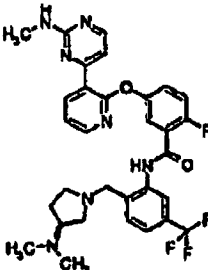
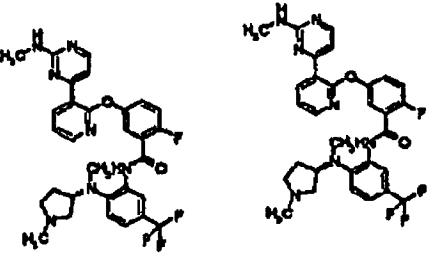
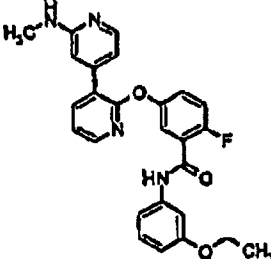
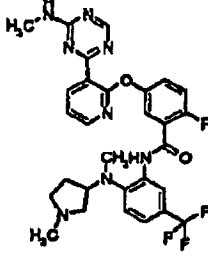
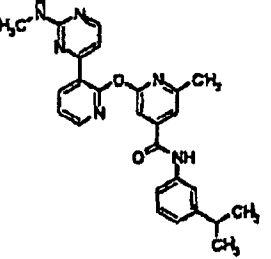
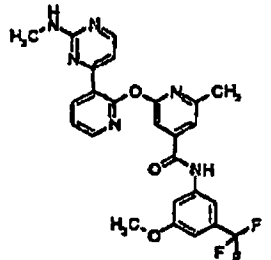
447	N-((1S)-1-ciclohexiletil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida		444,58	445
448	4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-((3-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida		492,5	493
449	N-(3,3-dimetilbutil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida		418,54	419
450	N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida		496,46	497
451	N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida		516,41	517
452	N-(3,5-diclorofenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida		479,37	479

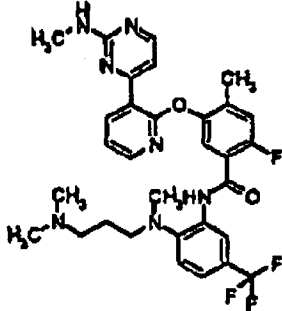
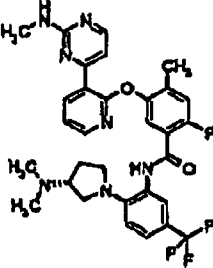
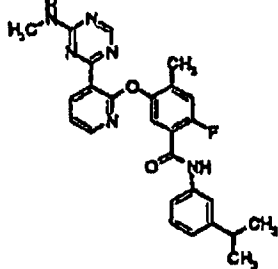
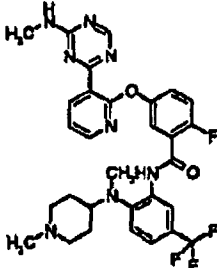
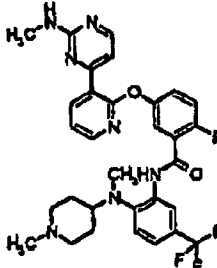
453	N-(2,3-diclorofenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida		479,37	479
454	2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(3-((1-metiletil)oxi)fenil)benzamida		474,49	475
455	N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		597,61	589
456	2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		581,57	582
457	2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-((trifluorometil)oxi)fenil)benzamida		499,42	500
458	2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-((1-metiletil)oxi)fenil)benzamida		473,51	474

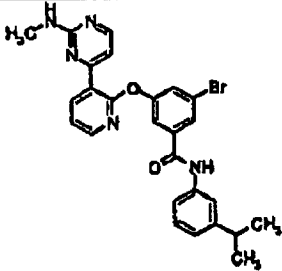
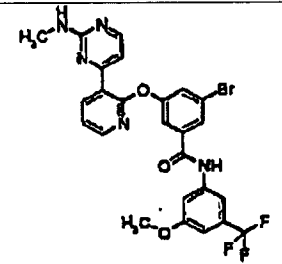
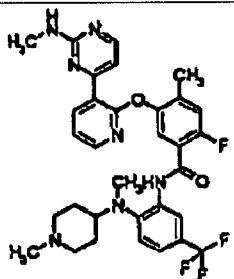
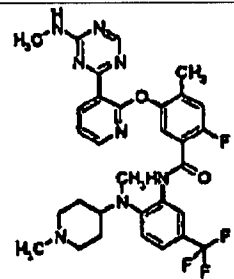
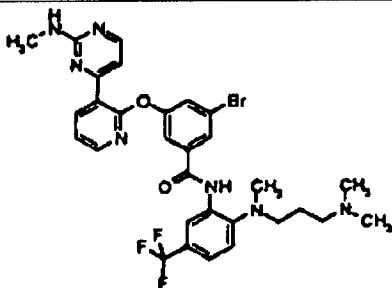
459	N-(2-((3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		595,6	596
460	N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		583,59	584
461	N-(2-((3S)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		595,6	596
462	2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	597,57	598
463	2-fluoro-5-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(3-((1-metiletil)oxi)fenil)benzamida		472,52	573

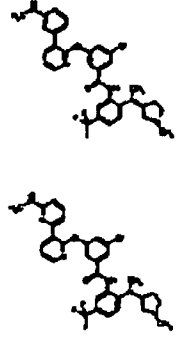
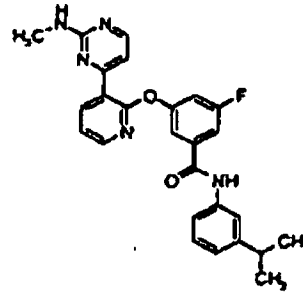
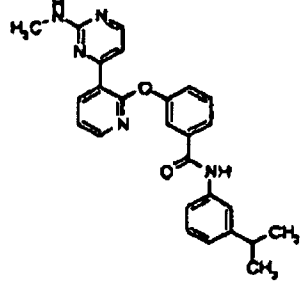
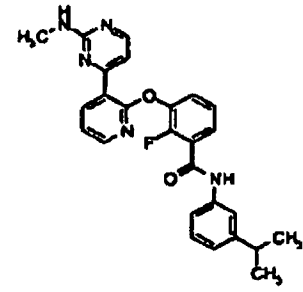
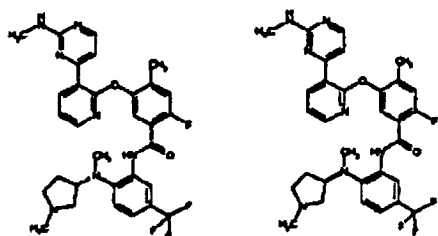
464	<p>N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida</p>		582,6	583
465	<p>N-(2-((3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida</p>	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	596,59	597
466	<p>N-(2-((3S)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida</p>	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	596,59	597
467	<p>N-(2-((3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida</p>		591,63	592
468	<p>N-(2-((3S)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida</p>		591,63	592
469	<p>N-(3-(etiloxi)fenil)-2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida</p>	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	460,47	461

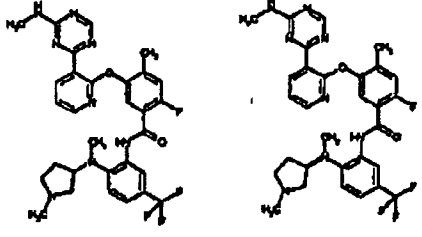
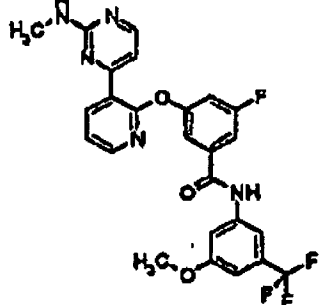
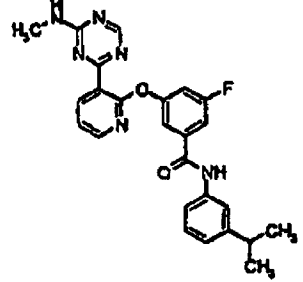
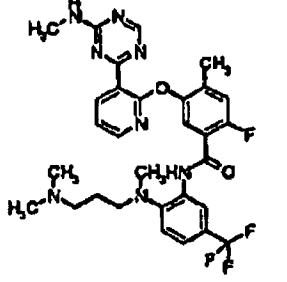
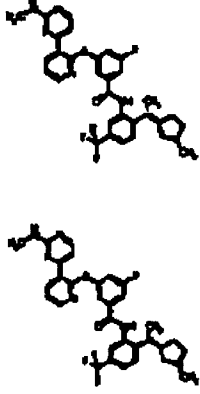
470	2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(feniloxi)fenil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	508,51	509
471	2-fluoro-5-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(2-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		594,61	595
472	N-(2-(((3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		609,63	610
473	N-(2-(((3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	610,61	611
474	N-(2-(((3S)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	610,61	611

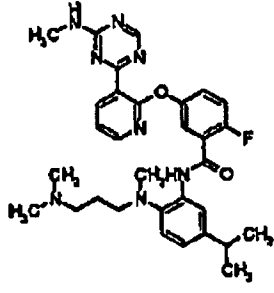
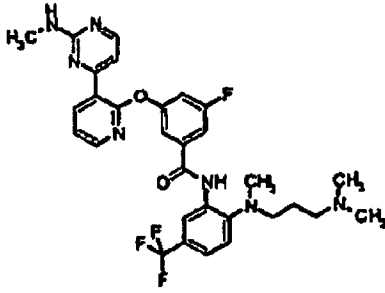
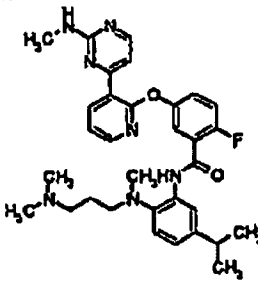
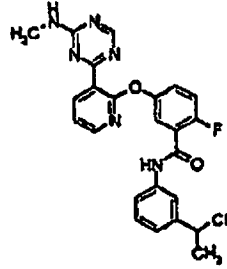
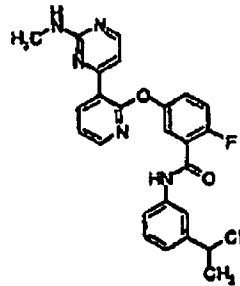
475	<p>N-(2-(((3S)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida</p>		609,63	610
476	<p>2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida</p>		595,6	596
477	<p>N-(3-(etiloxi)fenil)-2-fluoro-5-((2-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida</p>		458,49	459
478	<p>2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida</p>	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	596,59	597
479	<p>2-metil-6-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)-4-piridincarboxamida</p>		454,53	455
480	<p>2-metil-6-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-4-piridincarboxamida</p>		510,47	511

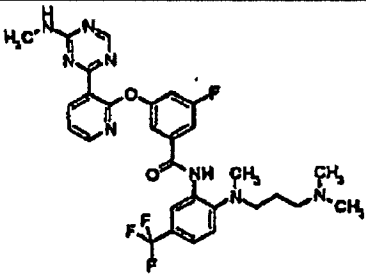
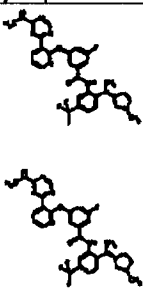
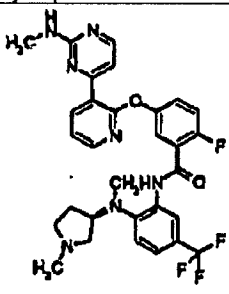
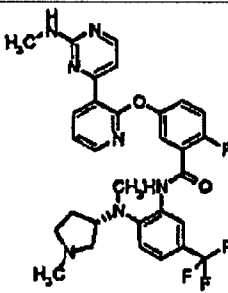
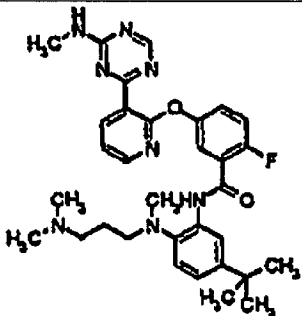
481	N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-4-metil-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		611,64	612
482	N-(2-((3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-4-metil-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		609,63	610
483	2-fluoro-4-metil-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	472,52	473
484	2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metil(1-metil-4-piperidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	610,61	611
485	2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metil(1-metil-4-piperidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		609,63	610

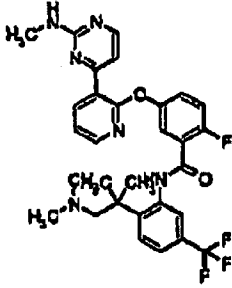
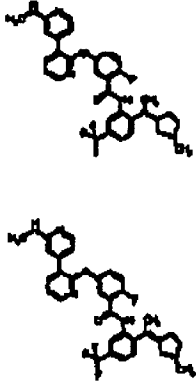
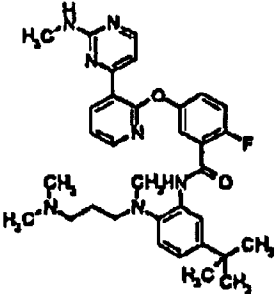
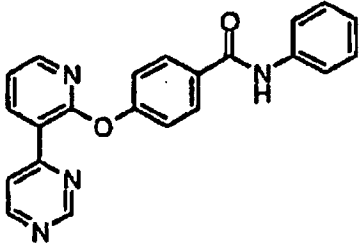
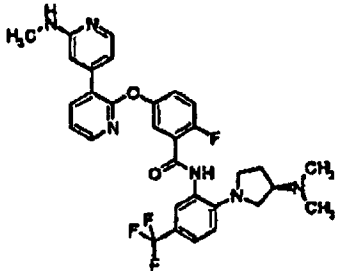
486	3-bromo-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida		518,41	518
487	3-bromo-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		574,36	574
488	2-fluoro-4-metil-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metil(1-metil-4-piperidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		623,65	624
489	2-fluoro-4-metil-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metil(1-metil-4-piperidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	624,64	625
490	3-bromo-N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		658,52	658

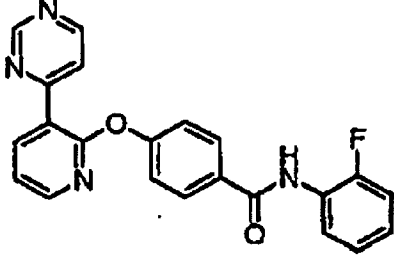
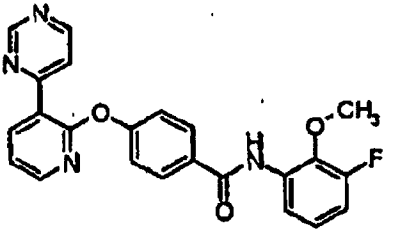
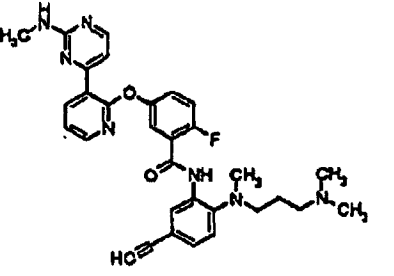
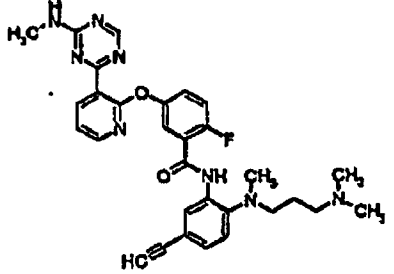
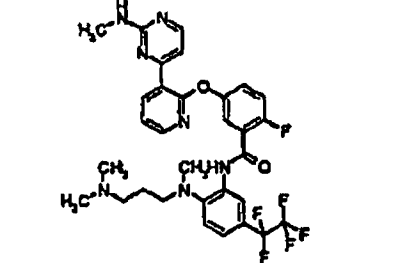
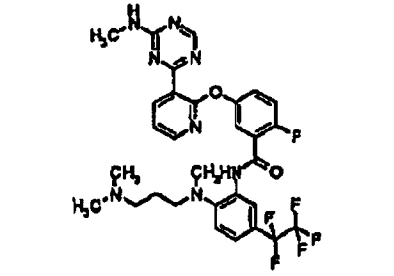
491	3-bromo-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(2-(metil((1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		656,51	656
492	3-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida		457,51	458
493	3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida		439,52	440
494	2-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida		457,51	458
495	2-fluoro-4-metil-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(2-(metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		609,63	610

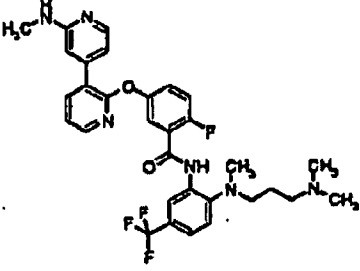
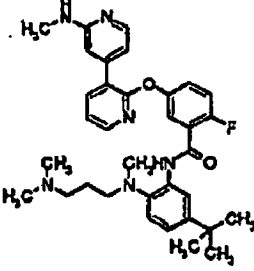
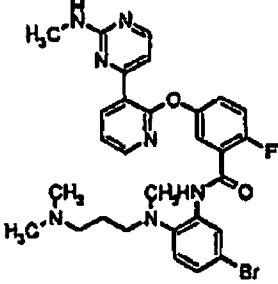
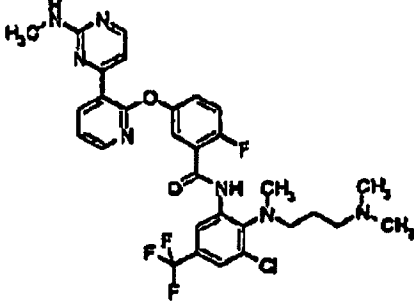
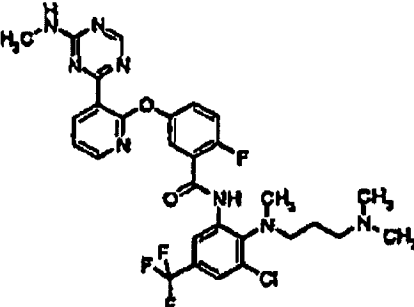
496	<p>2-fluoro-4-metil-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida</p>	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	610,62	611
497	<p>3-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida</p>		513,45	514
498	<p>3-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida</p>	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	458,5	459
499	<p>N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-4-metil-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida</p>	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	512,63	613
500	<p>3-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida</p>		595,6	596

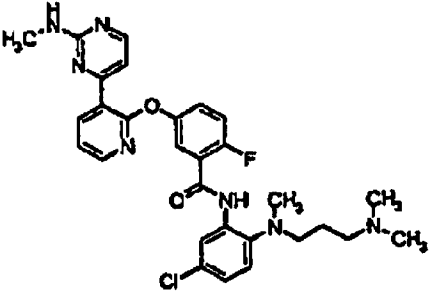
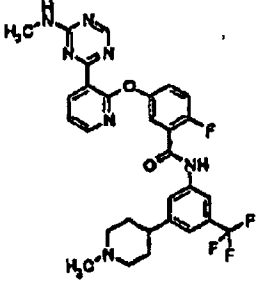
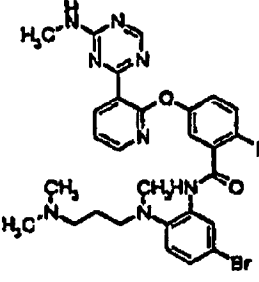
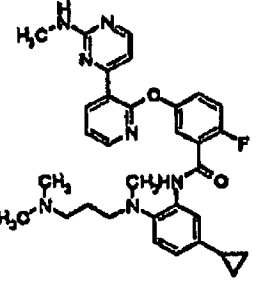
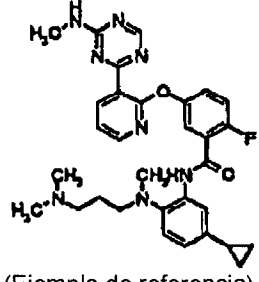
501	<p>N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(1-metiletil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida</p>	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	572,68	573
502	<p>N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-3-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida</p>		597,61	598
503	<p>N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(1-metiletil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida</p>		571,7	572
504	<p>2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida</p>	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	458,5	459
505	<p>2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida</p>		457,51	458

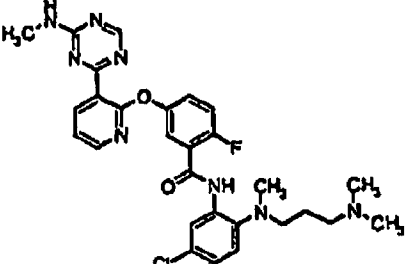
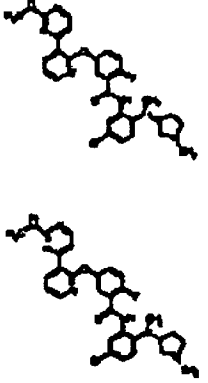
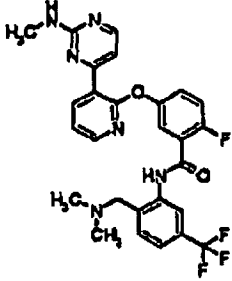
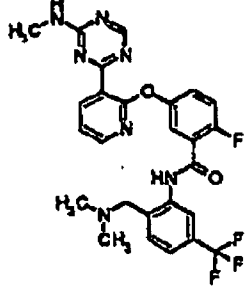
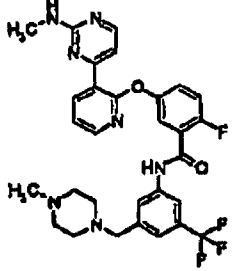
506	<p>N-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-3-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida</p>	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	598,6	599
507	<p>3-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida</p>	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	596,59	597
508	<p>2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metil((3R)-1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida</p>		595,6	596
509	<p>2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida</p>		595,6	596
510	<p>N-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(1,1-dimetiletil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida</p>	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	586,71	587

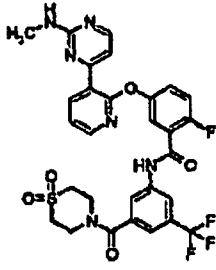
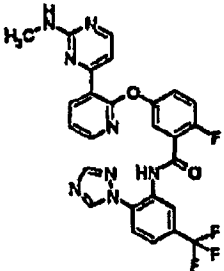
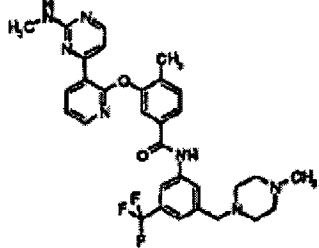
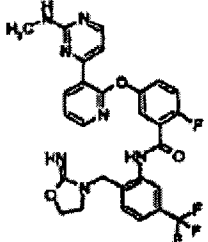
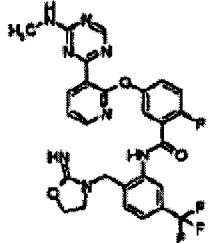
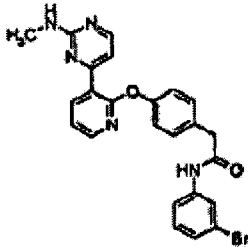
511	<p>N-(2-(2-(dimetilamino)-1,1-dimetiletil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida</p>		582,6	583
512	<p>2-fluoro-5-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)-N-(2-(metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida</p>		594,61	595
513	<p>N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(1,1-dimetiletil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida</p>		585,72	586
514	<p>N-fenil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida</p>		368,39	369
515	<p>N-(2-((3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)benzamida</p>		594,61	595

516	N-(2-fluorofenil)-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		386,38	387
517	N-(3-fluoro-2-(metiloxi)fenil)-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		416,41	417
518	N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-etinilfenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		553,64	554
519	N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-etinilfenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	554,63	555
520	N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(pentafluoroetil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		647,62	648
521	N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(pentafluoroetil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	648,61	649

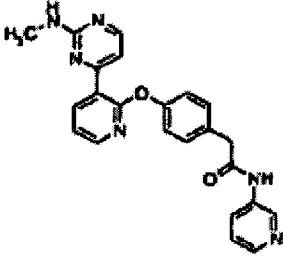
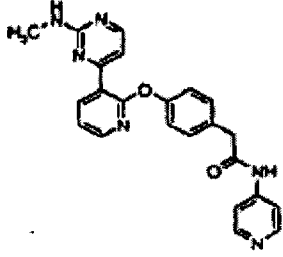
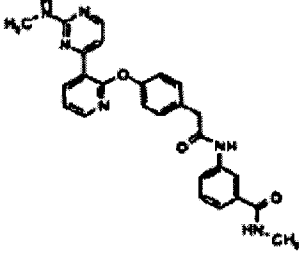
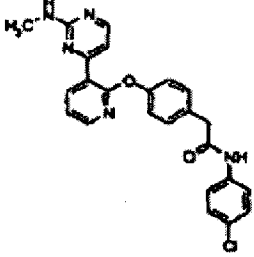
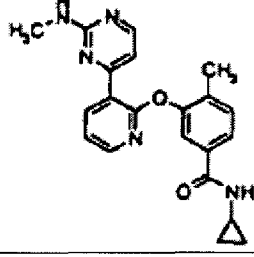
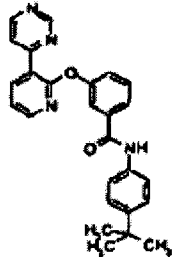
522	<p>N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida</p>		596,63	597
523	<p>N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(1,1-dimetiletil)fenil)-2-fluoro-5-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida</p>		584,74	585
524	<p>N-(5-bromo-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-piridinil)-2-piridinil)oxi)benzamida</p>		608,51	610
525	<p>N-(3-cloro-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-piridinil)-2-piridinil)oxi)benzamida</p>		632,06	632
526	<p>N-(3-cloro-2-((3-{dimetilamino}propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida</p>	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	633,05	633

527	N-(5-cloro-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		564,06	564
528	2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(1-metil-4-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	581,57	582
529	N-(5-bromo-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)fenil)-2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	609,5	609
530	N-(5-ciclopropil-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		569,68	570
531	N-(5-ciclopropil-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)fenil)-2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	570,67	571

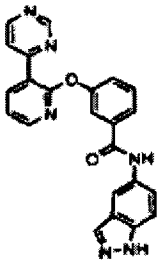
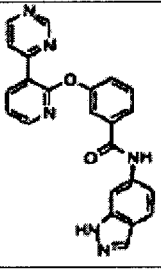
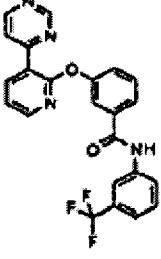
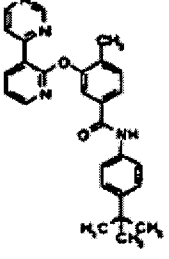
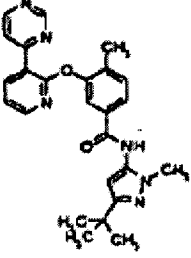
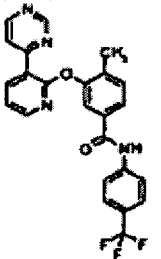
532	<p>N-(5-cloro-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)fenil)-2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida</p>	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	565,05	565
533	<p>N-(5-cloro-2-(metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida</p>		562,04	562
534	<p>N-(2-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida</p>		540,52	541
535	<p>N-(2-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida</p>	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	541,51	542
536	<p>2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida</p>		595,6	596

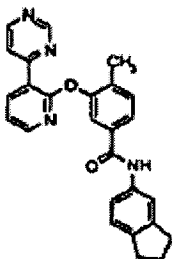
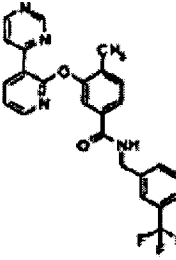
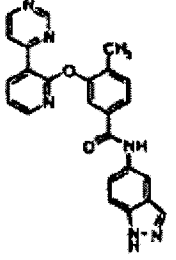
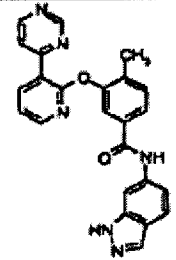
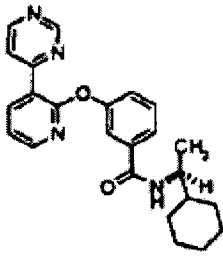
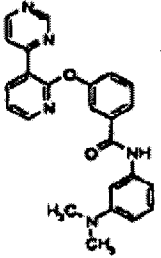
537	N-(3-((1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)carbonil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		644,6	645
538	2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		550,47	551
539	4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		591,63	592
540	2-fluoro-N-(2-((2-imino-1,3-oxazolidin-3-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		581,53	582
541	2-fluoro-N-(2-((2-imino-1,3-oxazolidin-3-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	582,52	583
542	N-(3-bromofenil)-2-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)acetamida		490,36	490

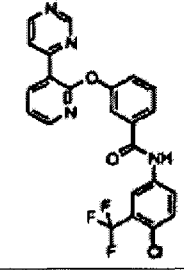
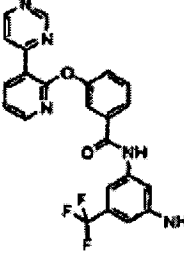
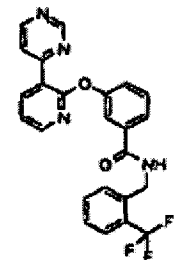
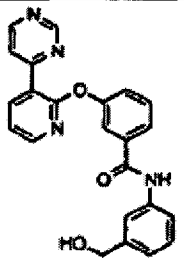
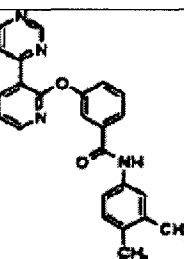
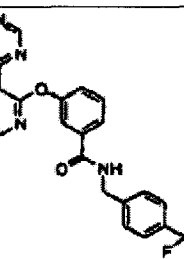
543	N-(3-fluorofenil)-2-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)acetamida		429,45	430
544	N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)acetamida		497,45	498
545	3-(((4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)acetil)amino)benzamida		454,49	455
546	2-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N-(5-metil-3-isoxazolil)acetamida		416,44	417
547	N-(3-isoxazolil)-2-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)acetamida		402,41	403
548	2-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida		415,45	416

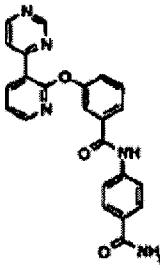
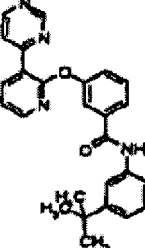
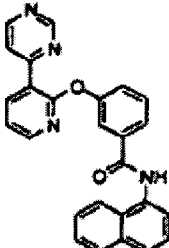
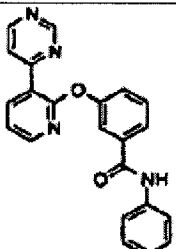
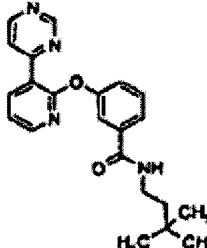
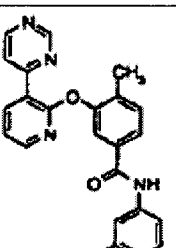
549	2-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N-(3-piridinil)acetamida		412,45	413
550	2-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N-(4-piridinil)acetamida		412,45	413
551	N-metil-3-(((4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)acetil)amino)benzamida		468,51	469
552	N-(4-clorofenil)-2-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)acetamida		445,91	446
553	N-ciclopropil-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		375,43	376
554	N-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		424,5	425

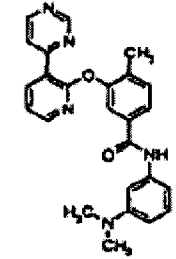
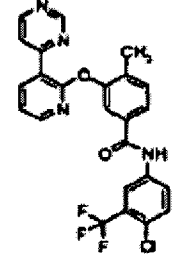
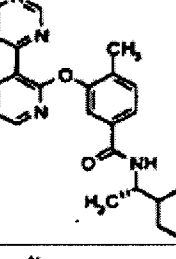
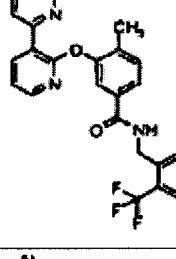
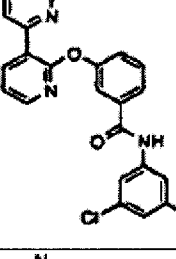
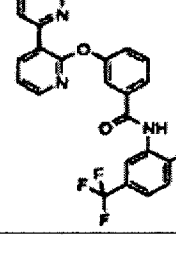
555	N-(3-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		428,49	429
556	N-(5-(1,1-dimetiletil)-3-isoxazolil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		415,45	416
557	3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)benzamida		436,39	437
558	N-(3-clorofenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		402,84	403
559	N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		408,46	409
560	3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-((3-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida		450,42	451

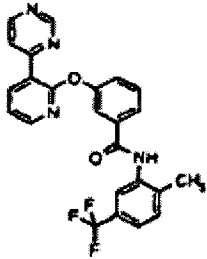
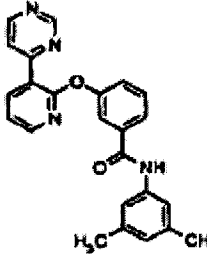
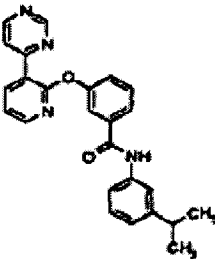
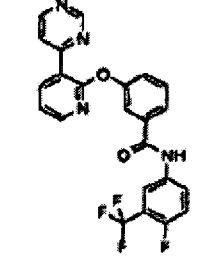
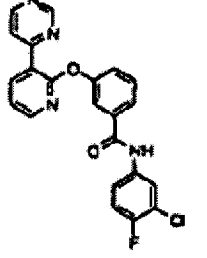
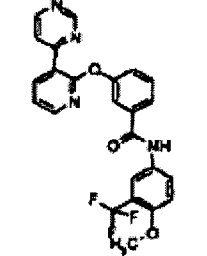
561	N-(1H-indazol-5-il)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		408,42	409
562	N-(1H-indazol-6-il)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		408,42	409
563	3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida		436,39	437
564	N-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		438,53	439
565	N-(3-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		442,52	443
566	4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)benzamida		450,42	451

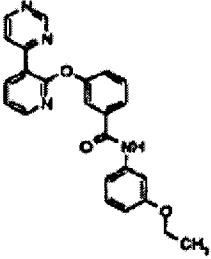
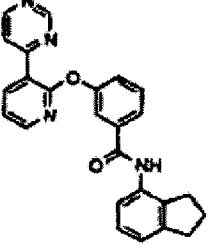
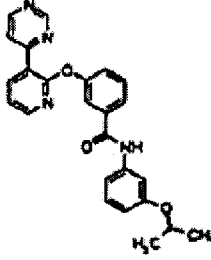
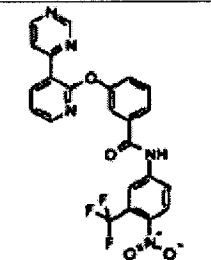
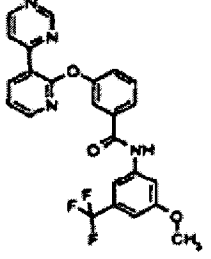
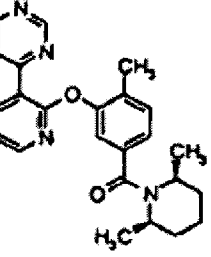
567	N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		422,49	423
568	4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-((3-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida		464,44	465
569	N-(1H-indazol-5-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		422,45	423
570	N-(1H-indazol-6-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		422,45	423
571	N-((1S)-1-ciclohexiletil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		402,5	403
572	N-(3-(dimetilamino)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		411,46	412

573	N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		470,84	471
574	N-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		451,41	452
575	3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-((2-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida		450,42	451
576	N-(3-(hidroximetil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		398,42	399
577	N-(3,4-dimetilfenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		396,45	397
578	3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-((4-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida		450,42	451

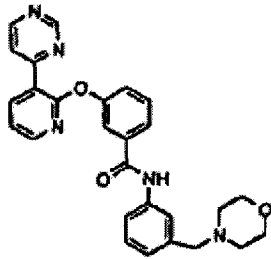
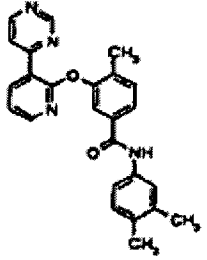
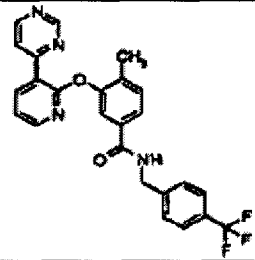
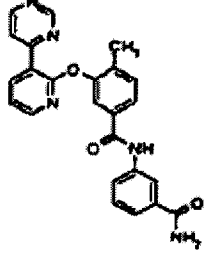
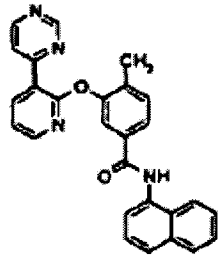
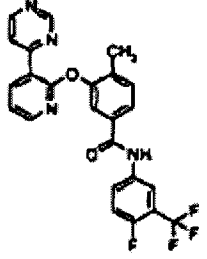
579	N-(4-(aminocarbonil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		411,42	412
580	N-(3-(1,1-dimetiletil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		424,5	425
581	N-(1-naftalenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		418,45	419
582	N-fenil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		368,39	369
583	N-(3,3-dimetilbutil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		376,46	377
584	N-(3-clorofenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		416,87	417

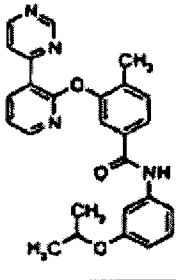
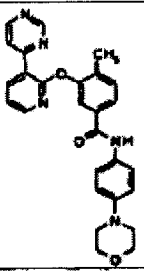
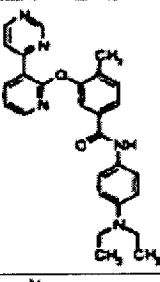
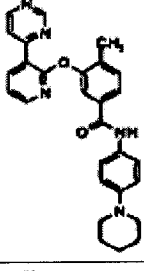
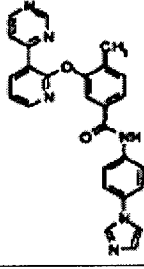
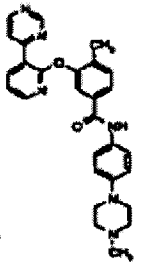
585	N-(3-(dimetilamino)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		425,49	426
586	N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		484,86	485
587	N-((1S)-1-ciclohexiletil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		416,52	417
588	4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-((2-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida		464,44	465
589	N-(3,5-diclorofenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		437,29	437
590	N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		454,38	455

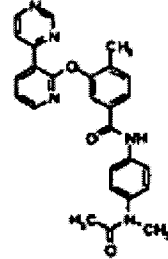
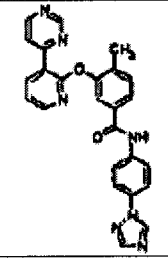
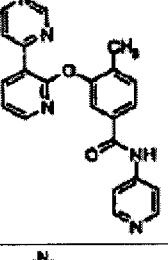
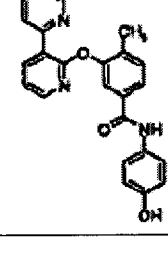
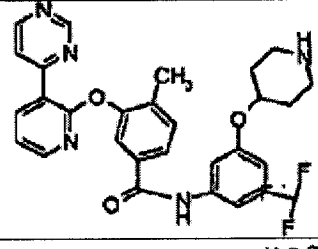
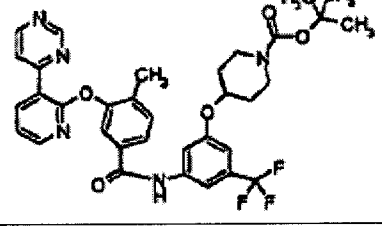
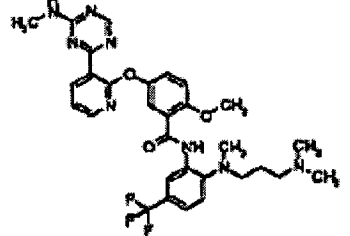
591	N-(2-metil-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		450,42	451
592	N-(3,5-dimetilfenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		396,45	397
593	N-(3-(1-metiletil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		410,48	411
594	N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		454,38	455
595	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		420,83	421
596	N-(4-(metiloxi)-3-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		466,42	467

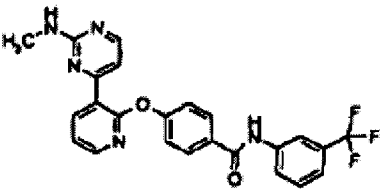
597	N-(3-(etiloxi)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		412,45	413
598	N-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		408,46	409
599	N-(3-((1-metiletil)oxi)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		426,47	427
600	N-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		481,39	482
601	N-(3-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		466,42	467
602	4-(2-((5-(((2R,6S)-2,6-dimetil-1-piperidinil)carbonil)-2-metilfenil)oxi)-3-piridinil)pirimidina		402,5	403

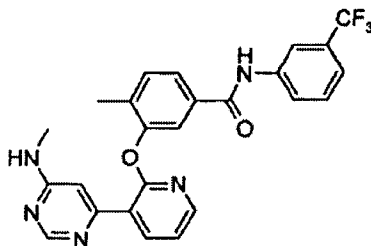
603	N-(3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		410,48	411
604	N-(3-(1,1-dimetiletil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		438,53	439
605	4-metil-N-fenil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		382,42	383
606	4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		424,5	425
607	N-(3-(etiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		426,47	427
608	N-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		422,49	423

609	N-(3-(4-morfolinilmetil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		467,53	
610	N-(3,4-dimetilfenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		410,48	411
611	4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-((4-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida		464,44	465
612	N-(3-(aminocarbonil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		425,45	426
613	4-metil-N-(1-naftalenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		432,48	433
614	N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		468,41	469

615	4-metil-N-(3-((1-metiletil)oksi)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		440,5	441
616	4-metil-N-(4-(4-morfolinil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		467,53	468
617	N-(4-(dietilamino)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		453,54	454
618	4-metil-N-(4-(1-piperidinil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		465,55	466
619	N-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		448,48	449
620	4-metil-N-(4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamida		480,57	481

621	N-(4-(acetil(metil)amino)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		453,5	454
622	4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)benzamida		449,47	450
623	4-metil-N-(4-piridinil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		383,41	384
624	N-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		398,42	399
625	4-metil-N-(3-(piperidin-4-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)benzamida		549,55	549
626	4-(3-(4-metil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)benzamido)-5-(trifluorometil)fenil)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo		649,67	649
627	N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-2-metoxi-5-(3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-iloxi)benzamida		610,64	611

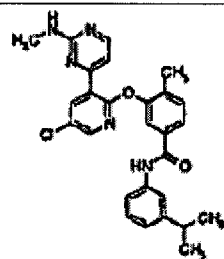
		(Ejemplo de referencia)		
628	4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida		465,43	466

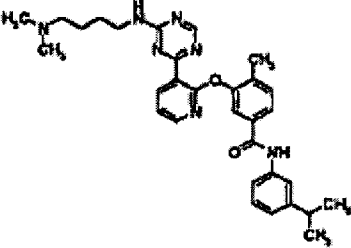
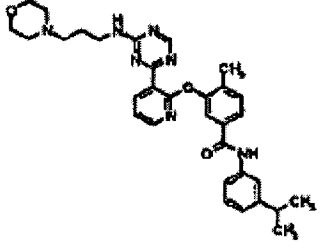
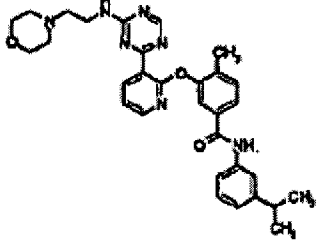
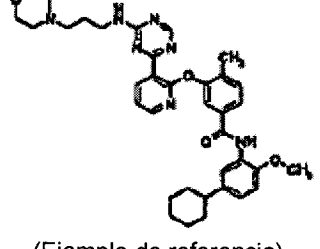
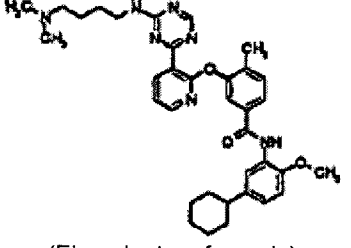
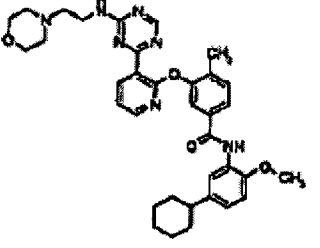
Método IEjemplo 629Síntesis de 4-metil-3-((3-(6-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida5 Etapa 1. Preparación de [6-(2-cloro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-metil-amina

Se combinaron 4-cloro-6-(2-cloro-piridin-3-il)-pirimidina (450 mg, 1,99 mmol), clorhidrato de metilamina (202 mg, 2,99 mmol), K_2CO_3 (550 mg, 3,98 mmol) y DMSO (3,0 ml). Se calentó la mezcla durante la noche a 80°C en un tubo sellado. Se diluyó la mezcla enfriada con agua (300 ml) y se filtró el sólido resultante, se lavó con agua y se secó produciendo el compuesto del título. EM $m/z = 221 [M+1]^+$. Calc. para $C_{10}H_9ClN_4$: 220,66.

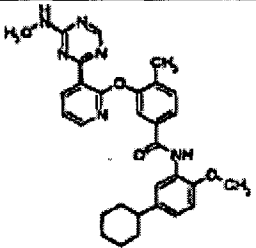
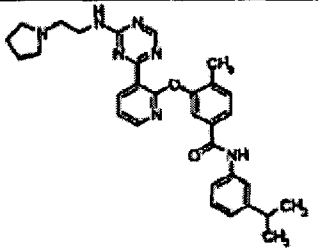
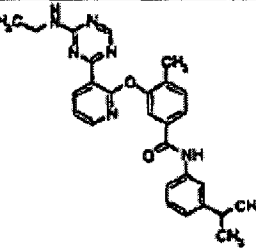
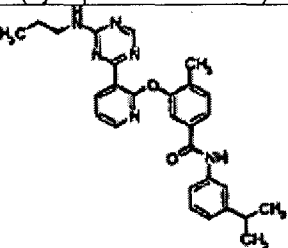
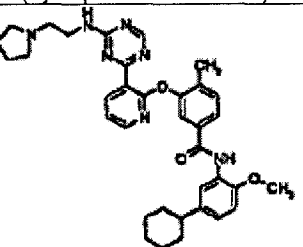
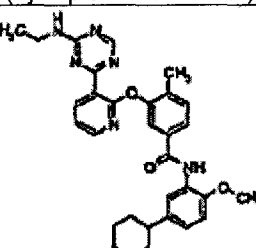
10 Etapa 2. Preparación de 4-metil-3-((3-(6-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida

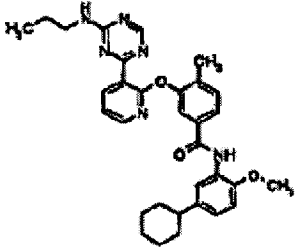
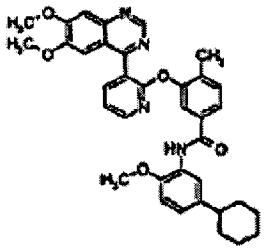
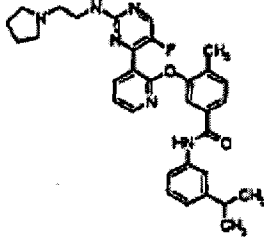
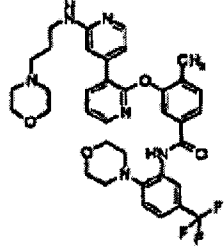
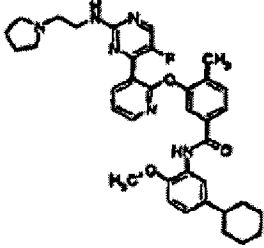
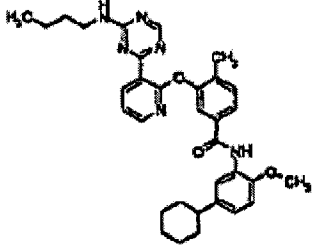
Se combinaron [6-(2-cloro-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-metil-amina (55 mg, 0,25 mmol), 3-hidroxi-4-metil-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida (81 mg, 0,27 mmol), CS_2CO_3 (162 mg, 0,50 mmol) y DMSO (0,8 ml). Se calentó la mezcla durante la noche a 125°C en un tubo sellado. Se enfrió la mezcla resultante hasta TA, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se neutralizó la fase acuosa (pH=7) con TFA y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró produciendo el compuesto del título. EM $m/z = 480 [M+1]^+$. Calc. para $C_{25}H_{20}F_3N_5O_2$: 479,47.

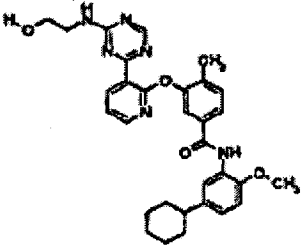
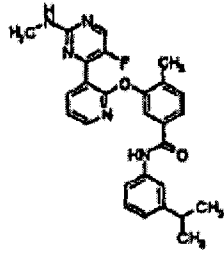
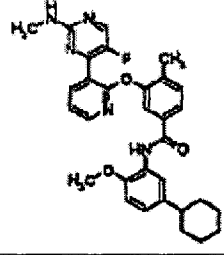
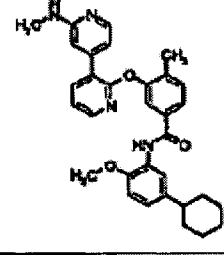
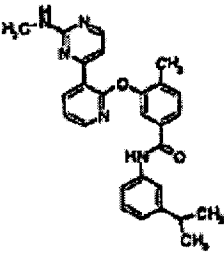
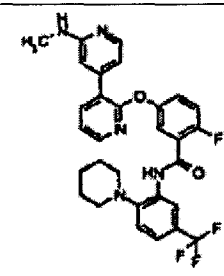
Ej. n.º	Nombre de la estructura	Estructura	PM	Datos de EM
630	3-((5-cloro-3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida		487,99	488

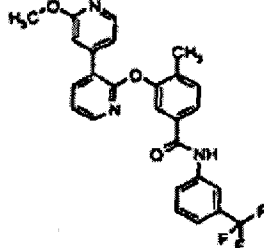
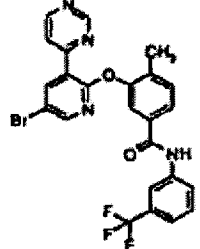
631	3-((3-(4-((4-(dimetilamino)butil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	539,68	540
632	4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)-3-((3-(4-((3-(4-morfolinil)propil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	567,69	568
633	4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)-3-((3-(4-((2-(4-morfolinil)etil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	553,66	554
634	N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-((3-(4-morfolinil)propil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	637,78	638
635	N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-3-((3-(4-((4-(dimetilamino)butil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-4-metilbenzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	609,77	610
636	N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-((2-(4-morfolinil)etil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	623,75	624

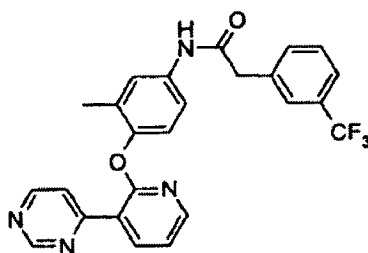
637	4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)-3-((3-(4-quinolinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		473,57	474
638	4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)-3-((2'-((3-(4-morfolinil)propil)amino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida		565,71	566
639	N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-quinolinil)-2-piridinil)oxi)benzamida		543,66	544
640	3-((3-(6,7-bis(metiloxi)-4-quinazolinil)-2-piridinil)oxi)-4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida		534,61	535
641	N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((2'-((3-(4-morfolinil)propil)amino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida		635,8	636
642	4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida		454,53	455
		(Ejemplo de referencia)		

<p>643</p>	<p>N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida</p>	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	<p>524,62</p>	<p>525</p>
<p>644</p>	<p>4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)-3-((3-(4-((2-(1-pirrolidinil)etil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida</p>	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	<p>537,66</p>	<p>538</p>
<p>645</p>	<p>3-((3-(4-(etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida</p>	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	<p>468,58</p>	<p>469</p>
<p>646</p>	<p>4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)-3-((3-(4-(propilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida</p>	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	<p>482,58</p>	<p>483</p>
<p>647</p>	<p>N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-((2-(1-pirrolidinil)etil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida</p>	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	<p>607,76</p>	<p>608</p>
<p>648</p>	<p>N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-3-((3-(4-(etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-4-metilbenzamida</p>	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	<p>538,65</p>	<p>539</p>

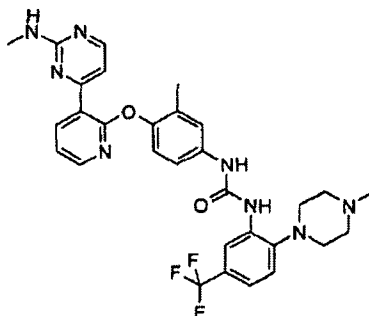
649	N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-(propilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	552,67	553
650	3-((3-(6,7-bis(metiloxi)-4-quinazolinil)-2-piridinil)oxi)-N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metilbenzamida		604,7	605
651	3-((3-(5-fluoro-2-((2-(1-pirrolidinil)etil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida		554,67	555
652	4-metil-3-((2'-((3-(4-morfolinil)propil)amino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(2-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		676,74	677
653	N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-3-((3-(5-fluoro-2-((2-(1-pirrolidinil)etil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-4-metilbenzamida		624,76	625
654	3-((3-(4-(butilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metilbenzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	566,7	567

655	N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-3-((3-(4-(2-hidroxietil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-4-metilbenzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	554,65	555
656	3-((3-(5-fluoro-2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida		471,53	472
657	N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-3-((3-(5-fluoro-2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-4-metilbenzamida		541,62	542
658	N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida		522,65	523
659	4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida		453,54	454
660	2-fluoro-5-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		565,57	566

661	4-metil-3-((2'-(metiloxi)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida		479,46	480
662	3-((5-bromo-3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida		529,31	530

Método JEjemplo 663Síntesis de N-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida

- 5 A 3-metil-4-(3-pirimidin-4-il-piridin-2-iloxi)-fenilamina (30 mg, 0,11 mmol), ácido (3-trifluorometil-fenil)-acético (27 mg, 0,13 mmol) y EDC (41 mg, 0,22 mmol) se le añadió CH_2Cl_2 (2,0 ml). Se agitó la mezcla durante 6 h a TA, se concentró, se diluyó con EtOAc, y se extrajo con saturado NaHCO_3 . Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa produciendo N-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida. EM $m/z = 465 [M+1]^+$. Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$: 464,45.

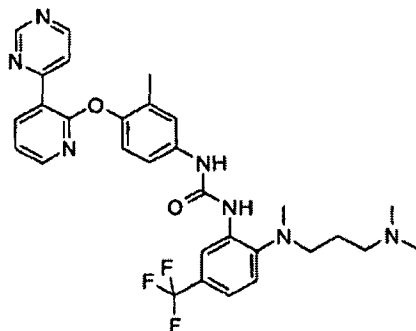
10 Ejemplo 664Síntesis de N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(2-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)fenil)ureaEtapas 1. Preparación de 3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenilcarbamato de fenilo

- 15 A 4-(2-(4-amino-2-metilfenoxi)piridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina (200 mg, 0,65 mmol) en THF (4 ml) se le añadió diisopropililamina (0,097 ml, 0,72 mmol) y clorofornato de fenilo (102 mg, 0,65 mmol). Se agitó la mezcla durante 3,5 horas a TA y se usó sin purificación.

Etapa 2. Preparación de N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(2-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)fenil)urea

5 A 3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenilcarbamato de fenilo (59 mg, 0,14 mmol) en THF (1 ml) se le añadió 2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)bencenammina (30 mg, 0,12 mmol). Se agitó la mezcla durante 40 horas a 80°C. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-20%/CH₂Cl₂) produciendo el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro.

EM m/z= 593 [M+H]⁺. Calc. para C₃₀H₃₁F₃N₈O₂ : 592,63.

Ejemplo 665

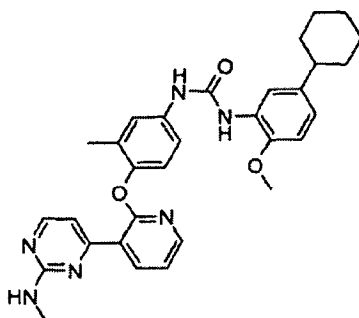
10 Síntesis de N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea

Etapa 1. Preparación de 4-(2-(4-isocianato-2-metilfenoxi)piridin-3-il)pirimidina

15 A 3-metil-4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)bencenammina (93 mg, 0,33 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) se le añadió bicarbonato de sodio saturado (4 ml) seguido 5 minutos después por fosgeno (disolución al 20% en tolueno, 0,27 ml, 0,50 mmol). Se agitó la mezcla durante 15 minutos a TA, se diluyó con CH₂Cl₂ y se extrajo con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se usó sin purificación.

Etapa 2. Preparación de N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea

20 A 4-(2-(4-isocianato-2-metilfenoxi)piridin-3-il)pirimidina (93 mg, 0,33 mmol) en tolueno (3 ml) se le añadió N¹-(3-(dimetilamino)propil)-N¹-metil-4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (82 mg, 0,30 mmol). Se agitó la mezcla durante 2,5 días a TA, entonces se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa (Gilson, fase móvil ácida) produciendo el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM m/z= 580 [M+H]⁺. Calc. para C₃₀H₃₂F₃N₇O₂: 579,63.

Ejemplo 666

25 Síntesis de N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea

Etapa 1. Preparación de 4-ciclohexil-2-isocianato-1-metoxi-benceno

30 A 5-ciclohexil-2-metoxi-fenilamina (106 mg, 0,49 mmol), CH₂Cl₂ (10 ml) y NaHCO₃ saturado (5 ml) se le añadió una disolución al 20% de COCl₂ en tolueno (0,39 ml) directamente a la fase orgánica. Se agitó la mezcla durante 15 min a TA, se diluyó con CH₂Cl₂ y se extrajo con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró produciendo 4-ciclohexil-2-isocianato-1-metoxi-benceno.

Etapa 2. Preparación de {4-[2-(4-amino-2-metil-fenoxi)-piridin-3-il]-pirimidin-2-il}-metil-amina

Se combinaron 4-amino-2-metil-fenol (84 mg, 0,68 mmol), Cs₂CO₃ (665 mg, 2,04 mmol) y NMP (2,5 ml). Se calentó la mezcla durante 5 minutos a 100°C, se enfrió hasta TA y se le añadió [4-(2-cloro-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-metil-amina (150 mg, 0,68 mmol). Se calentó la mezcla en el horno microondas hasta 210°C durante 20 minutos, se enfrió, se filtró a través de un lecho de algodón y se purificó mediante HPLC de fase inversa (Gilson, fase móvil ácida) produciendo el compuesto del título. EM m/z= 308 [M+1]⁺. Calc. para C₁₇H₁₇N₅O: 307,36.

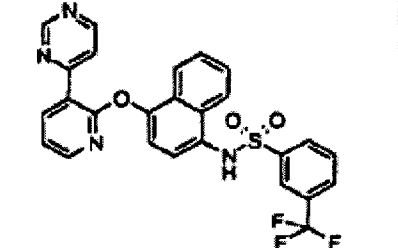
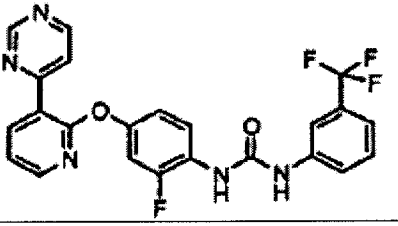
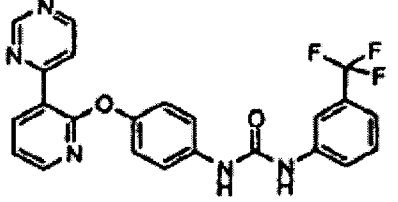
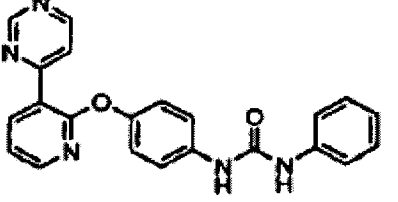
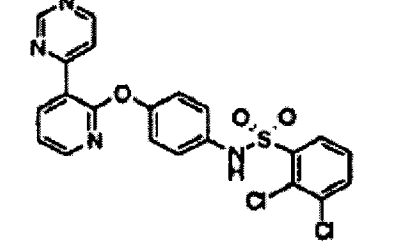
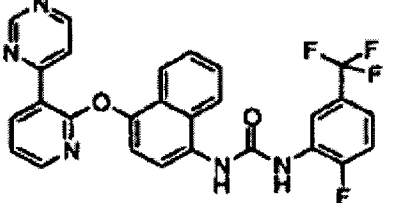
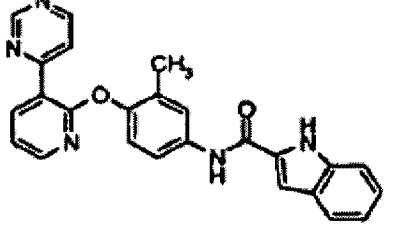
Etapa 3. Preparación de N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea

A 4-ciclohexil-2-isocianato-1-metoxi-benceno (56 mg, 0,24 mmol) en tolueno (3,0 ml) se le añadió {4-[2-(4-amino-2-metil-fenoxi)-piridin-3-il]-pirimidin-2-il}-metil-amina (46 mg, 0,15 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a TA, se concentró y se purificó mediante CCF preparativa (EtOAc al 50%/CH₂Cl₂) produciendo N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea. EM m/z= 539 [M+1]⁺. Calc. para C₃₁H₃₄N₆O₃: 538,66.

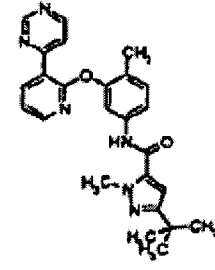
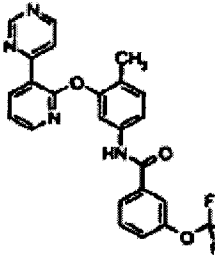
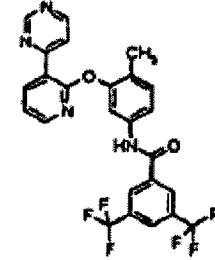
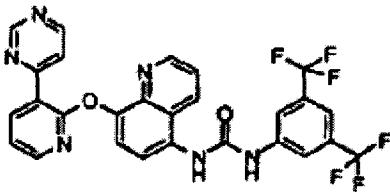
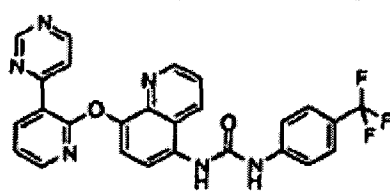
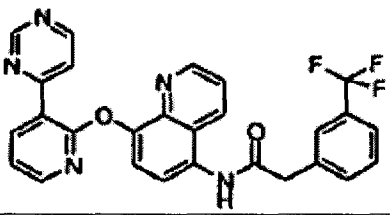
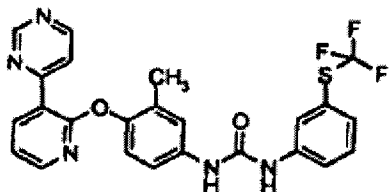
[Nota: existen muchos isocianatos disponibles comercialmente que también pueden hacerse reaccionar de manera análoga a la descrita en el método J, y también pueden añadirse cloruros de sulfonilo de modo análogo al descrito en el método C].

Ej. n.º	Nombre de la estructura	Estructura	PM	Datos de EM
667	N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		483,42	484
668	N-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		483,42	484
669	N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea		501,47	502
670	N-fenil-N'-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)urea		433,47	434
671	N-(2,5-dimetil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea		479,46	480

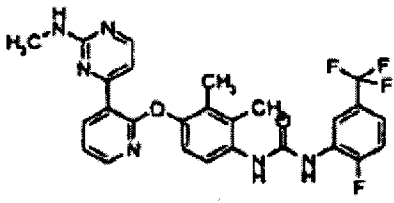
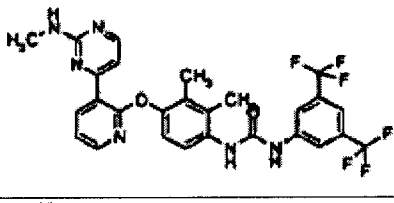
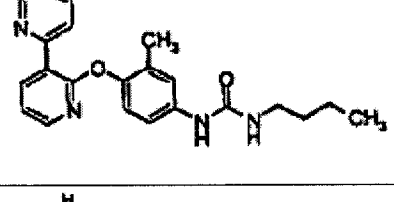
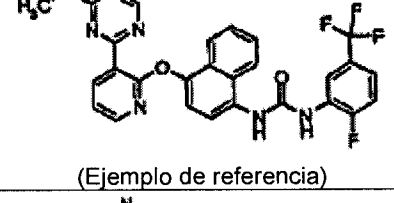
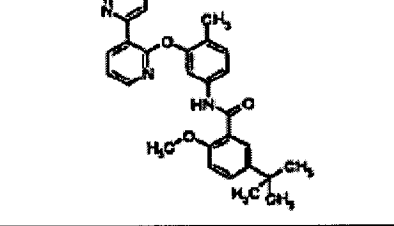
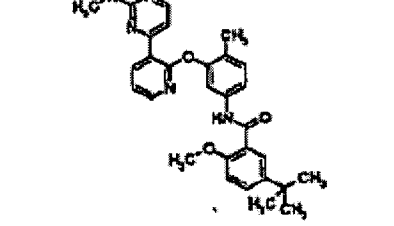
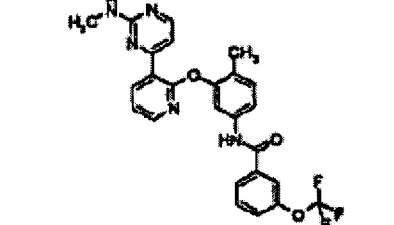
672	N-(2,5-dimetil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-fenilurea		411,46	412
673	N-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida		486,47	487
674	N-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)bencenosulfonamida		418,48	419
675	N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		499,88	500
676	N-(5-cloro-2-(metiloksi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		461,91	462
677	N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		533,43	534
678	2,3-dicloro-N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-1-naftalenil)bencenosulfonamida		523,4	524

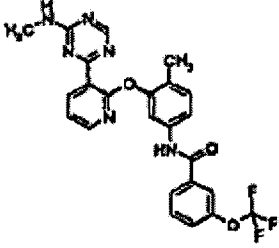
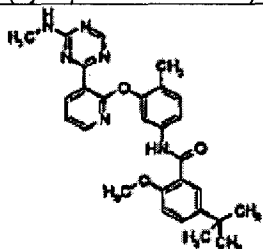
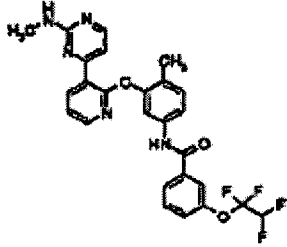
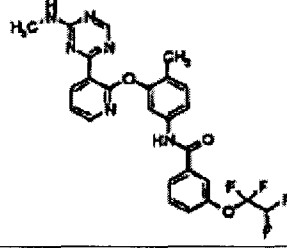
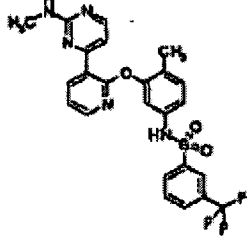
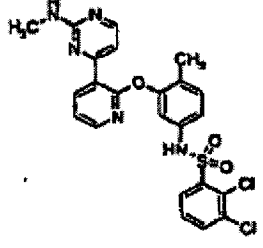
679	N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida		522,51	523
680	N-(2-fluoro-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea		469,4	470
681	N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea		451,41	452
682	N-fenil-N'-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		383,41	384
683	2,3-dicloro-N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)bencenosulfonamida		473,34	473
684	N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)urea		519,46	520
685	N-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1H-indol-2-carboxamida		421,46	422

686	N-(3,5-dicloro-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea		520,3	520
687	N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)urea		535,91	558
688	N-(8-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-5-quinolinil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea		502,45	503
689	N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(8-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-5-quinolinil)urea		536,9	537
690	3,5-dicloro-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida		451,31	473
691	3-cloro-2-fluoro-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida		502,85	503
692	2-cloro-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida		484,86	485

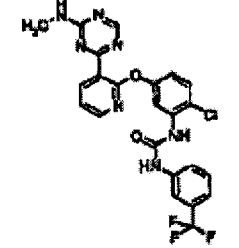
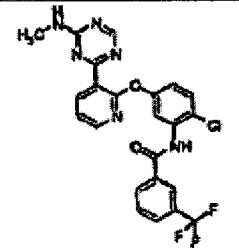
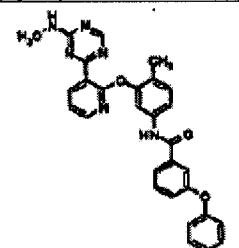
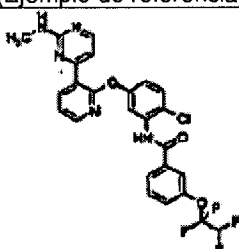
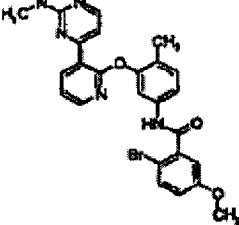
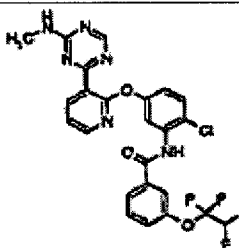
693	3-(1,1-dimetiletil)-1-metil-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida		442,52	443
694	N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-3-((trifluorometil)oksi)benzamida		466,42	467
695	-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida		518,41	519
696	N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N'-(8-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-5-quinolinil)urea		570,45	571
697	N-(8-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-5-quinolinil)-N'-(4-(trifluorometil)fenil)urea		502,45	503
698	N-(8-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-5-quinolinil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida		501,47	502
699	N-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(3-((trifluorometil)sulfanil)fenil)urea		497,5	498

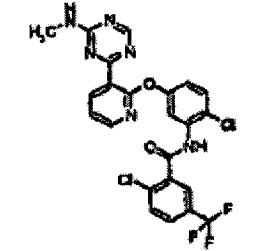
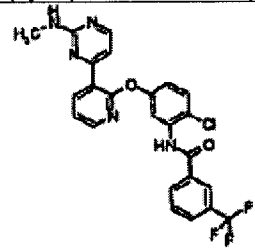
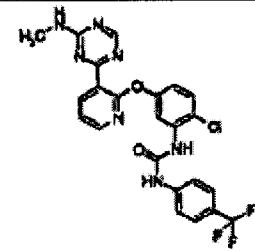
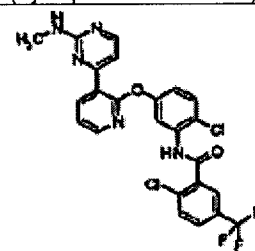
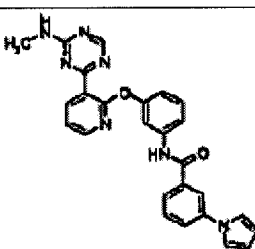
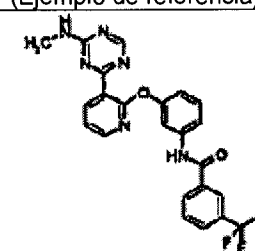
700	N-(3-bromofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		476,33	476
701	N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		512,47	513
702	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea		494,48	495
703	N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		509,61	510
704	N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-1-naftalenil)benzamida		418,45	419
705	N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-1-naftalenil)urea		548,5	549
706	N-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea		508,5	509

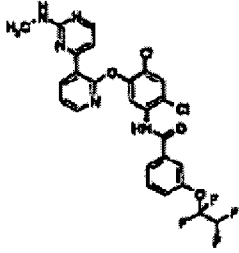
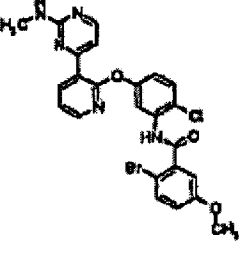
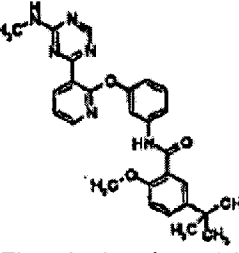
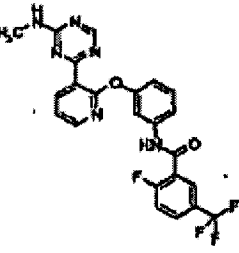
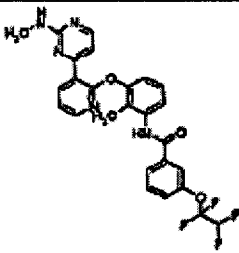
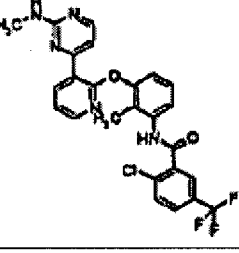
707	N-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea		526,49	527
708	N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N'-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		576,5	577
709	N-butil-N'-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		377,45	378
710	N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)urea	 (Ejemplo de referencia)	549,49	550
711	5-(1,1-dimetiletil)-2-(metiloxi)-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida		468,55	469
712	5-(1,1-dimetiletil)-N-(4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-(metiloxi)benzamida		497,6	498
713	N-(4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-((trifluorometil)oxi)benzamida		495,46	496

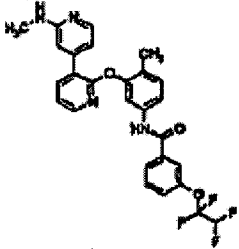
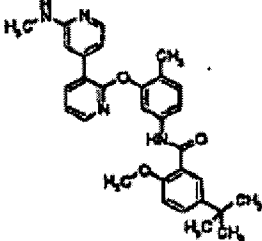
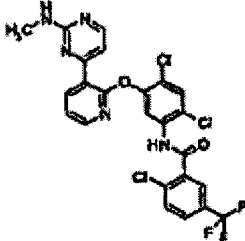
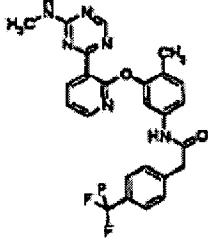
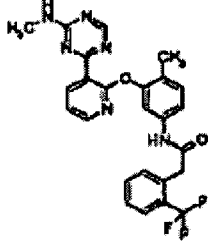
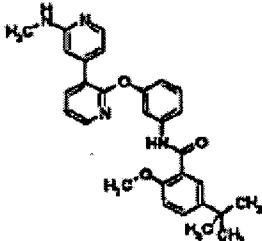
714	N-(4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-((trifluorometil)oxi)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	496,45	497
715	5-(1,1-dimetiletil)-N-(4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-(metiloxi)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	498,58	599
716	N-(4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-((1,1,2,2-tetrafluoroetil)oxi)benzamida		527,48	528
717	N-(4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-((1,1,2,2-tetrafluoroetil)oxi)benzamida		528,46	529
718	N-(4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida		515,51	516
719	2,3-dicloro-N-(4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzenosulfonamida		516,41	516

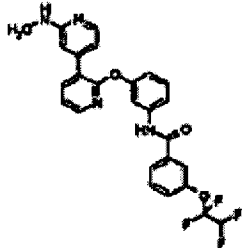
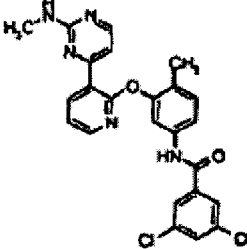
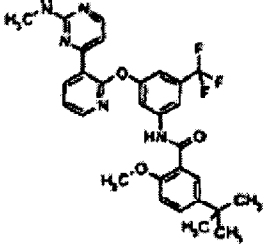
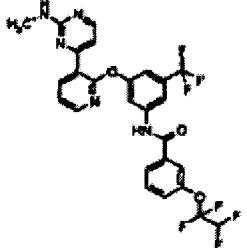
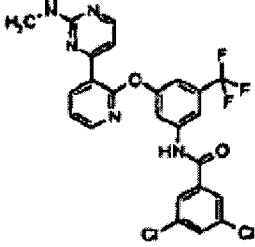
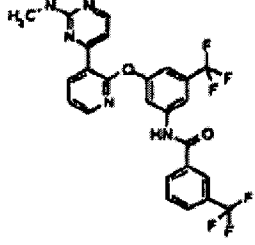
720	2-cloro-N-(4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida		513,9	514
721	3-(1,1-dimetiletil)-1-metil-N-(4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida		471,56	472
722	N-(4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida		480,45	481
		(Ejemplo de referencia)		
723	2-fluoro-N-(4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida		498,44	499
		(Ejemplo de referencia)		
724	N-(4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(1H-pirrol-1-il)benzamida		477,53	478
		(Ejemplo de referencia)		
725	N-(4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida		494,48	495
		(Ejemplo de referencia)		

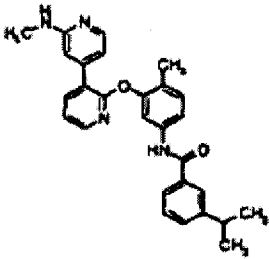
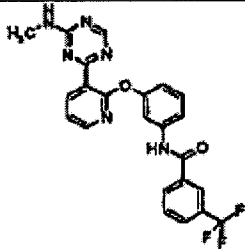
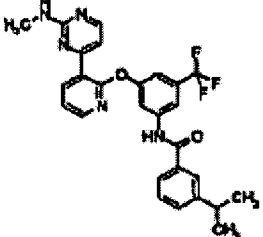
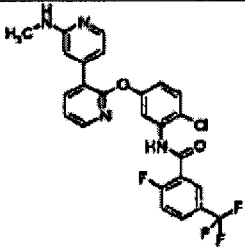
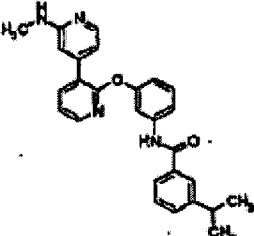
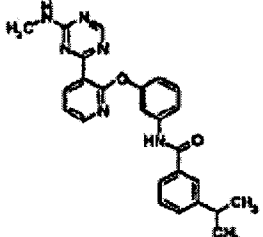
726	N-(2-cloro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	515,88	515
727	N-(2-cloro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	500,87	500
728	N-(4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(feniloxi)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	504,55	505
729	N-(2-cloro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-((1,1,2,2-tetrafluoroetil)oxi)benzamida		547,89	548
730	2-bromo-N-(4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-5-(metiloxi)benzamida		520,38	520
731	N-(2-cloro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-((1,1,2,2-tetrafluoroetil)oxi)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	548,88	549

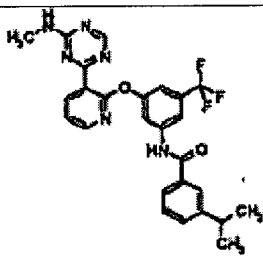
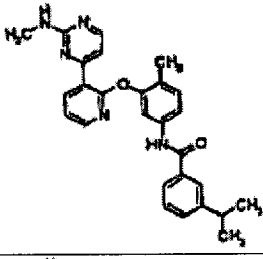
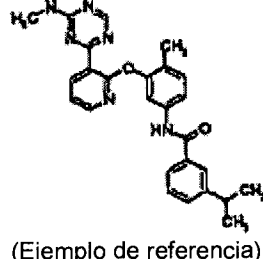
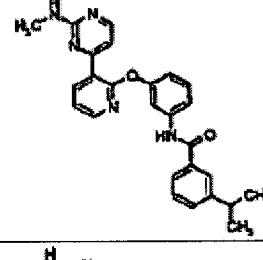
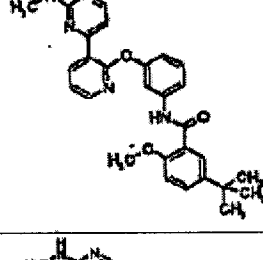
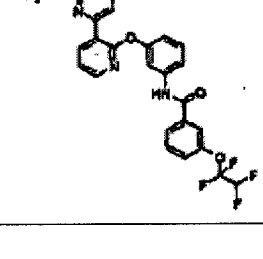
732	2-cloro-N-(2-cloro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	535,31	535
733	N-(2-cloro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida		499,88	500
734	N-(2-cloro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(4-(trifluorometil)fenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	515,88	516
735	2-cloro-N-(2-cloro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida		534,32	534
736	N-(3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(1H-pirrol-1-il)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	463,5	464
737	N-(3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	466,42	467

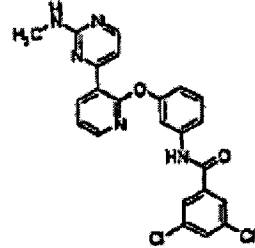
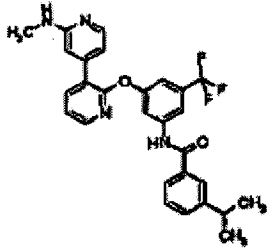
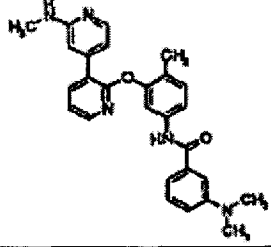
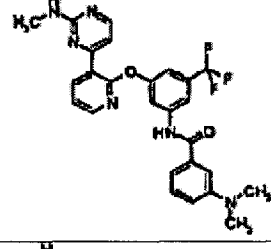
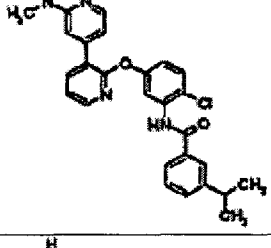
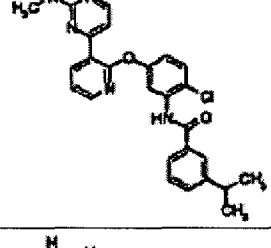
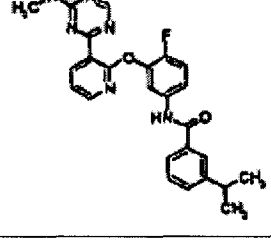
738	N-(2,4-dicloro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-((1,1,2,2-tetrafluoroetil)oxi)benzamida		582,34	582
739	2-bromo-N-(2-cloro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-5-(metiloxi)benzamida		540,8	542
740	5-(1,1-dimetiletil)-N-(3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-(metiloxi)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	484,56	485
741	2-fluoro-N-(3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	484,41	485
742	N-(2-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-((1,1,2,2-tetrafluoroetil)oxi)benzamida		527,48	528
743	2-cloro-N-(2-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida		513,9	514

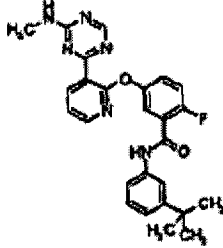
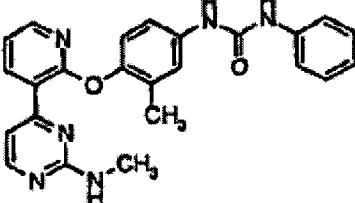
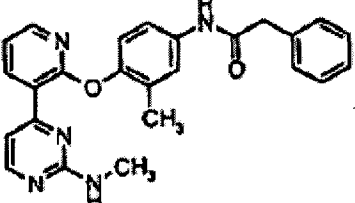
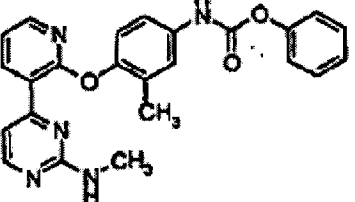
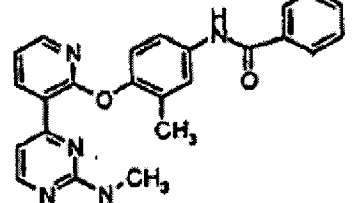
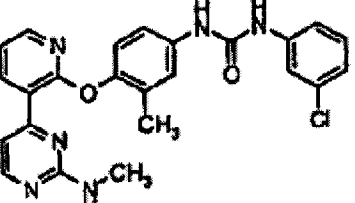
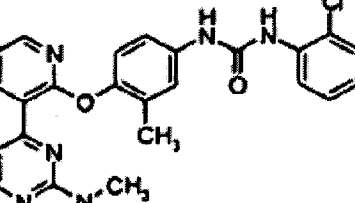
744	N-(4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)fenil)-3-((1,1,2,2-tetrafluoroetil)oxi)benzamida		526,49	527
745	5-(1,1-dimetiletil)-N-(4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)fenil)-2-(metiloxi)benzamida		496,61	497
746	2-cloro-N-(2,4-dicloro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida		568,77	567
747	N-(4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida	 (Ejemplo de referencia)	494,48	495
748	N-(4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-(2-(trifluorometil)fenil)acetamida	 (Ejemplo de referencia)	494,48	495
749	5-(1,1-dimetiletil)-N-(3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)fenil)-2-(metiloxi)benzamida		482,58	483

750	N-(3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)fenil)-3-((1,1,2,2-tetrafluoroetil)oksi)benzamida		512,46	513
751	3,5-dicloro-N-(4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)benzamida		480,35	481
752	5-(1,1-dimetiletil)-N-(3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(metiloksi)benzamida		551,57	552
753	N-(3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((1,1,2,2-tetrafluoroetil)oksi)benzamida		581,45	582
754	3,5-dicloro-N-(3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		534,32	534
755	N-(3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida		533,43	534

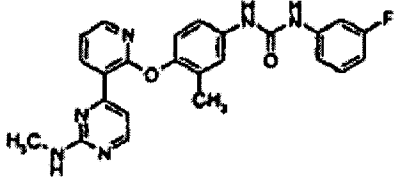
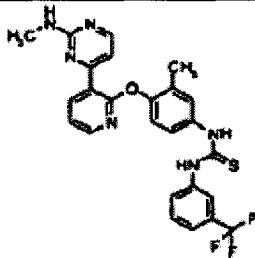
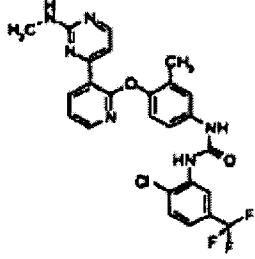
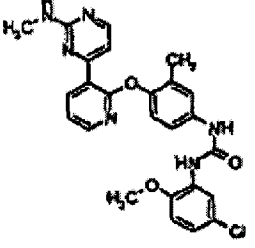
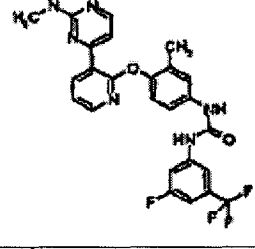
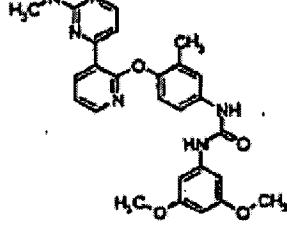
756	3-(1-metiletil)-N-(4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)fenil)benzamida		452,56	453
757	N-(3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida	 (Ejemplo de referencia)	466,42	467
758	N-(3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(1-metiletil)benzamida		507,51	508
759	N-(2-cloro-5-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)fenil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida		516,88	517
760	N-(3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)fenil)-3-(1-metiletil)benzamida		438,53	439
761	N-(3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(1-metiletil)benzamida	 (Ejemplo de referencia)	440,51	441

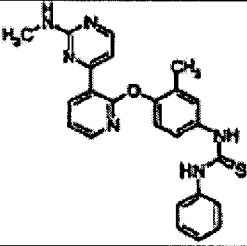
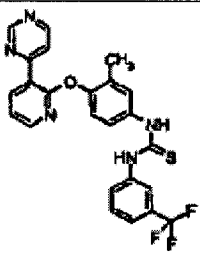
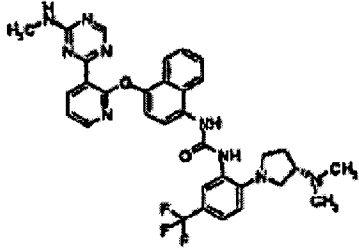
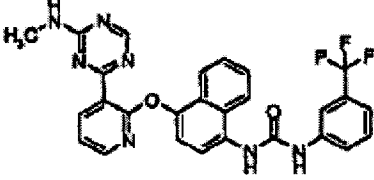
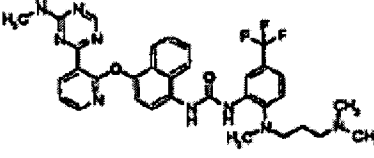
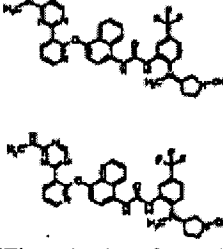
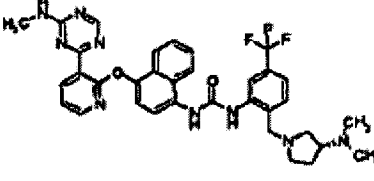
762	N-(3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(1-metiletil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	508,5	509
763	3-(1-metiletil)-N-(4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida		453,54	454
764	3-(1-metiletil)-N-(4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	454,53	455
765	N-(3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(1-metiletil)benzamida		439,52	440
766	5-(1,1-dimetiletil)-N-(3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-(metiloxi)benzamida		483,57	484
767	N-(3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-((1,1,2,2-tetrafluoroetil)oxi)benzamida		513,45	514

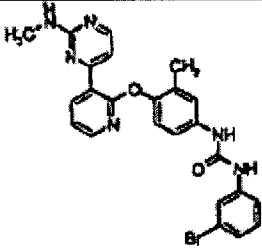
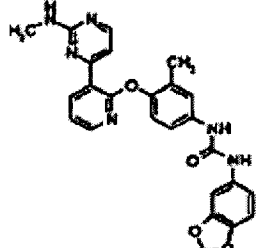
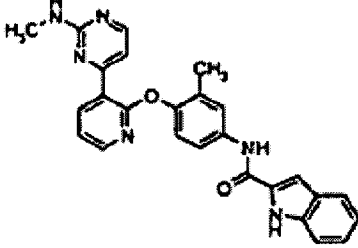
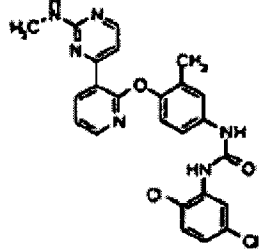
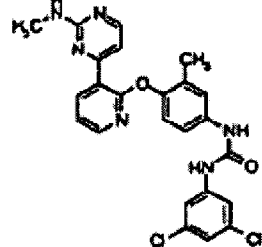
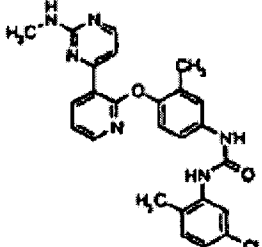
768	3,5-dicloro-N-(3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)benzamida		466,33	466
769	N-(3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(1-metiletil)benzamida		506,53	506
770	3-(dimetilamino)-N-(4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)fenil)benzamida		453,54	454
771	3-(dimetilamino)-N-(3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida		508,5	509
772	N-(2-cloro-5-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)fenil)-3-(1-metiletil)benzamida		472,97	473
773	N-(2-cloro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-3-(1-metiletil)benzamida		473,96	474
774	N-(4-fluoro-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oksi)fenil)-3-(1-metiletil)benzamida		458,5	459

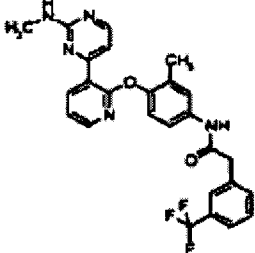
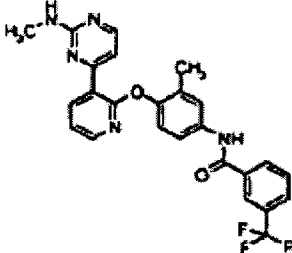
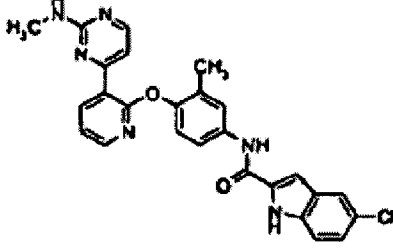
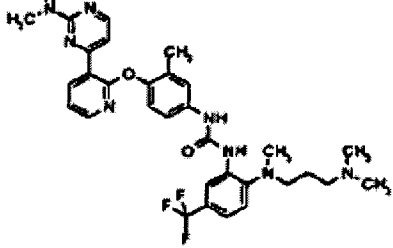
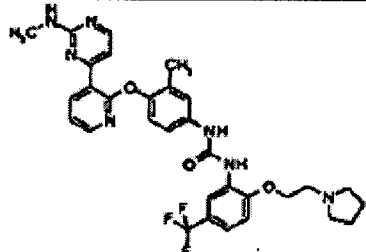
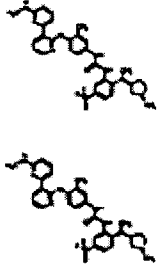
775	N-(3-(1,1-dimetiletil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida	<p>(Ejemplo de referencia)</p>  <p>(Ejemplo de referencia)</p>	472,52	473
776	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-fenilurea	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	426,48	427
777	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-fenilacetamida		425,49	426
778	3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenilcarbamato de fenilo		427,46	428
779	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida		411,46	412
780	N-(3-clorofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		460,92	461
781	N-(2-clorofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		460,92	461

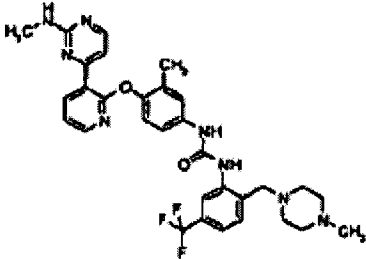
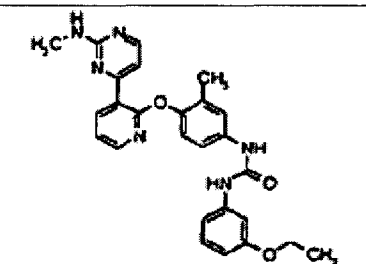
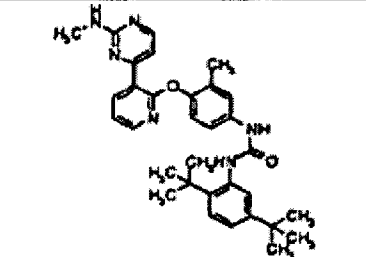
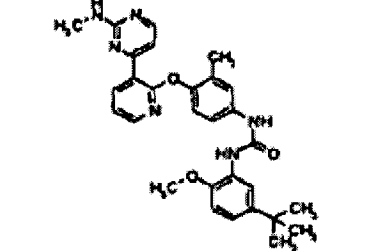
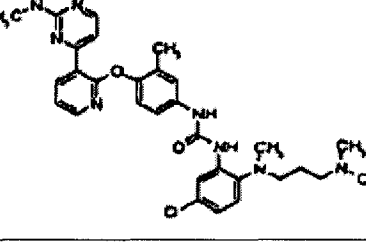
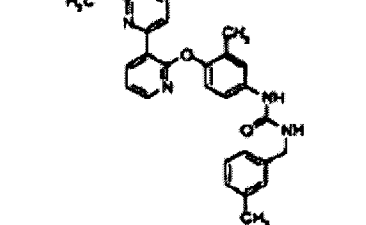
782	N-(4-clorofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		460,92	461
783	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-metilfenil)urea		440,51	441
784	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-metiloxi)fenil)urea		456,5	457
785	N-(3-cianofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		451,49	452
786	N-etil-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		378,43	379
787	N-ciclohexil-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		432,52	433
788	N-ciclopentil-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		418,5	419
789	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(fenilmetil)urea		440,51	441

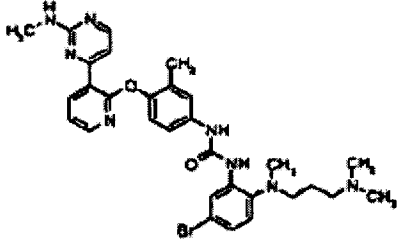
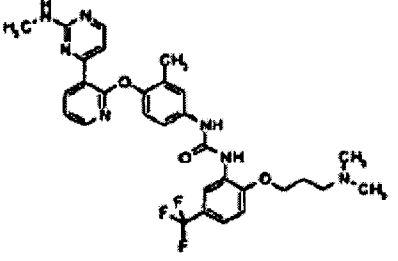
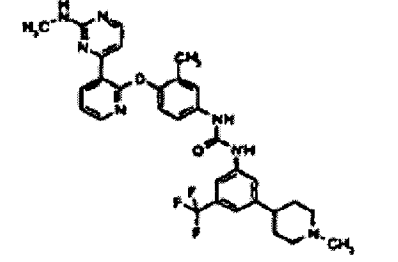
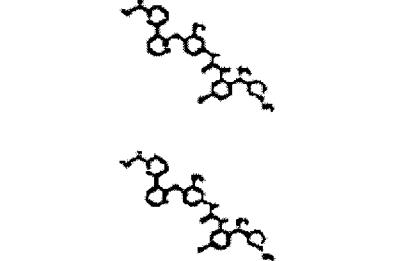
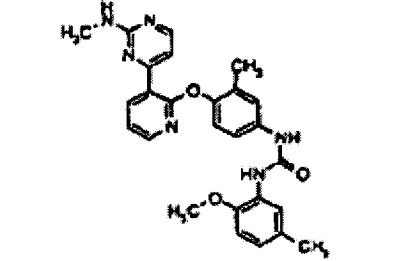
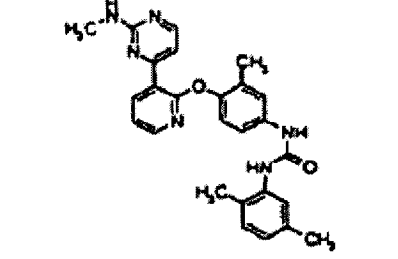
790	N-(3-fluorofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		444,47	445
791	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)tiourea		510,54	511
792	N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		528,92	529
793	N-(5-cloro-2-(metiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		490,95	491
794	N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		512,47	513
795	N-(3,5-bis(metiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		486,53	487

796	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-feniltiourea		442,55	443
797	N-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)tiourea		481,5	482
798	N-(2-(((3S)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	643,67	644
799	N-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	531,5	532
800	N-(2-(((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	645,69	646
801	N-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)-N'-(2-(metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	643,67	644
802	N-(2-(((3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	657,7	658

803	N-(3-bromofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		505,37	505
804	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		470,49	471
805	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-1H-indol-2-carboxamida		450,5	451
806	N-(2,5-diclorofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		495,37	495
807	N-(3,5-diclorofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		495,37	495
808	N-(5-cloro-2-metilfenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		474,95	475

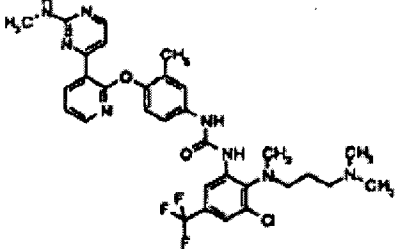
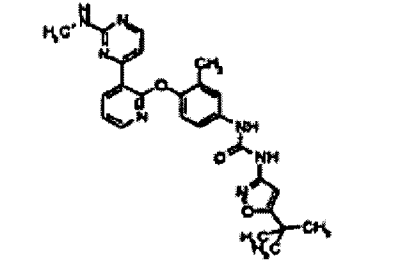
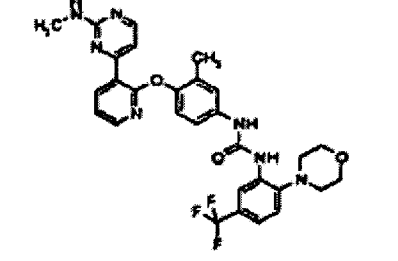
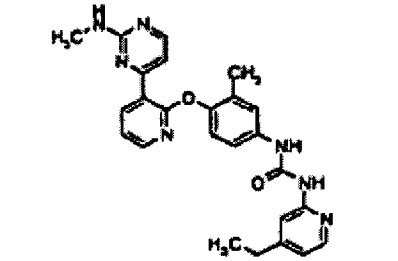
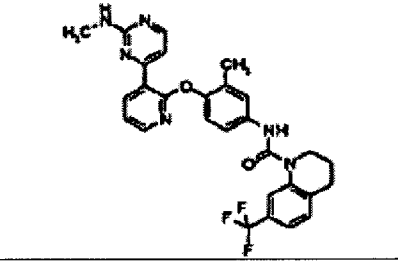
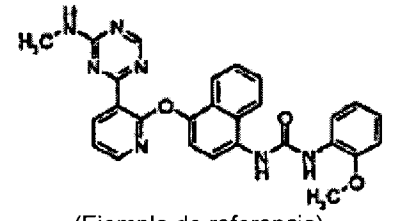
809	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida		493,49	494
810	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida		479,46	480
811	5-cloro-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-1H-indol-2-carboxamida		484,94	485
812	N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		608,67	609
813	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(2-((2-(1-pirrolidinil)etil)oksi)-5-(trifluorometil)fenil)urea		607,63	608
814	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(2-(metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)urea		606,65	607

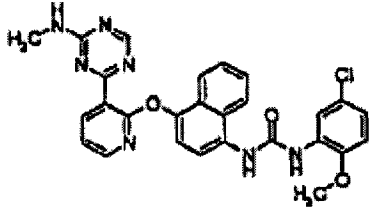
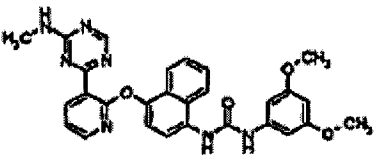
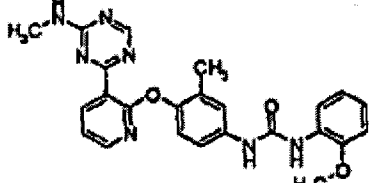
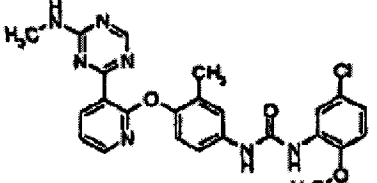
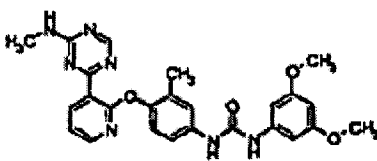
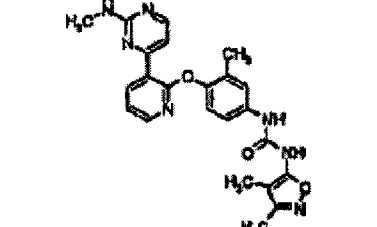
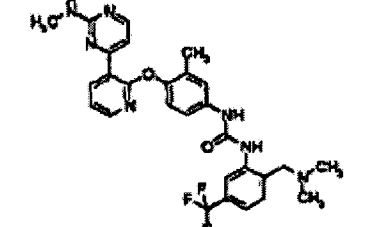
815	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(2-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)urea		606,65	607
816	N-(3-(etiloksi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		470,53	471
817	N-(2,5-bis(1,1-dimetiletil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		538,69	539
818	N-(5-(1,1-dimetiletil)-2-(metiloksi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		512,61	513
819	N-(5-cloro-2-((3-(dimetilamino)propil)(metilamino)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		575,11	575
820	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(3-metilfenil)metil)urea		454,53	455

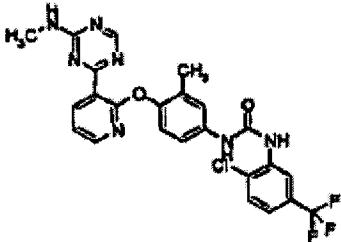
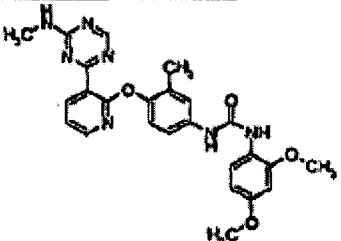
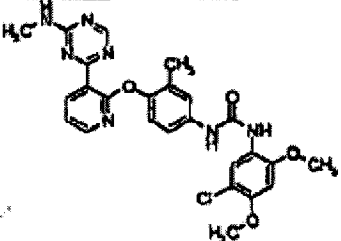
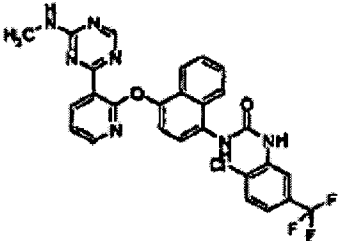
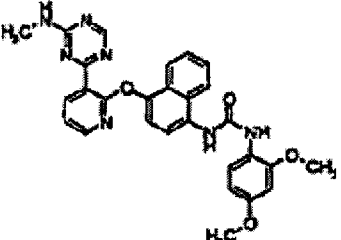
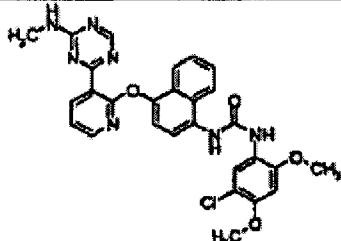
821	<p>N-(5-bromo-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea</p>		619,57	620
822	<p>N-(2-((3-(dimetilamino)propil)oksi)-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea</p>		595,62	596
823	<p>N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(3-(1-metil-4-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)urea</p>		591,63	592
824	<p>N-(5-cloro-2-(metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea</p>		573,1	573
825	<p>N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(5-metil-2-(metiloksi)fenil)urea</p>		470,53	471
826	<p>N-(2,5-dimetilfenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea</p>		454,53	455

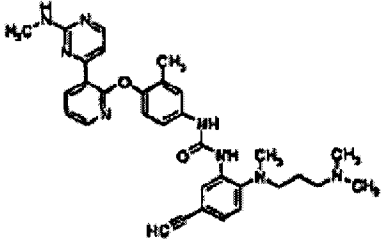
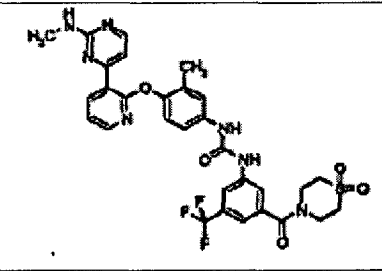
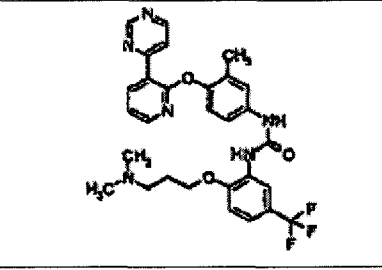
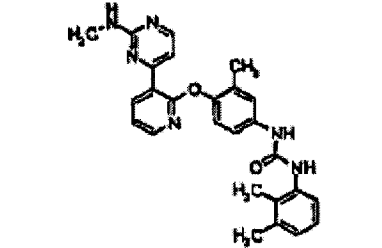
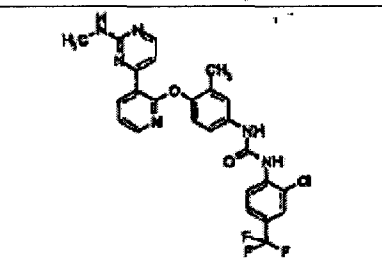
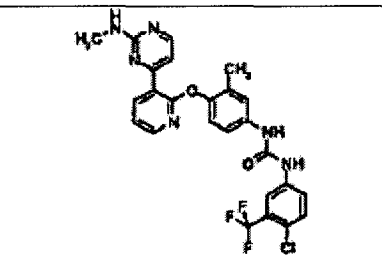
827	N-(3-etilfenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		454,53	455
828	N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)tiourea		565,55	566
829	N-(5-(1,1-dimetiletil)-2-(metiloxi)fenil)-N'-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)urea		549,63	550
830	N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)urea		599,49	600
831	N-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)-N'-(3-((trifluorometil)sulfanil)fenil)tiourea		579,63	580
832	N-(3-etilfenil)-N'-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)urea		491,55	492
833	N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)tiourea		615,56	616

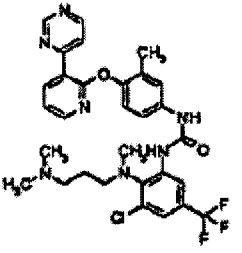
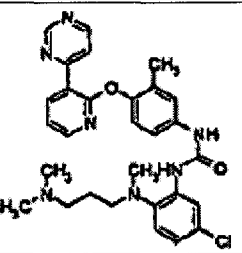
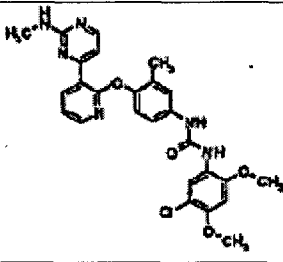
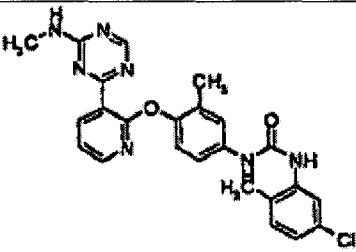
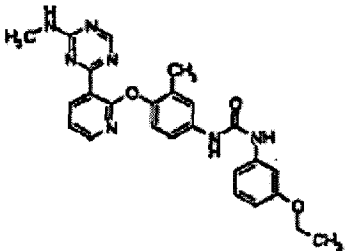
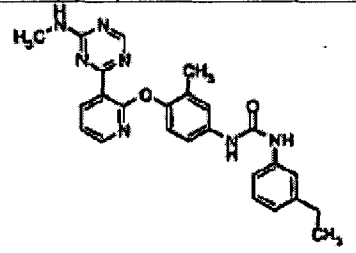
834	N-(3-cloro-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(5-cloro-2-(metiloxi)fenil)urea		511,37	511
835	N-(3-cloro-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea		532,88	533
836	N-(3-cloro-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea		532,88	533
837	N-(3-cloro-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea		514,89	515
838	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)urea		606,65	607
839	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-((4-metil-1-piperazinil)carbonil)-5-(trifluorometil)fenil)urea		620,63	621

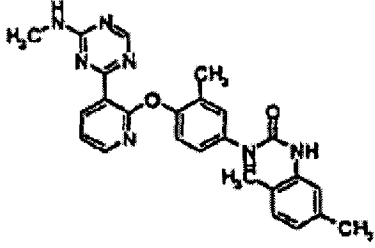
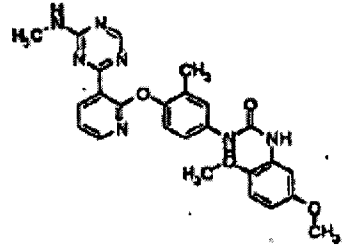
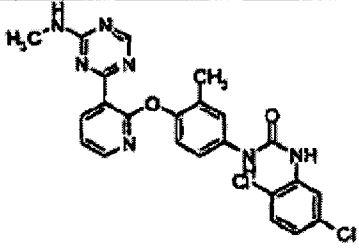
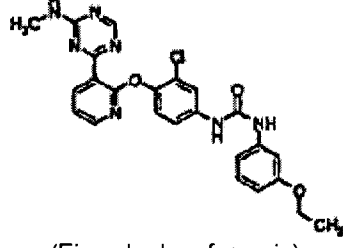
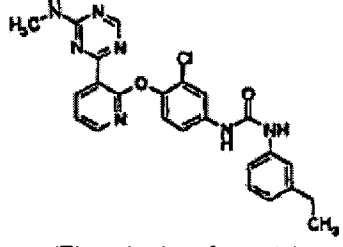
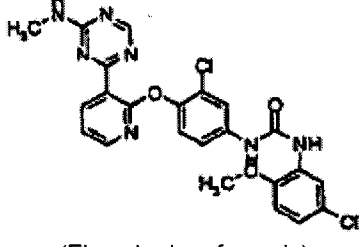
840	<p>N-(3-cloro-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea</p>		643,11	643
841	<p>N-(5-(1,1-dimetiletil)-3-isoxazolil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea</p>		473,53	474
842	<p>N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(2-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)fenil)urea</p>		579,58	580
843	<p>N-(4-etil-2-piridinil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea</p>		455,52	456
844	<p>N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinocarboxamida</p>		534,54	535
845	<p>N-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)-N'-(2-(metiloxi)fenil)urea</p>	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	493,52	494

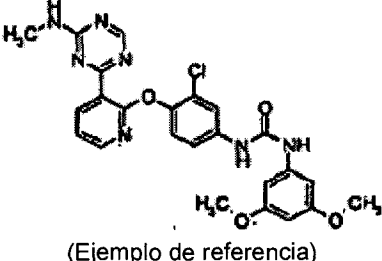
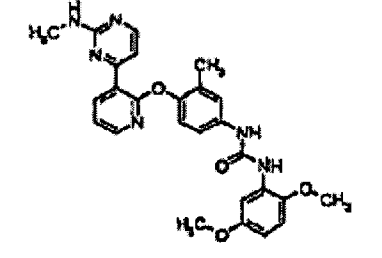
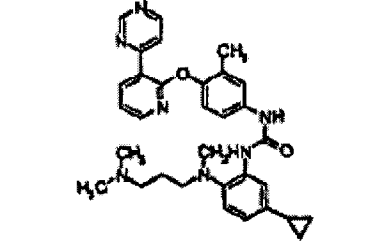
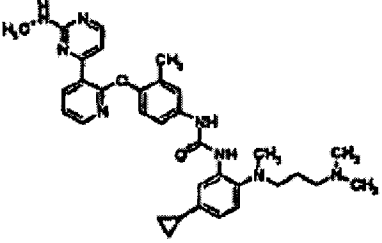
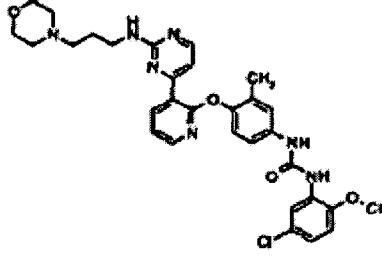
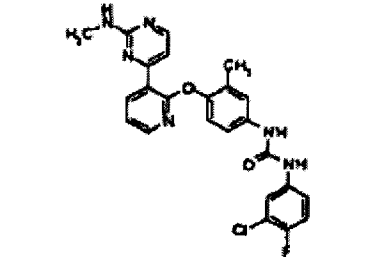
846	N-(5-cloro-2-(metiloxi)fenil)-N'-4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	527,97	528
847	N-(3,5-bis(metiloxi)fenil)-N'-4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	523,55	524
848	N-(3-metil-4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(2-(metiloxi)fenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	457,49	458
849	N-(5-cloro-2-(metiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	491,94	492
850	N-(3,5-bis(metiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	487,52	488
851	N-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		445,48	446
852	N-(2-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		551,57	552

853	N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	529,91	530
854	N-(2,4-bis(metiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	487,52	488
855	N-(5-cloro-2,4-bis(metiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	521,96	523
856	N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	565,94	567
857	N-(2,4-bis(metiloxi)fenil)-N'-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	523,55	525
858	N-(5-cloro-2,4-bis(metiloxi)fenil)-N'-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	558	558

859	N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-etinilfenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		564,69	565
860	N-(3-((1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)carbonil)-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		655,65	656
861	N-(2-((3-(dimetilamino)propil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		566,58	567
862	N-(2,3-dimetilfenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		454,53	455
863	N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		528,92	529
864	N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		528,92	529

865	N-(3-cloro-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		614,07	614
866	N-(5-cloro-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		546,07	546
867	N-(5-cloro-2,4-bis(metiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		520,97	521
868	N-(5-cloro-2-metilfenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	475,94	476
869	N-(3(etiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	471,52	472
870	N-(3-etilfenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	455,52	456

871	N-(2,5-dimetilfenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	455,52	456
872	N-(2,5-bis(metiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	487,52	488
873	N-(2,5-diclorofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	496,36	496
874	1-(3-cloro-4-(3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(3-etoxifenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	491,94	492
875	N-(3-cloro-4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-etilfenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	475,94	476
876	N-(3-cloro-4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(5-cloro-2-(metiloxi)fenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	512,36	513

877	N-(3,5-bis(metiloxi)fenil)-N'-(3-cloro-4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	507,94	508
878	N-(2,5-bis(metiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(piridinil)oxi)fenil)urea		486,53	487
879	N-(5-ciclopropil-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		551,69	552
880	N-(5-ciclopropil-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		580,73	581
881	N-(5-cloro-2-(metiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-((3-(4-morfolinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		604,11	604
882	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		478,91	479

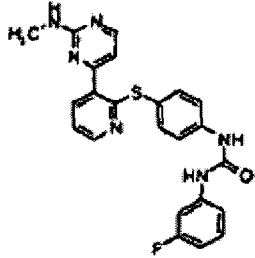
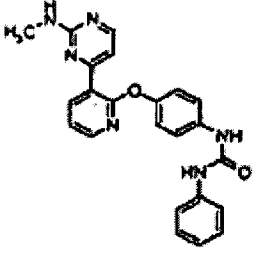
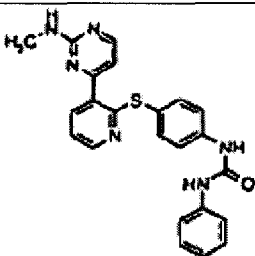
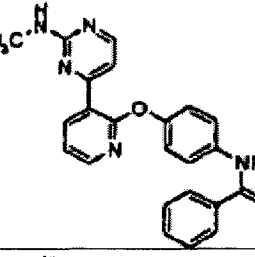
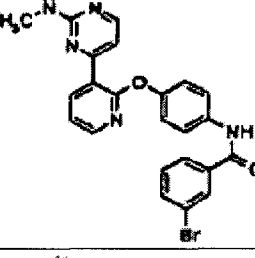
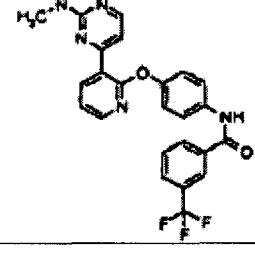
883	N-(5-fluoro-2-metilfenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		458,5	459
884	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(2,4,5-triclorofenil)urea		529,81	529
885	N-(5-cloro-2-(metiloksi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-((3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		602,09	602
886	N-(3-metil-4-((3-(2-((3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea		605,62	606
887	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(3-((trifluorometil)sulfanil)fenil)urea		526,54	527
888	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(3-((trifluorometil)sulfanil)fenil)tiourea		542,61	543

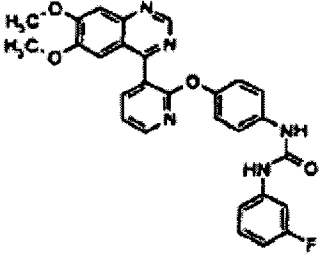
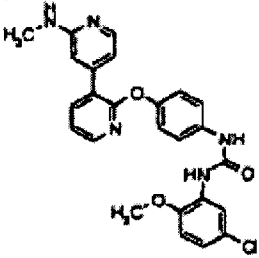
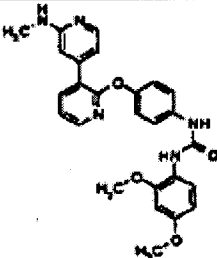
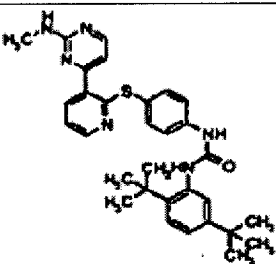
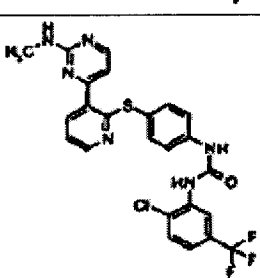
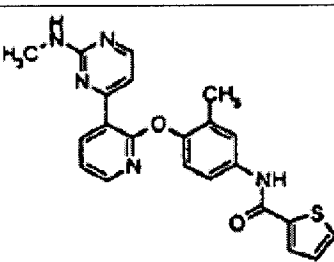
889	N-(5-cloro-2-(metiloxi)fenil)-N'-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		504,98	505
890	N-(3-clorofenil)-N'-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		474,95	475
891	N-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea		526,49	527
892	N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		542,95	543
893	N-(5-cloro-2,4-bis(metiloxi)fenil)-N'-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		535	535
894	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea		561,53	562

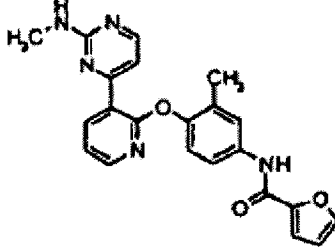
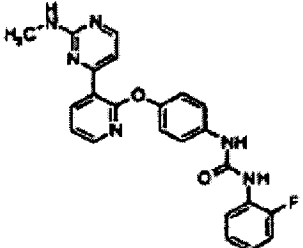
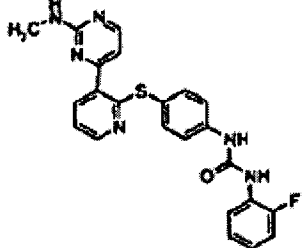
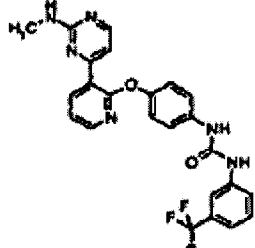
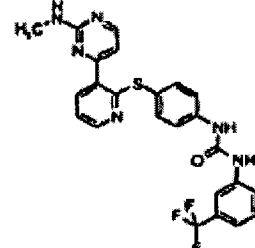
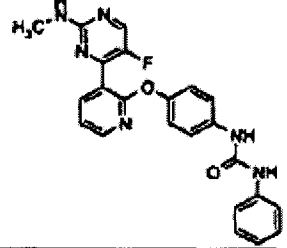
895	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(4-(trifluorometil)-2-piridinil)urea		495,46	496
896	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(2-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil)urea		524,5	525
897	N-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(2-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil)urea		538,53	539
898	N-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea		458,5	459
899	N-(3-fluorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		430,44	431
900	N-ciclopropil-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		390,44	391

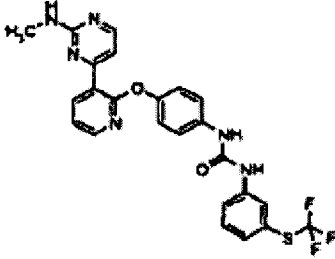
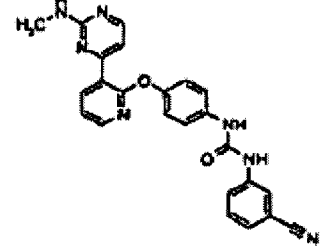
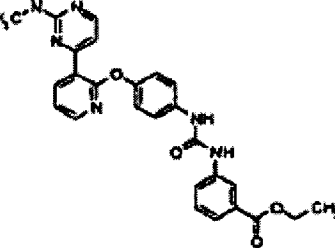
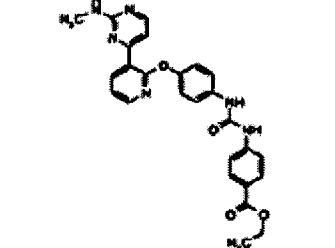
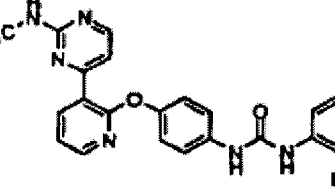
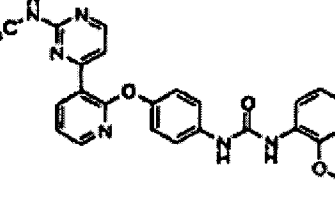
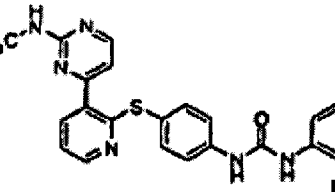
901	N-(5-cloro-2-(metiloxi)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		476,92	477
902	N-(5-cloro-2,4-bis(metiloxi)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		506,95	507
903	N-(3-bromofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		491,35	491
904	N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		514,89	515
905	N-(3-clorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		446,9	447
906	N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		498,44	499

907	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(2-(metil((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)urea		606,65	607
908	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(2-(metil((3R)-1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)urea		606,65	607
909	N-(5-cloro-2-(metiloxi)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)urea		492,99	493
910	N-(3-clorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)urea		462,96	463
911	N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)urea		514,51	515
912	N-(3-bromofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)urea		507,41	509

913	N-(3-fluorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)urea		446,51	447
914	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-fenilurea		412,45	413
915	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)-N'-fenilurea		428,52	429
916	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida		397,44	398
917	3-bromo-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida		476,33	478
918	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida		465,43	466

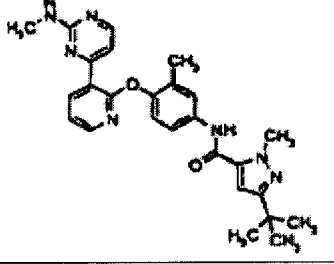
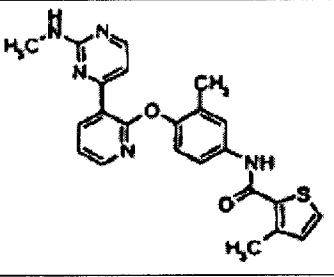
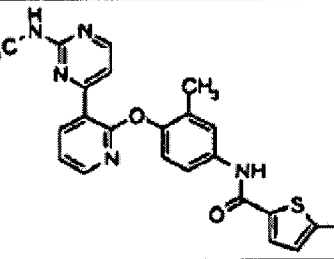
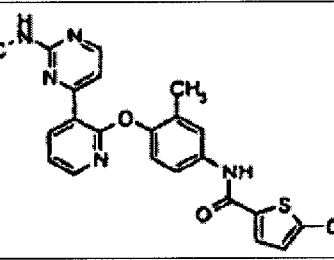
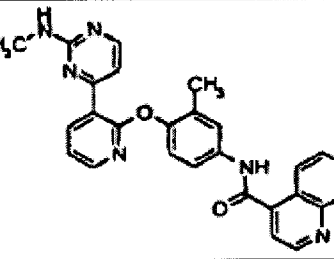
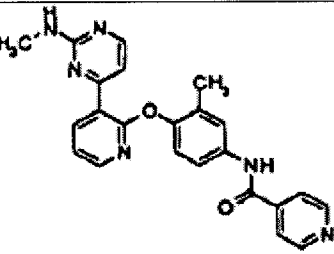
919	N-(4-((3-(6,7-bis(metiloxi)-4-quinazolinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea		511,51	512
920	N-(5-cloro-2-(metiloxi)fenil)-N'-(4-((2'(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)fenil)urea		475,93	476
921	N-(2,4-bis(metiloxi)fenil)-N'-(4-((2'(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)fenil)urea		471,51	472
922	N-(2,5-bis(1,1-dimetilel)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)urea		540,73	541
923	N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)urea		530,96	531
924	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-2-tiofenocarboxamida		417,49	418

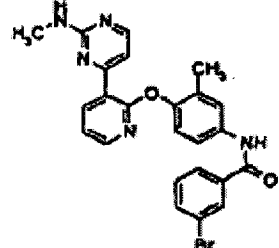
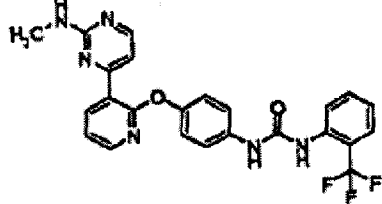
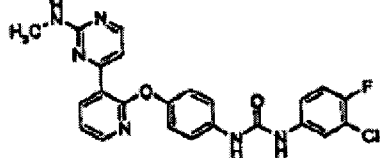
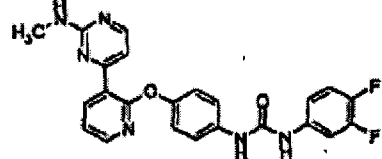
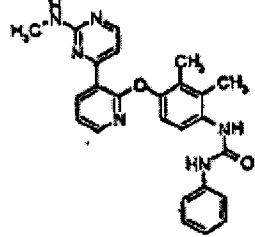
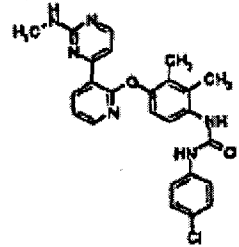
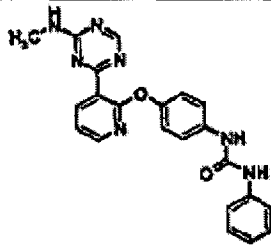
925	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-2-furancarboxamida		401,42	402
926	N-(2-fluorofenil)-N'-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		430,44	431
927	N-(2-fluorofenil)-N'-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)urea		446,51	447
928	N-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea		480,45	481
929	N-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea		496,51	497
930	N-4-((3-(5-fluoro-2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-fenilurea		430,44	431

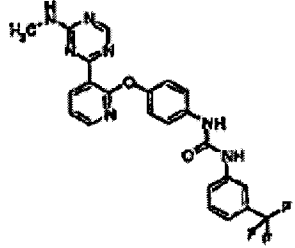
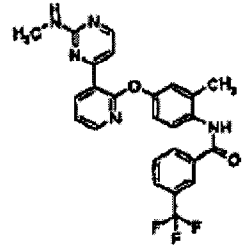
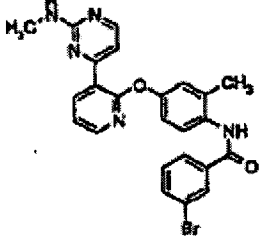
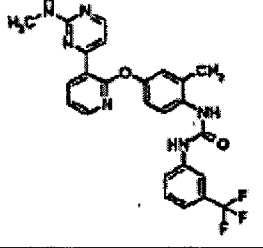
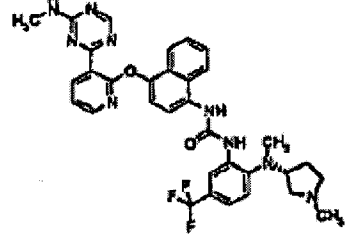
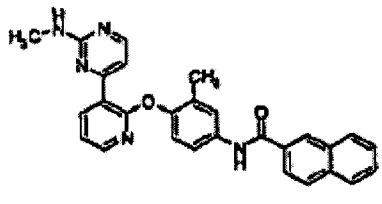
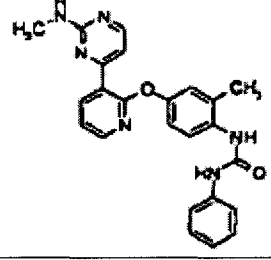
931	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-((trifluorometil)sulfanil)fenil)urea		512,51	513
932	N-(3-cianofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		437,46	438
933	3-(((4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)carbonil)amino)benzoato de etilo		484,51	485
934	4-(((4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)carbonil)amino)benzoato de etilo		484,51	485
935	N-(2-bromofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		491,35	491
936	N-(2(etiloxi)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		456,5	457
937	N-(2-bromofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)urea		507,41	507

938	N-(2-(etiloksi)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)urea		472,57	473
939	N-(4-((3-(5-fluoro-2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea		498,44	499
940	N-(4-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)fenil)-N'-fenilurea		411,46	412
941	2-cloro-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)benzamida		445,91	446
942	3-cloro-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)benzamida		445,91	446
943	4-cloro-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)benzamida		445,91	446

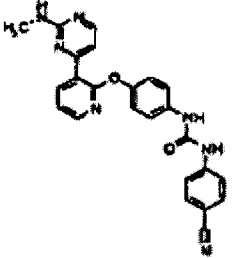
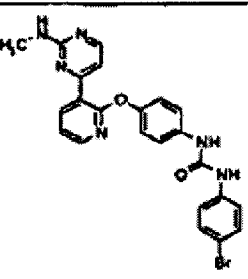
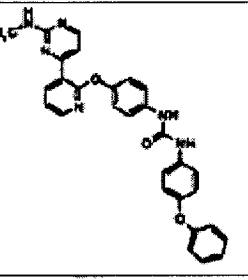
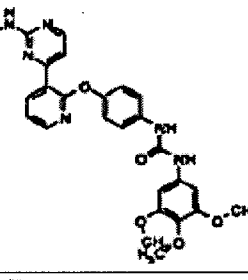
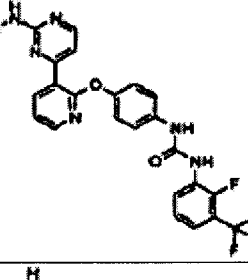
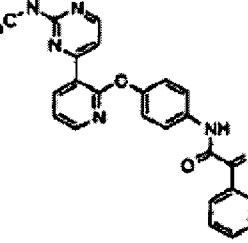
944	N-(2-clorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		446,9	447
945	N-(4-clorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		446,9	447
946	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)-3-(trifluorometil)benzamida		515,49	516
947	3-cloro-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-tiofenocarboxamida		451,94	452
948	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida		467,5	468
949	3-cloro-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida		502	502

950	3-(1,1-dimetiletil)-1-metil-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida		471,56	472
951	3-metil-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-2-tiofenocarboxamida		431,52	432
952	5-cloro-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-2-tiofenocarboxamida		451,94	452
953	5-metil-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-2-tiofenocarboxamida		431,52	432
954	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-4-quinolincarboxamida		462,51	463
955	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-4-piridincarboxamida		412,45	413

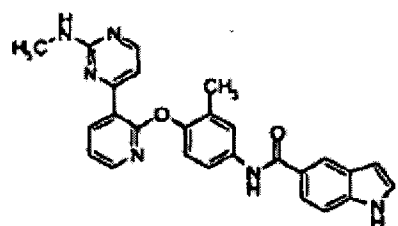
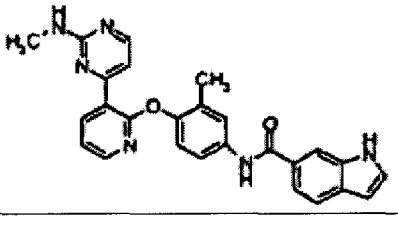
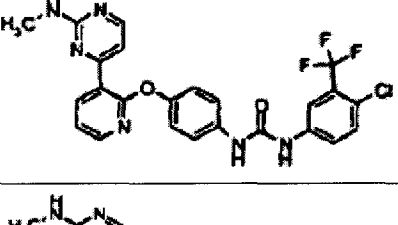
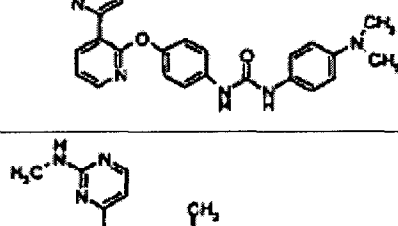
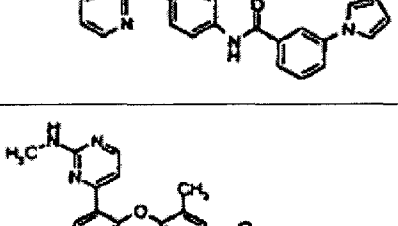
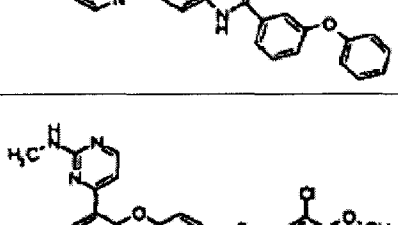
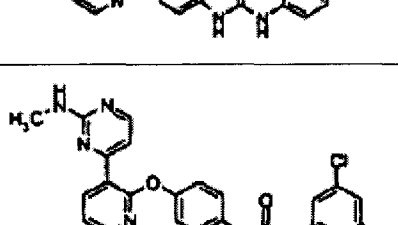
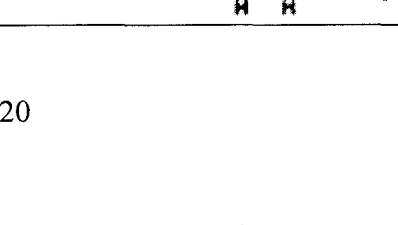
956	3-bromo-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida		490,36	492
957	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(2-(trifluorometil)fenil)urea		480,45	481
958	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		464,89	465
959	N-(3,4-difluorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		448,43	449
960	N-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-fenilurea		440,51	441
961	N-(4-clorofenil)-N'-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		474,95	475
962	N-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-fenilurea	 (Ejemplo de referencia)	413,44	414

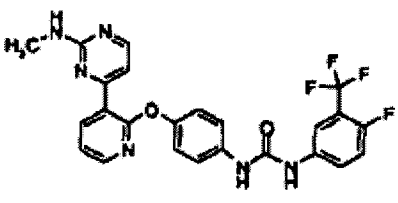
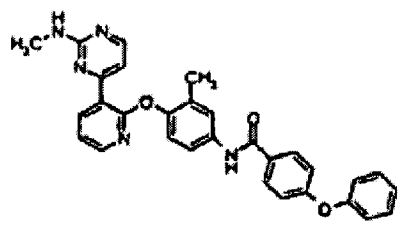
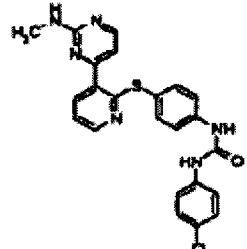
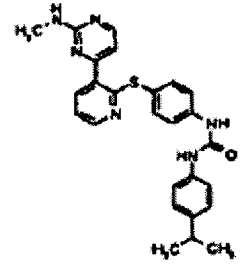
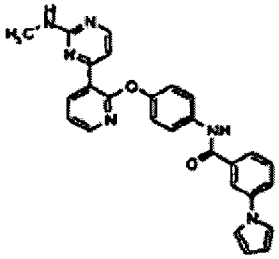
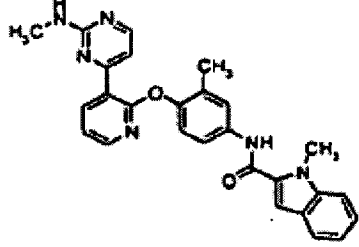
963	N-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	481,44	482
964	N-(2-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida		479,46	480
965	3-bromo-N-(2-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida		490,36	490
966	N-(2-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea		494,48	495
967	N-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)-N'-(2-(metil((3R)-1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	643,67	644
968	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-naftalenocarboxamida		461,52	
969	N-(2-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-fenilurea		426,48	427

970	N-(4-clorofenil)-N'-(2-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		460,92	461
971	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-tiofenocarboxamida		417,49	418
972	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(4-((trifluorometil)sulfanil)fenil)urea		512,51	513
973	N-(4-fluorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		430,44	431
974	N-(3-fluoro-4-metilfenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		444,47	445
975	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(4-(1-metiletil)fenil)urea		454,53	455
976	3-(1,1-dimetiletil)-1-metil-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida		457,54	458

977	N-(4-cianofenil)-N'-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		437,46	438
978	N-(4-bromofenil)-N'-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		491,35	493
979	N-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(4-(feniloksi)fenil)urea		504,55	505
980	N-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(3,4,5-tris(metiloksi)fenil)urea		502,53	503
981	N-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		498,44	499
982	N-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-2-oxo-2-fenilacetamida		425,45	426

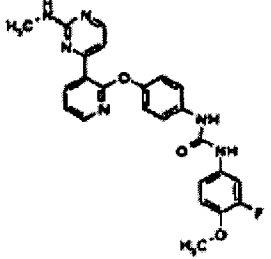
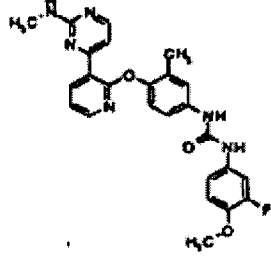
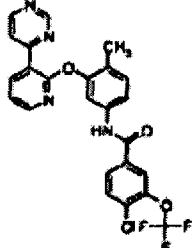
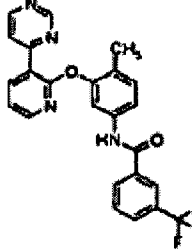
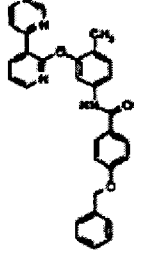
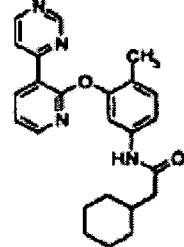
983	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida		451,49	
984	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxamida		452,48	
985	6-hidroxi-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-3-piridincarboxamida		428,45	
986	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-3-piridincarboxamida		412,45	
987	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-1-naftalenocarboxamida		461,52	
988	2-metil-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida		465,51	
989	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-6-quinolincarboxamida		462,51	

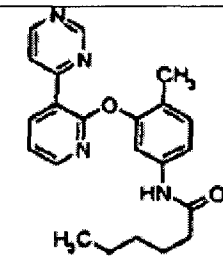
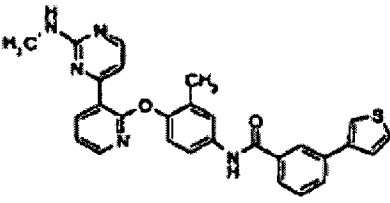
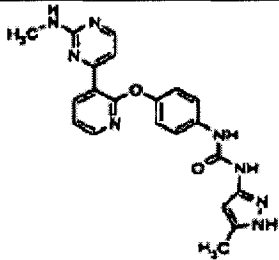
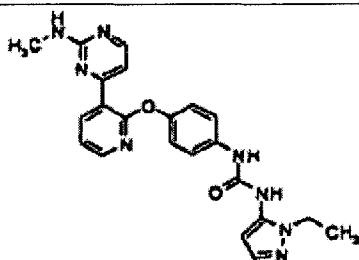
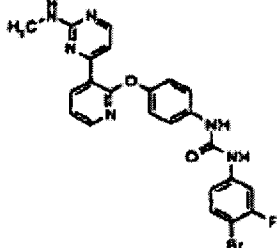
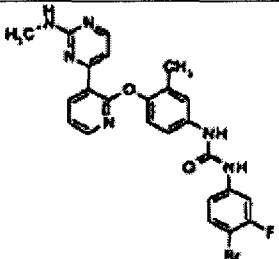
990	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-1H-indol-5-carboxamida		450,5	
991	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-1H-indol-6-carboxamida		450,5	
992	N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		514,89	515
993	N-(4-(dimetilamino)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		455,52	456
994	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-3-(1H-pirrol-1-il)benzamida		476,54	477
995	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-3-(feniloksi)benzamida		503,56	504
996	N-(3-cloro-4-(metiloksi)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		476,92	477
997	N-(3,5-diclorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		481,34	481

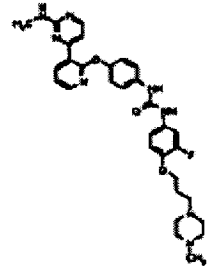
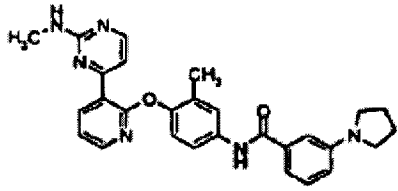
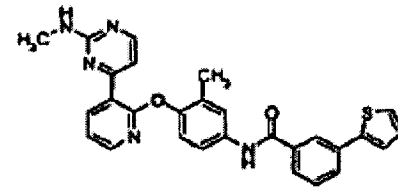
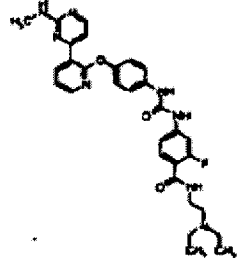
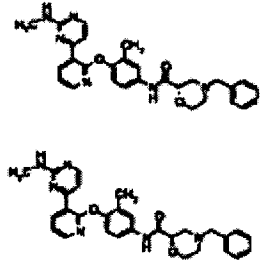
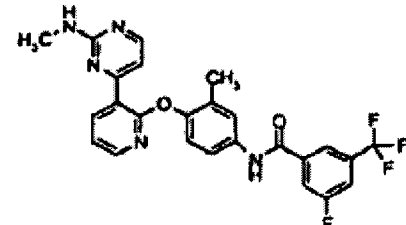
998	N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		498,44	499
999	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-4-(feniloksi)benzamida		503,56	504
1000	N-(4-clorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)urea		462,96	463
1001	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)-N'-(4-(1-metiletil)fenil)urea		470,60	471
1002	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-3-(1H-pirrol-1-il)benzamida		462,51	463
1003	1-metil-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-1H-indol-2-carboxamida		464,53	465

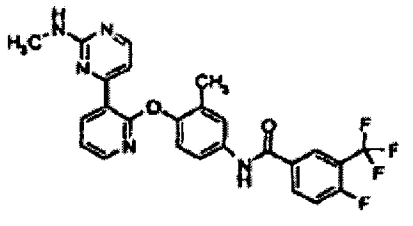
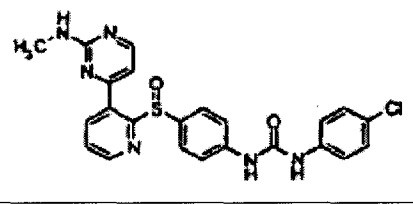
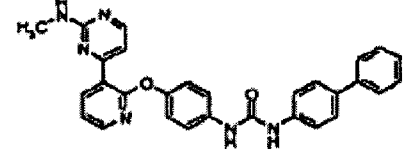
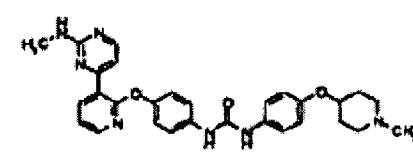
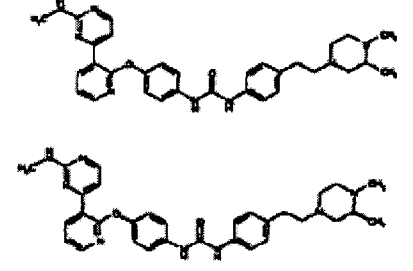
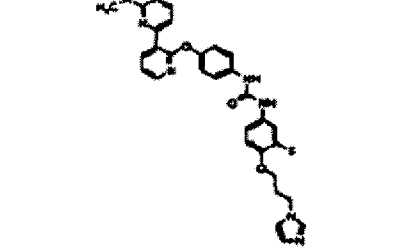
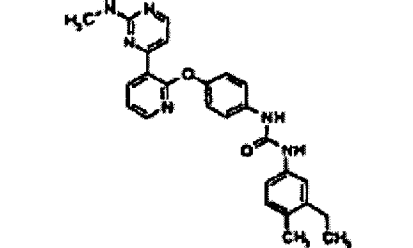
1004	1-etil-3-metil-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida		443,51	444
1005	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-benzotiofeno-3-carboxamida		467,55	468
1006	4-ciclohexil-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida		493,61	494
1007	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-feniltiourea		428,52	429
1008	N-(3-etilfenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		440,51	441
1009	N-(3-cloro-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-fluoro-4-metilfenil)urea		478,91	479
1010	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-oxo-2-fenilacetamida		439,47	440

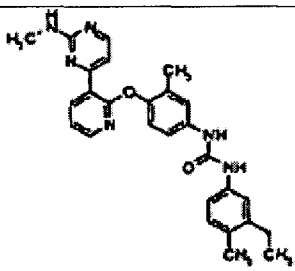
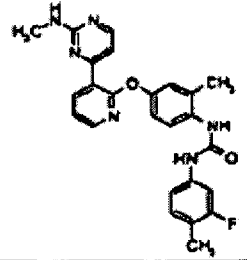
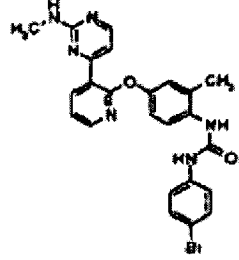
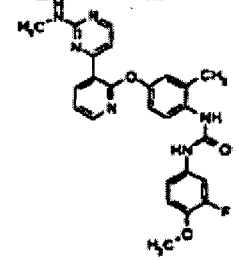
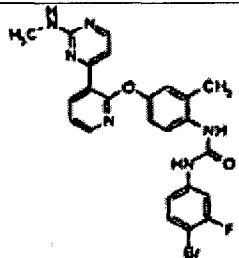
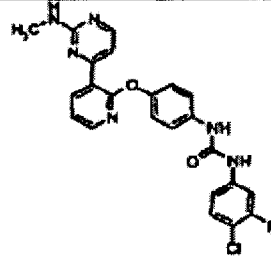
1011	N-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-N'-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		468,56	469
1012	N-(4-(etiloksi)fenil)-N'-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		456,5	457
1013	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(2,4,5-triclorofenil)urea		515,79	515
1014	N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-N'-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		470,49	471
1015	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-2-(feniloksi)benzamida		503,56	504
1016	2-((3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)amino)-2-oxo-1-feniletilcarbamato de 1,1-dimetiletilo		540,62	541

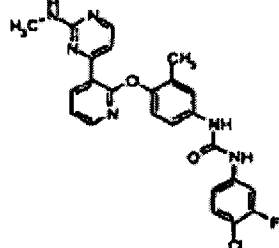
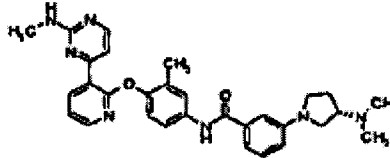
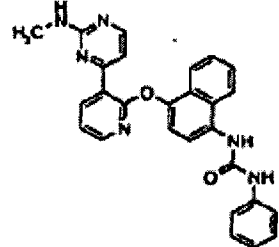
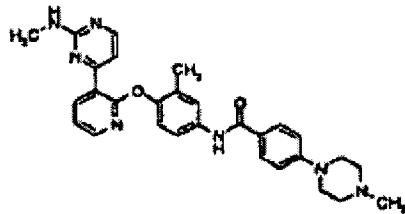
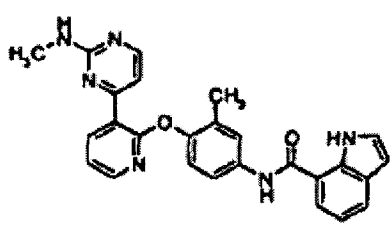
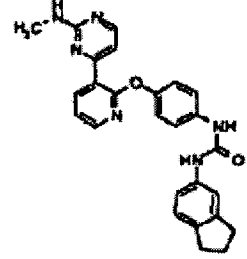
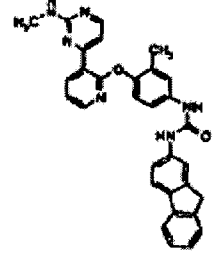
1017	N-(3-fluoro-4-(metiloxi)fenil)-N'-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		460,47	461
1018	N-(3-fluoro-4-(metiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		474,49	475
1019	4-cloro-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-3-((trifluorometil)oksi)benzamida		500,86	501
1020	N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida		450,42	451
1021	N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-4-((fenilmetil)oksi)benzamida		488,55	489
1022	2-ciclohexil-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)acetamida		402,5	403

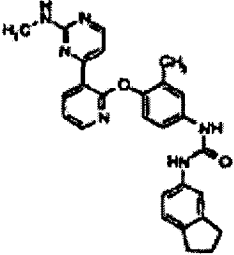
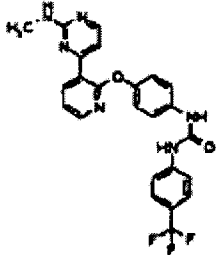
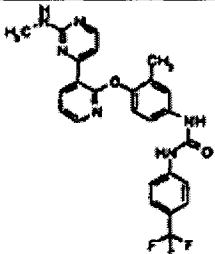
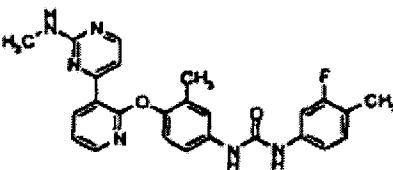
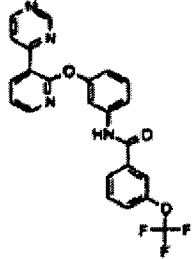
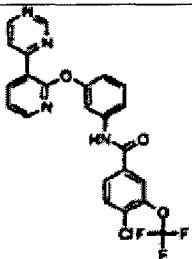
1023	N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)hexanamida		376,46	377
1024	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-3-(3-tienil)benzamida		493,59	
1025	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(5-metil-1H-pirazol-3-il)urea		416,44	417
1026	N-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		430,47	431
1027	N-(4-bromo-3-fluorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		509,34	509
1028	N-(4-bromo-3-fluorofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		523,36	523

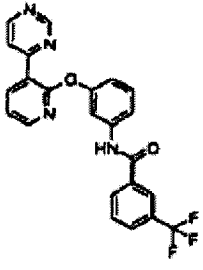
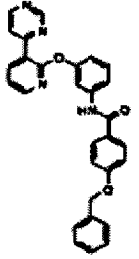
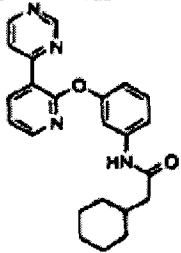
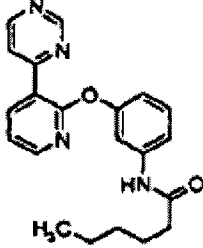
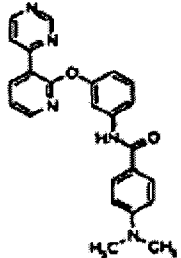
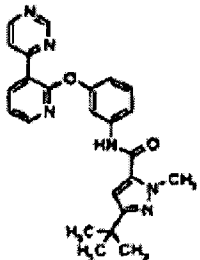
1029	N-(3-fluoro-4-((3-(4-metil-1-piperazinil)propil)ossi)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)fenil)urea		586,67	587
1030	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)fenil)-3-(1-pirrolidinil)benzamida		480,57	481
1031	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)fenil)-3-(2-tienil)benzamida		493,59	494
1032	N-(2-(dietilamino)etil)-2-fluoro-4-(((4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)fenil)amino)carbonil)amino)benzamida		572,64	573
1033	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)fenil)-4-(fenilmetil)-2-morfolincarboxamida		510,6	511
1034	3-fluoro-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida		497,45	498

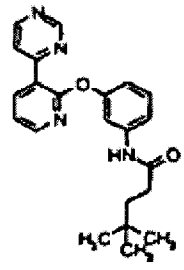
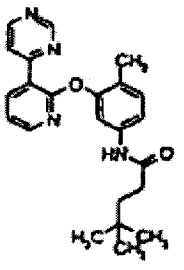
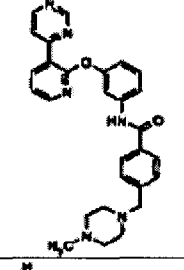
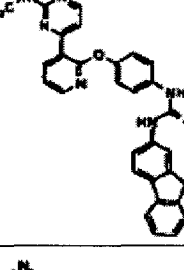
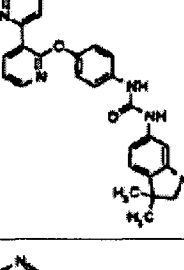
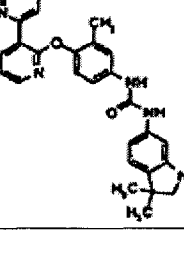
1035	4-fluoro-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida		497,45	498
1036	N-(4-clorofenil)-N'-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfinil)fenil)urea		478,96	479
1037	N-(1,1'-bifenil-4-il)-N'-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)fenil)urea		488,55	489
1038	N-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)fenil)-N'-4-((1-metil-4-piperidinil)ossi)fenil)urea		525,61	526
1039	N-(4-(2-(3,4-dimetil-1-piperazinil)etil)fenil)-N'-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)fenil)urea		552,68	553
1040	N-(3-fluoro-4-((3-(1H-imidazol-1-il)propil)ossi)fenil)-N'-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)fenil)urea		554,58	555
1041	N-(3-etil-4-metilfenil)-N'-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)fenil)urea		454,53	455

1042	N-(3-etil-4-metilfenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		468,56	469
1043	N-(3-fluoro-4-metilfenil)-N'-(2-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		458,5	459
1044	N-(4-bromofenil)-N'-(2-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		505,37	505
1045	N-(3-fluoro-4-(metiloxi)fenil)-N'-(2-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		474,49	475
1046	N-(4-bromo-3-fluorofenil)-N'-(2-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		523,36	525
1047	N-(4-cloro-3-fluorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		464,89	465

1048	N-(4-cloro-3-fluorofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		478,91	479
1049	3-((3S)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida		523,64	524
1050	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)-N'-fenilurea		462,51	463
1051	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-1-piperazinil)benzamida		509,61	510
1052	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1H-indol-7-carboxamida		450,5	451
1053	N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		452,52	453
1054	N-(9H-fluoren-2-il)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		514,59	515

1055	N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		466,54	467
1056	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(4-(trifluorometil)fenil)urea		480,45	481
1057	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(4-(trifluorometil)fenil)urea		494,48	495
1058	N-(3-fluoro-4-metilfenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		458,5	459
1059	N-(3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-3-((trifluorometil)oksi)benzamida		452,39	453
1060	4-cloro-N-(3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-3-((trifluorometil)oksi)benzamida		486,84	487

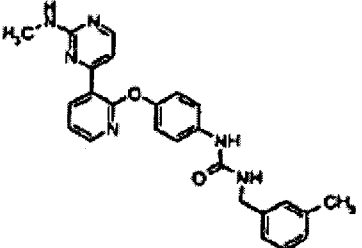
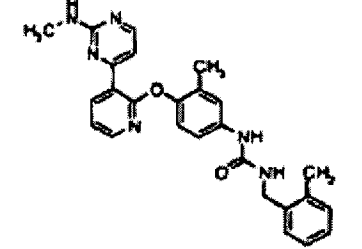
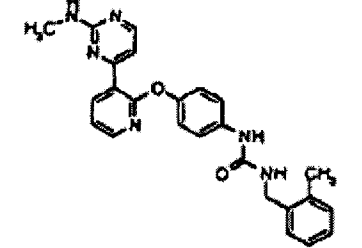
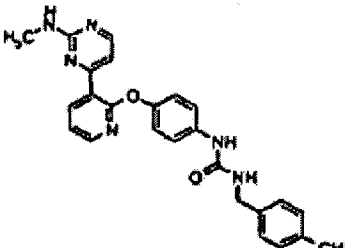
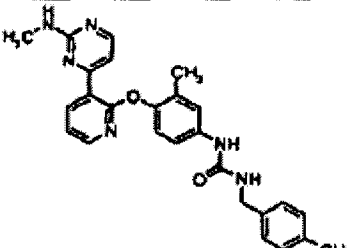
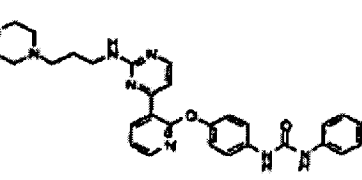
1061	N-(3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida		436,39	437
1062	4-((fenilmetil)oxi)-N-(3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida		474,52	475
1063	2-ciclohexil-N-(3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)acetamida		388,47	389
1064	N-(3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)hexanamida		362,43	363
1065	4-(dimetilamino)-N-(3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida		411,46	412
1066	3-(1,1-dimetiletil)-1-metil-N-(3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida		428,49	429

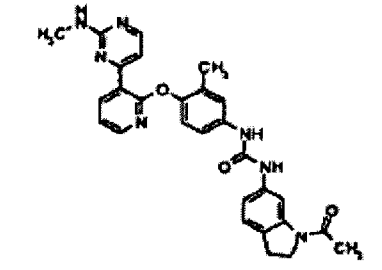
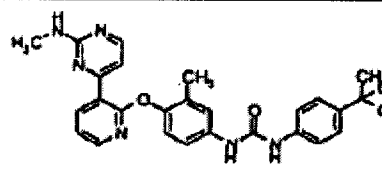
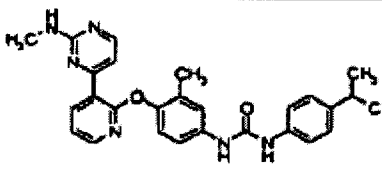
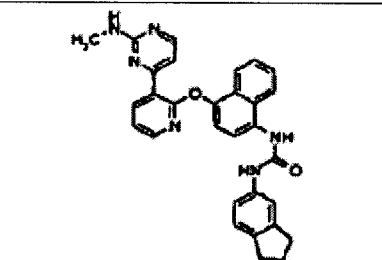
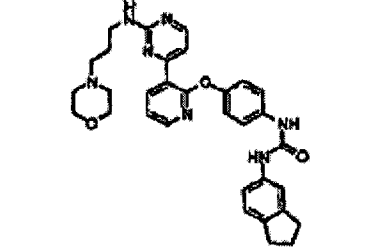
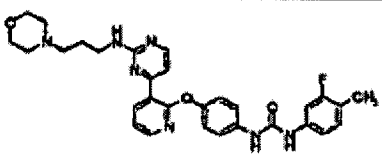
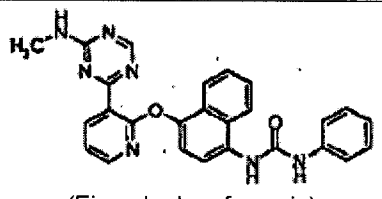
1067	4,4-dimetil-N-(3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)pentanamida		376,46	377
1068	4,4-dimetil-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)pentanamida		390,48	391
1069	4-((4-metil-1-piperazinil)metil)-N-(3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)benzamide		480,57	481
1070	N-(9H-fluoren-2-il)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		500,56	501
1071	N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		523,59	524
1072	N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		537,62	538

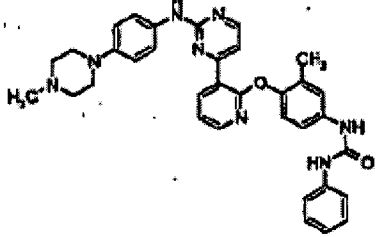
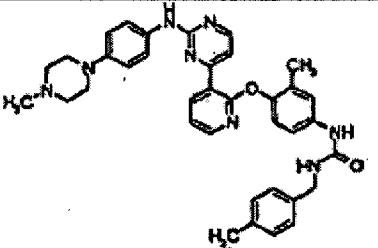
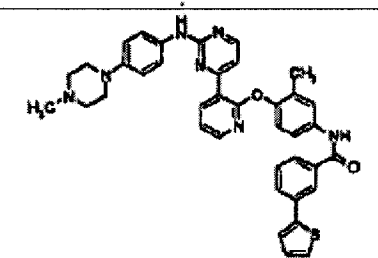
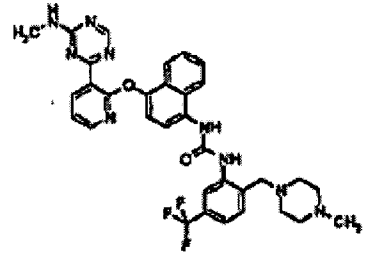
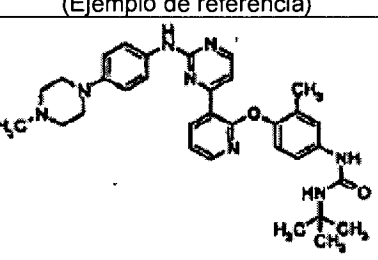
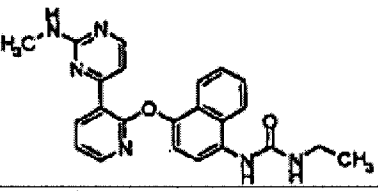
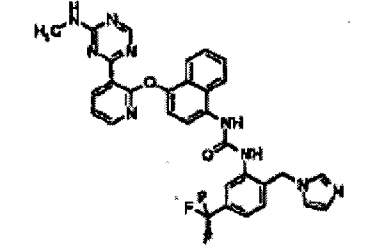
1073	N-(3-(1,1-dimetiletil)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		468,56	469
1074	N-(3-(1,1-dimetiletil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		482,58	483
1075	N-(3-(1,1-dimetiletil)fenil)-N'-(2-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		482,58	483
1076	N-(3-(1,1-dimetiletil)fenil)-N'-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		496,61	497
1077	N-(1,1-dimetiletil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		406,49	407
1078	N-(3-fluoro-4-metilfenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-1-naftalenil)urea		494,53	495

1079	N-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-N'-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-1-naftalenil)urea		518,62	519
1080	N-4-((3-(2-(fenilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida		527,5	528
1081	N-(3-metil-4-((3-(2-((4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)acetamida		509,61	510
1082	N-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(4-metilfenil)urea		426,48	427
1083	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(4-metilfenil)urea		440,51	441
1084	N-(2-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(4-metilfenil)urea		440,51	441

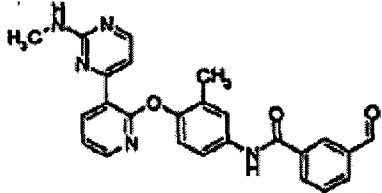
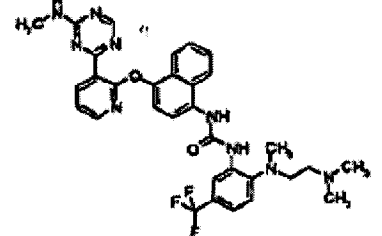
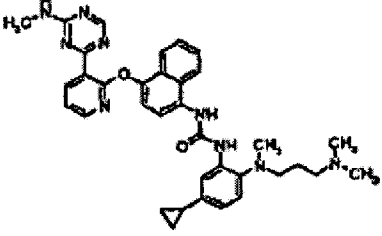
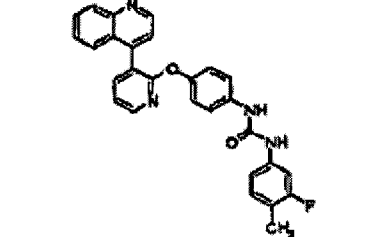
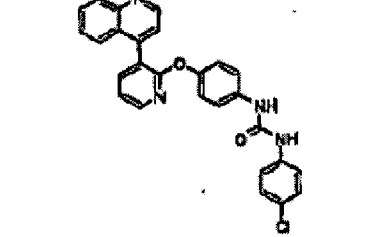
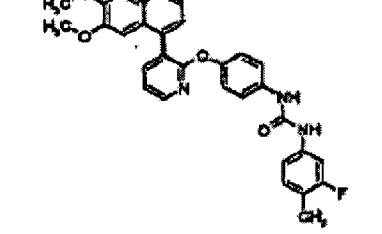
1085	N-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(4-metilfenil)urea		454,53	455
1086	N-(4-((3-(2-((4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida		641,72	642
1087	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(fenilmetil)urea		426,48	427
1088	N-(2-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(fenilmetil)urea		440,51	441
1089	N-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(fenilmetil)urea		454,53	455
1090	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-1-naftalenil)-N'-(fenilmetil)urea		476,54	477

1091	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-((3-metilfenil)metil)urea		440,51	441
1092	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-((2-metilfenil)metil)urea		454,53	455
1093	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-((2-metilfenil)metil)urea		440,51	441
1094	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-((4-metilfenil)metil)urea		440,51	441
1095	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-((4-metilfenil)metil)urea		454,53	455
1096	N-(4-clorofenil)-N'-(4-((3-(2-((3-(4-morfolinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea		560,05	560

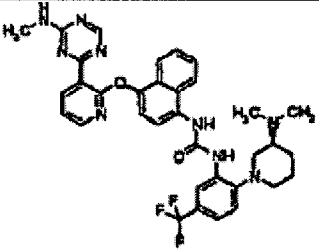
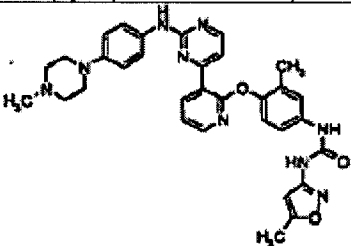
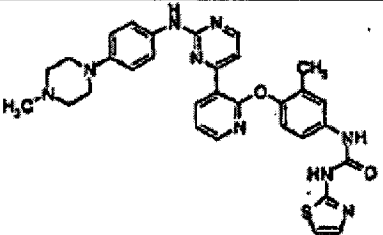
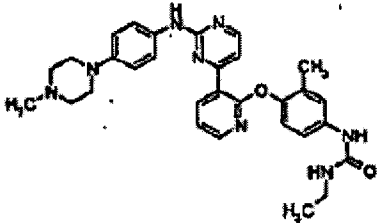
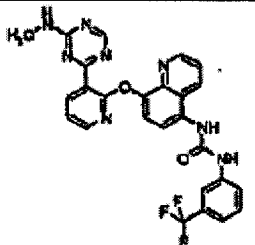
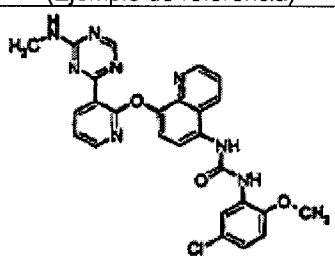
<p>1097</p>	<p>1-(1-acetilindolin-6-il)-3-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)urea</p>		<p>509,57</p>	<p>510</p>
<p>1098</p>	<p>1-(4-terc-butilfenil)-3-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)urea</p>		<p>482,58</p>	<p>483</p>
<p>1099</p>	<p>1-(4-isopropilfenil)-3-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)urea</p>		<p>468,56</p>	<p>469</p>
<p>1100</p>	<p>1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)naftalen-1-il)urea</p>		<p>502,57</p>	<p>503</p>
<p>1101</p>	<p>1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(4-(3-(2-(3-morfolinopropilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)urea</p>		<p>565,67</p>	<p>566</p>
<p>1102</p>	<p>1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-(4-(3-(2-(3-morfolinopropilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)urea</p>		<p>557,63</p>	<p>558</p>
<p>1103</p>	<p>1-(4-(3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-iloxi)naftalen-1-il)-3-fenilurea</p> <p>(Ejemplo de referencia)</p>		<p>463,5</p>	<p>464</p>

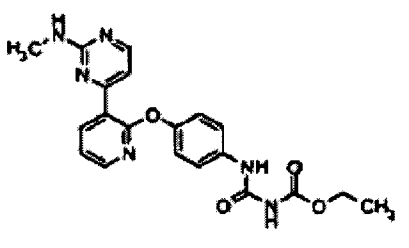
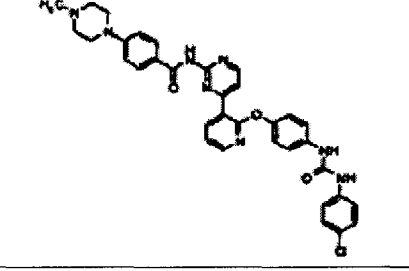
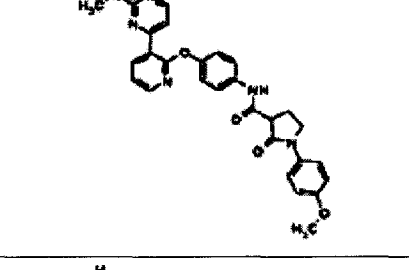
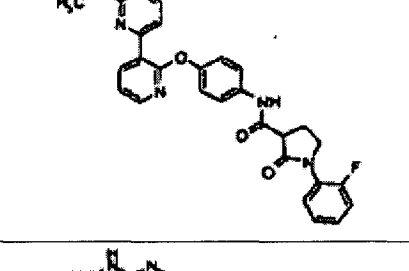
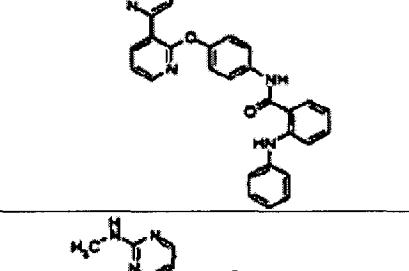
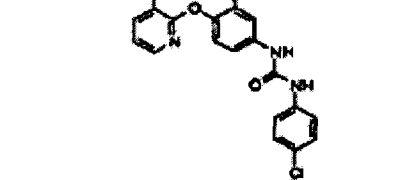
1104	1-(3-metil-4-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-fenilurea		586,7	587
1105	1-(3-metil-4-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(4-metilbencil)urea		614,75	615
1106	N-(3-metil-4-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(tiofen-2-il)benzamida		653,81	654
1107	1-(4-(3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-iloxi)naftalen-1-il)-3-(2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)urea	 (Ejemplo de referencia)	643,67	644
1108	N-(1,1-dimetiletil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-((4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		566,71	567
1109	N-etil-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)urea		414,47	415
1110	N-(2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)urea	 (Ejemplo de referencia)	611,59	612

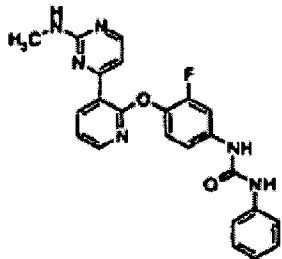
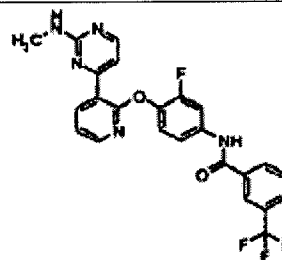
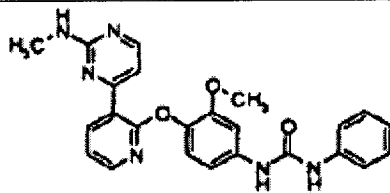
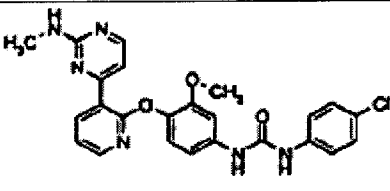
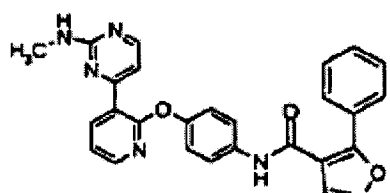
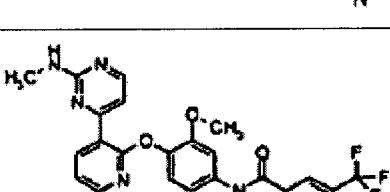
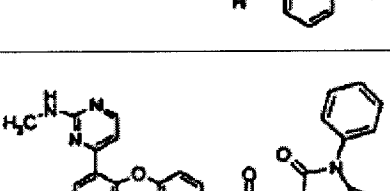
1111	N-(3-metil-4-((3-(2-((4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)ciclopropanocarboxamida		535,65	536
1112	N-(4-clorofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-((4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		621,14	621
1113	N-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)-N'-(2-(1-pirrolidinilmetil)-5-(trifluorometil)fenil)urea		614,63	615
	(Ejemplo de referencia)			
1114	1-terc-butil-3-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)naftalen-1-il)urea		442,52	443
1115	1-(4-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-fenilurea		572,67	573
1116	1-(2-(metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-iloxi)naftalen-1-il)urea		657,7	658
	(Ejemplo de referencia)			
1117	1-(5-cloro-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)fenil)-3-(4-(3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-iloxi)naftalen-1-il)urea		612,13	612
	(Ejemplo de referencia)			

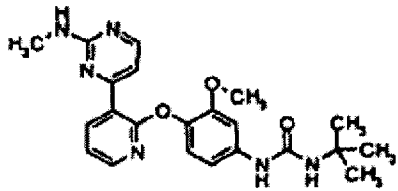
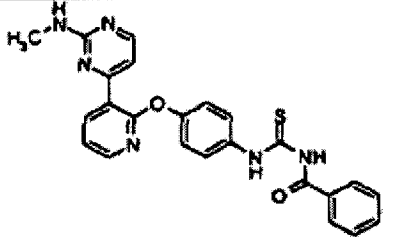
1118	3-formil-N-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)benzamida		439,47	440
1119	1-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-iloxi)naftalen-1-il)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	631,66	632
1120	1-(5-ciclopropil-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)fenil)-3-(4-(3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-iloxi)naftalen-1-il)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	617,75	617
1121	N-(3-fluoro-4-metilfenil)-N'-(4-((3-(4-quinolinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		464,5	465
1122	N-(4-clorofenil)-N'-(4-((3-(4-quinolinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea		466,93	467
1123	1-(4-(3-(6,7-dimetoxiquinolin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(3-fluoro-4-metilfenil)urea		524,55	525

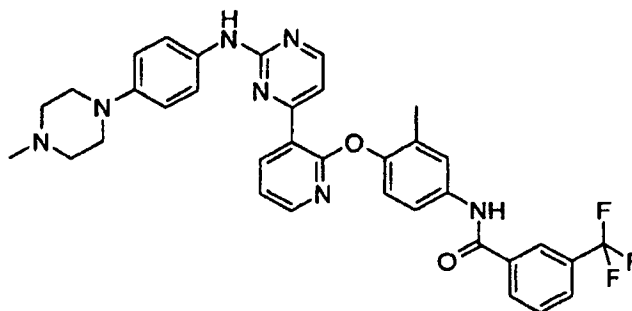
1124	1-(4-clorofenil)-3-(4-(3-(6,7-dimetoksiquinolin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)urea		526,98	527
1125	1-(4-(3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-terc-butilurea		401,47	402
1126	1-(4-(3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(3-fluoro-4-metilfenil)urea		453,48	454
1127	1-(4-(3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-fenilurea		421,46	422
1128	1-(4-(3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(4-clorofenil)urea		455,9	456
1129	N-(4-(3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)benzamida		406,44	407
1130	N-(4-(3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida		474,44	475

1131	1-(2-((S)-3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-iloxi)naftalen-1-il)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	657,7	658
1132	1-(3-metil-4-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea		591,67	592
1133	1-(3-metil-4-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(tiazol-2-il)urea		593,71	594
1134	1-etil-3-(3-metil-4-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)urea		538,65	539
1135	1-(8-(3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-iloxi)quinolin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	532,48	533
1136	1-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(8-(3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-iloxi)quinolin-5-il)urea	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	528,96	529

1137	4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenilcarbamoilcarbamato de etilo		408,42	409
1138	1-(4-clorofenil)-3-(4-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamido)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)urea		635,13	635
1139	1-(4-metoxifenil)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida		510,55	511
1140	1-(2-fluorofenil)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida		498,52	499
1141	N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-2-(fenilamino)benzamida		488,55	489
1142	1-(4-clorofenil)-3-(3-fluoro-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)urea		464,89	465

1143	1-(3-fluoro-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-fenilurea		430,44	431
1144	N-(3-fluoro-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida		483,42	484
1145	1-(3-metoxi-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-fenilurea		442,48	443
1146	1-(4-clorofenil)-3-(3-metoxi-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)urea		476,92	477
1147	N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-5-fenilisoxazol-4-carboxamida		464,48	465
1148	N-(3-metoxi-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida		495,46	496
1149	N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-2-(5-oxo-1-fenil-2-tioxiimidazolidin-4-il)acetamida		525,59	526

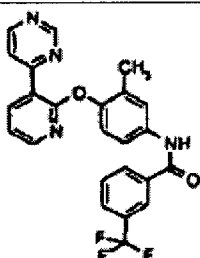
1150	1-terc-butil-3-(3-metoxi-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)urea		422,49	423
1151	1-benzoil-3-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)tiourea		456,53	457

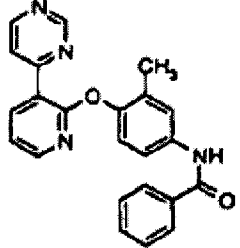
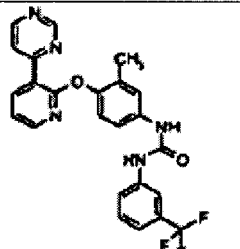
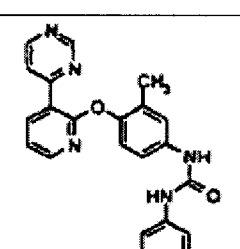
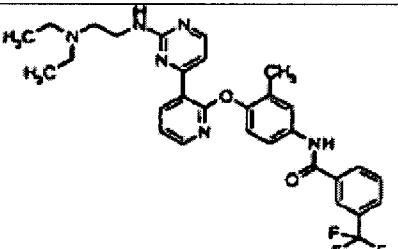
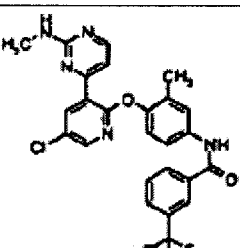
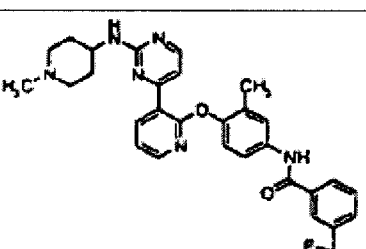
Método K**Ejemplo 1152**

5 **Síntesis de N-(3-metil-4-((3-(2-((4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida**

10 A 4-(2-cloropiridin-3-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina (35 mg, 0,092 mmol), N-(4-hidroxi-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida (27 mg, 0,092 mmol) y Cs₂CO₃ (60 mg, 0,18 mmol) se le añadió DMSO (0,6 ml). Se calentó la mezcla durante la noche a 130°C. Se purificó el material bruto mediante HPLC de fase inversa (Gilson, fase móvil ácida) produciendo el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro después de tratamiento final acuoso.

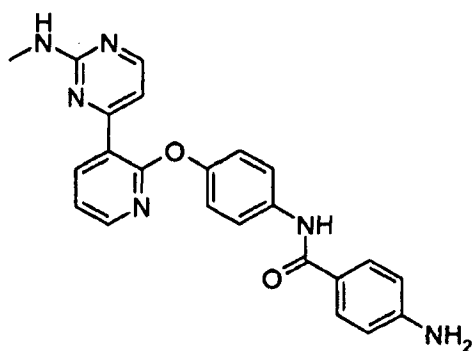
EM m/z= 640 [M+1]⁺ Calc. para C₃₅H₃₂F₃N₇O₂: 639,69.

Ej. n.º	Nombre de la estructura	Estructura	PM	Datos de EM
1153	N-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida		450,42	451

1154	N-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)benzamida		382,42	383
1155	N-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea		465,43	466
1156	N-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-fenilurea		397,44	398
1157	N-(4-((3-(2-((2-(dietilamino)etil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida		564,61	565
1158	N-(4-((5-cloro-3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida		513,9	514
1159	N-(3-metil-4-((3-(2-((1-metil-4-piperidinil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida		562,59	563

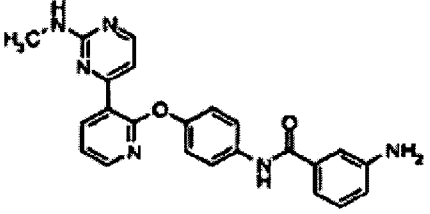
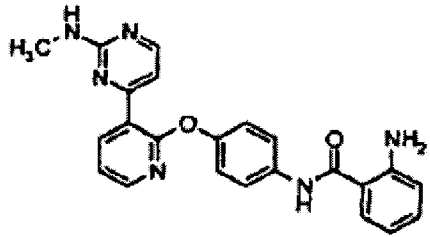
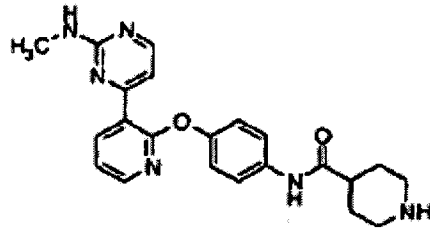
1160	N-(3-metil-4-((3-(2-((3-(4-morfolinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida		592,62	593
1161	N-(3-metil-4-((3-(2-(fenilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida		541,53	542
1162	N-(3-metil-4-((3-(2-((3-(4-metil-1-piperazinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida		605,66	606
1163	N-(4-((3-(2-((2-(dimetilamino)etil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida		536,55	537
1164	N-(4-((3-(2-((4-(dimetilamino)butil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida		564,61	565
1165	N-(4-((3-(2-((3-(dimetilamino)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida		550,58	551
1166	N-(4-(3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piridin-2-iloksi)-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida		488,47	489

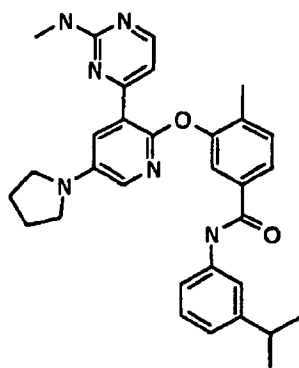
1167	N-(3-metil-4-(3-(2-(3-(pirrolidin-1-il)propilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida		576,62	577
1168	N-(3-metil-4-(3-(2-(3-(piperidin-1-il)propilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida		590,65	591
1169	4-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida		625,65	626
1170	3-metil-4-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida		639,68	640

Método L**Ejemplo 1171****Síntesis de 4-amino-N-(4-((3-(2-(metilamino)4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida**

5 De manera análoga a la descrita en Klappars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 7727, se añadieron 4-(2-(4-yodofenoxi)piridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina (202 mg, 0,500 mmol), 4-aminobenzamida (102 mg, 0,750 mmol), Cul finamente molido (4,8 mg, 0,0250 mmol, al 5% molar) y fosfato de potasio anhidro (212 mg, 1 mmol) a un tubo de ensayo con tapa roscada. Se purgó el tubo con argón durante 5 minutos. Entonces se añadieron trans-1,2-diaminociclohexano (15,0 ml, 0,100 mmol, al 10% molar) y dioxano a la mezcla de reacción mediante jeringa.

10 Se selló el tubo y se colocó en un baño de aceite precalentado a 110°C. Después de un día, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente. Se hizo pasar la mezcla de reacción a través de una capa de Celite con ayuda de acetato de etilo. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna usando Hex:EtOAc 10:90. Se obtuvo 4-amino-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)benzamida como un sólido blanquecino.

Ej. n.º	Nombre de la estructura	Estructura	PM	Datos de EM
1172	3-amino-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida		412,45	413
1173	2-amino-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida		412,45	413
1174	N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)piperidin-4-carboxamida		404,47	405

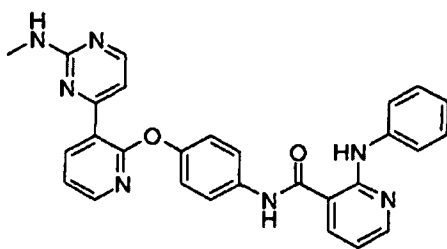
Método M**Ejemplo 1175****Síntesis de N-(3-isopropil-fenil)-4-metil-3-[3-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-iloxi]-benzamida**

- 5 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento de Harris *et. al.* [Organic Letters 2002,4 (17), 2885-2888.]: En un tubo sellado purgado con N₂, se combinaron 3-[5-cloro-3-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-piridin-2-iloxi]-N-(3-isopropil-fenil)-4-metil-benzamida (100 mg, 0,21 mmol), pirrolidina (0,022 ml, 0,26 mmol), Pd₂(dba)₃ (5,1 mg, 0,0055 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (5,2 mg, 0,13 mmol). Se purgó el tubo con argón y se le añadió Li(TMS)₂ 1 M en THF (Aldrich, 0,67 ml).
- 10 Se calentó el tubo sellado a 70°C durante 20 h. Se le añadió HCl 1 N, se agitó la mezcla durante 5 minutos, entonces se le añadió NaHCO₃ acuoso saturado. Después de extracción, se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄. Después de concentración, se purificó el residuo mediante HPLC (Gilson, fase móvil ácida), se desaló mediante extracción con NaHCO₃/EtOAc acuoso, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc de 2:1 a 1:1). Se trituró el sólido resultante con una pequeña cantidad de t-BuOMe proporcionando el producto. EM m/z= 523 [M+H]⁺. Calc. para C₃₁H₃₄N₆O₂: 522,65.

Ej. n.º	Nombre de la estructura	Estructura	PM	Datos de EM
1176	4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-5-(4-morfolinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida		538,65	539
1177	4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-5-(4-metil-1-piperazinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida		551,69	552
1178	3-(((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida		567,73	568
1179	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-5-(4-metil-1-piperazinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida		577,61	578

Método N

Ejemplo 1180



Síntesis de N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-2-(fenilamino)nicotinamida

5 Etapa 1. Preparación de 2-fluoro-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)nicotinamida

A una mezcla de ácido 2-fluoro-3-piridincarboxílico (1,06 g, 7,50 mmol) y HATU (3,11 g, 8,18 mmol) en CHCl_3 a la

5 temperatura ambiental bajo nitrógeno se le añadió N,N-diisopropiletilamina (2,38 ml, 13,6 mmol) mediante jeringa. Se permitió que se agitase la mezcla durante 5 min, punto en el cual se le añadió 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina (2,00 g, 6,82 mmol). Se permitió que se agitase la reacción durante 16 h, dando como resultado la formación de un precipitado fino. Se filtró la reacción, enjuagando con 2 x diclorometano y se secó el sólido a vacío dando 2-fluoro-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)nicotinamida como un sólido de color tostado.

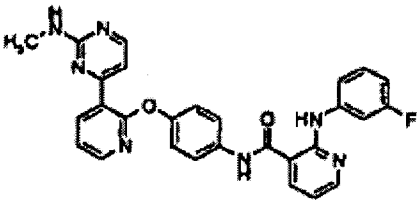
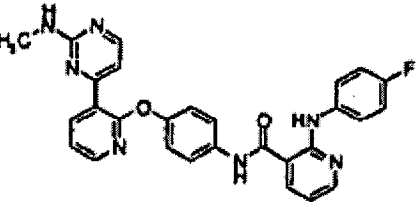
EM $m/z = 417 [M+1]^+$. Calc. para $C_{22}H_{17}FN_6O_2$: 416,41.

Etapa 2. Preparación de N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-2-(fenilamino)nicotinamida

10 A una disolución marrón de anilina (0,18 ml, 1,9 mmol) en bis(trimetilsilil)amiduro de litio, disolución 1,0 M en tetrahidrofurano (1,9 ml, 1,9 mmol) se le añadió 2-fluoro-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)nicotinamida (0,200 g, 0,48 mmol). Se selló la mezcla y se calentó hasta 70°C. Después de 2 h, se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiental. Se le añadió agua, y se ajustó el pH con HCl 6 N hasta ser ligeramente ácido. Se añadió a EtOAc/agua. Se lavó la mezcla 1 vez con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhid., se filtró y se concentró dando un sólido marrón. Se purificó este material mediante cromatografía en gel de sílice usando diclorometano/metanol 90/10 como eluyente dando un sólido amarillo. Se realizó purificación adicional mediante trituración con diclorometano y metanol dando N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-2-(fenilamino)nicotinamida como un sólido amarillo. EM $m/z = 490 [M+1]^+$. Calc. para $C_{28}H_{23}N_7O_2$: 489,53.

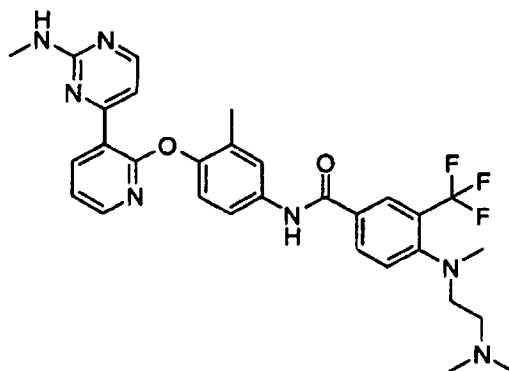
15

Ej. n.º	Nombre de la estructura	Estructura	PM	Datos de EM
1181	2-(bencilamino)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)nicotinamida		503,56	504
1182	2-(ciclopropilamino)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)nicotinamida		453,5	454
1183	2-(ciclopropilmetilamino)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)nicotinamida		467,53	468
1184	2-(2-fluorofenilamino)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)nicotinamida		507,53	508

1185	2-(3-fluorofenilamino)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)nicotinamida		507,53	508
1186	2-(4-fluorofenilamino)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)nicotinamida		507,53	508

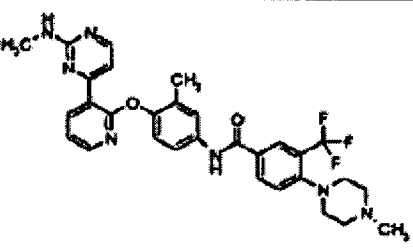
Método O

Ejemplo 1187

5 Síntesis de 4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-N-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

Se calentó hasta 100°C una disolución de 4-fluoro-N-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (0,10 g, 0,22 mmol) y N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina (0,045 g, 0,44 mmol) en DMF (2 ml) durante 48 h. Se le añadió N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina adicional (0,045 g, 0,44 mmol), y se calentó la reacción durante 6 h. Se le añadió N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina adicional (0,045 g, 0,44 mmol), y se calentó la reacción durante 48 h. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiental, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío dando un sólido.

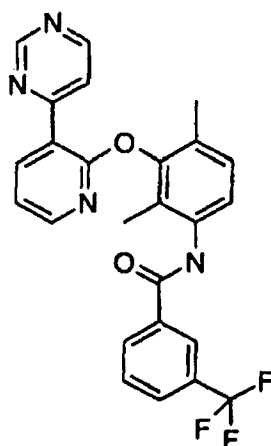
La purificación mediante HPLC de fase inversa usando acetonitrilo/agua/TFA como eluyente dio 4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-N-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como un sólido blanco. EM m/z= 580 [M+1]⁺. Calc. para C₃₀H₃₂F₃N₇O₂: 579,62.

Ej. n.º	Nombre de la estructura	Estructura	PM	Datos de EM
1188	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-1-piperazinil)-3-(trifluorometil)benzamida		577,61	

1189	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-((2-(4-morfolinil)etil)amino)-3-(trifluorometil)benzamida		607,63	
1190	4-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida		593,65	594
1191	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-((1-metil-4-piperidinil)amino)-3-(trifluorometil)benzamida		591,63	592
1192	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-((3-(1-pirrolidinil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzamida		605,66	
1193	4-(dimetilamino)-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida		522,53	
1194	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-1-piperazinil)-3-(trifluorometil)benzamida		577,61	

Método P

Ejemplo 1195



Síntesis de N-(2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

Etapa 1. Preparación de 2,6-dimetil-3-nitrofenol

5 Se disolvió 2,6-dimetil-3-nitrobencenammina (10,4 g, 62,6 mmol) en ácido sulfúrico al 75% (200 ml). Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se trató con una disolución de nitrito de sodio (4,53 g, 65,7 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (25,0 ml). Después de que se hubiera agitado la mezcla durante 1 hora a esta temperatura, se le añadió agua (200 ml) y se calentó la mezcla hasta 60°C hasta que cesó el desprendimiento de gases. Se permitió que se enfriase la mezcla hasta temperatura ambiente y entonces se filtró proporcionando 2,6-dimetil-3-nitrofenol. EM m/z = 168 (M+H)⁺. Calc. para C₈H₉NO₃: 169,18.

10 Etapa 2. Preparación de 4-(2-(2,6-dimetil-3-nitrofenoxi)piridin-3-il)pirimidina

15 Se disolvió 2,6-dimetil-3-nitrofenol (1,96 g, 11,7 mmol) y 4-(2-cloropiridin-3-il)pirimidina (1,50 g, 7,83 mmol) en dimetilsulfóxido (15,0 ml) y se le añadió carbonato de cesio (5,10 g, 15,7 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 120°C en un tubo sellado durante 8 horas. Entonces se permitió que se enfriase la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y luego se vertió en 250 ml de agua en agitación rápida en un matraz Erlenmeyer. Después de 10 minutos, se enfrió la disolución acuosa de color marrón opaca hasta 0°C y se dejó en reposo durante 10 minutos, entonces se filtró. Se recogió el precipitado como el compuesto del título. EM m/z = 323 (M+H)⁺. Calc. para C₁₇H₁₆N₄O₃: 324,34.

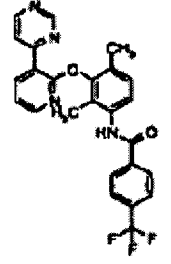
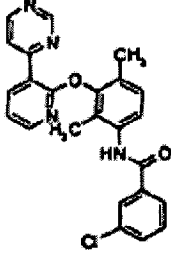
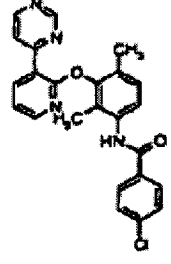
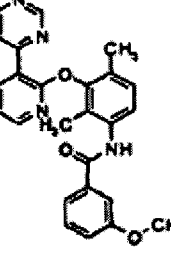
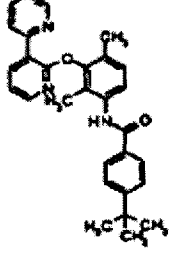
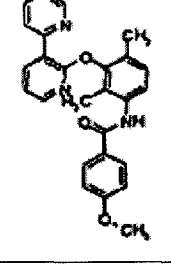
Etapa 3. Preparación de 2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)bencenammina

20 Se añadió cloruro de estaño (II) dihidratado (6,13 g, 27,1 mmol) a una disolución/suspensión en agitación de 4-(2-(2,6-dimetil-3-nitrofenoxi)piridin-3-il)pirimidina (1,75 g, 5,43 mmol) en metanol (20,0 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 65°C durante 1,25 horas. Se filtró la suspensión caliente a través de Celite, que se lavó con 20 ml de MeOH y 200 ml de EtOAc. Entonces se extrajo la disolución orgánica con 3x100 HCl 1 N. Entonces se basificó la fase acuosa ácida con NaOH 5 N y se dejó en reposo durante 5 minutos. Entonces se extrajo la fase acuosa con 3 porciones de 150 ml de CHCl₃ que se recogió como una disolución de color naranja rojizo brillante, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío proporcionando un sólido marrón. Éste se purificó mediante cromatografía en columna ((NH₃ 2,0 M en MeOH) al 10-100% en diclorometano) y se concentró proporcionando 2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)bencenammina como un sólido de color naranja rojizo brillante. EM m/z = 293 (M+H)⁺. Calc. para C₁₇H₁₆N₄O: 292,34.

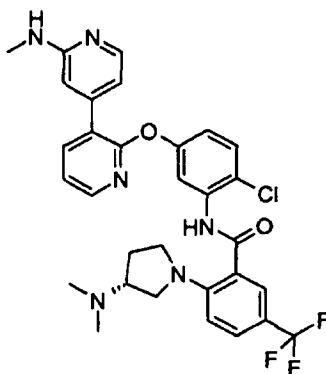
Etapa 4. Preparación de N-(2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

30 Se disolvió 2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)bencenammina (100 mg, 0,342 mmol) en diclorometano (1,0 ml), se le añadió cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo (107 mg, 0,513 mmol) y trietilamina (0,12 ml). Se agitó a la temp. ambiental durante 4 horas y entonces se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (Gilson, fase móvil ácida) produciendo el compuesto del título. EM m/z = 465 (M+H)⁺. Calc. para C₂₅H₁₉F₃N₄O₂: 464,45.

Ej. n.º	Nombre de la estructura	Estructura	PM	Datos de EM
---------	-------------------------	------------	----	-------------

1196	N-(2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida		464,44	465
1197	N-(2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-clorobenzamida		430,89	431
1198	N-(2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-clorobenzamida		430,89	431
1199	N-(2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-metoxibenzamida		426,47	427
1200	4-terc-butil-N-(2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)benzamida		452,56	453
1201	N-(2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-metoxibenzamida		426,47	427

1202	N-(2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-fluorobenzamida		414,44	415
1203	N-(2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-metilbenzamida		410,48	411
1204	N-(2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-metilbenzamida		410,48	411

Método QEjemplo 12055 Síntesis de N-[2-cloro-5-(2'-metilamino-[3,4']bipiridinil-2-iloxi)-fenil]-2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-5-trifluorometil-benzamidaEtapa 1. Preparación de N-[2-cloro-5-(2'-metilamino-[3,4']bipiridinil-2-iloxi)-fenil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida

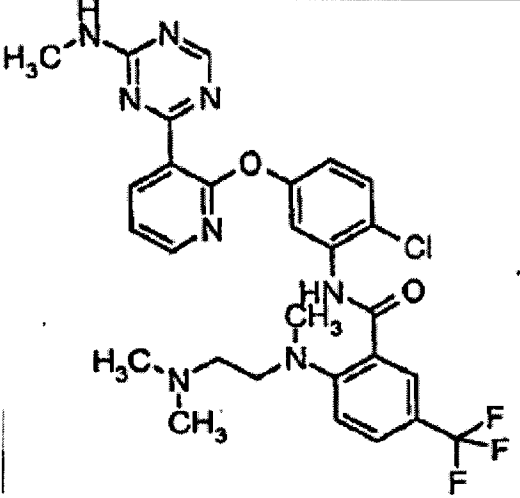
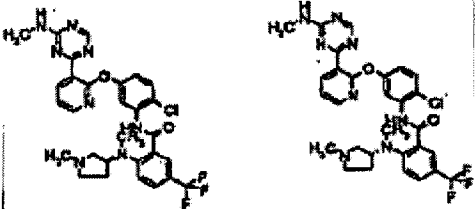
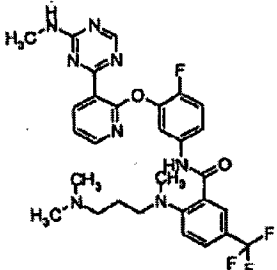
10 En un tubo sellado, se disolvieron [2-(3-amino-4-cloro-fenoxi)-[3,4']bipiridinil-2'-il]-metilamina (300 mg, 0,918 mmol) y cloruro de 2-fluoro-5-trifluorometil-benzoílo (0,180 ml, 1,19 mmol) en 2,0 ml de cloroformo. Se calentó la disolución hasta 75°C y se agitó durante 48 h. Entonces se enfrió la reacción hasta TA, se extinguió con trietilamina (0,128 ml, 0,918 mmol) y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro bruto. EM $m/z(M+H)^+$ = 517; calc. 516,87 para $C_{25}H_{17}ClF_4N_4O_2$.

Etapa 2. Preparación de N-[2-cloro-5-(2'-metilamino-[3,4']bipiridinil-2-iloxi)-fenil]-2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida

15 Se disolvieron N-[2-cloro-5-(2'-metilamino-[3,4']bipiridinil-2-iloxi)-fenil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida (65 mg, 0,13 mmol) y dimetil-pirrolidin-3-il-amina (22 mg, 0,189 mmol) en 0,3 ml de DMSO. Se calentó la disolución hasta

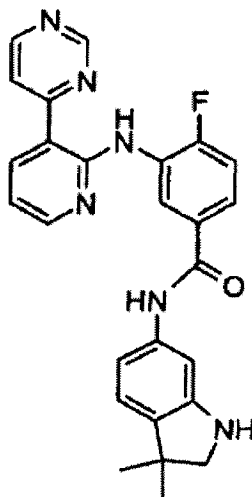
80°C y se agitó durante 22 h. Entonces se enfrió la reacción hasta TA, se extinguió con agua, se extrajo en EtOAc, se lavó dos veces con agua, una vez con salmuera, se secó sobre Mg₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío produciendo una mezcla en bruto que se purificó mediante CCF preparativa (MeOH al 10%/CH₂Cl₂) dando el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM m/z(M+H)⁺ = 611; calc. 611,06 para C₃₁H₃₀ClF₃N₆O₂.

Ej. n.º	Nombre de la estructura	Estructura	PM	Datos de EM
1206	N-(2-cloro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)benzamida		614,07	614
1207	N-(2-cloro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)benzamida		615,06	615
1208	N-(2-cloro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-((3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)benzamida		612,05	612
1209	N-(2-cloro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-((3S)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)benzamida		612,05	612
1210	N-(2-cloro-5-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)fenil)-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)benzamida		613,08	613

<p>1211</p>	<p>N-(2-cloro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)benzamida</p>	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	<p>01,03</p>	<p>601</p>
<p>1212</p>	<p>N-(2-cloro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-(metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)benzamida</p>	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	<p>613,04</p>	<p>613</p>
<p>1213</p>	<p>2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-N-(4-fluoro-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida</p>	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	<p>598,6</p>	<p>599</p>

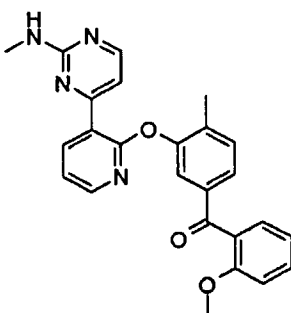
Los siguientes ejemplos adicionales ayudarán adicionalmente en la comprensión y apreciación del alcance de la invención.

Ejemplo 1214



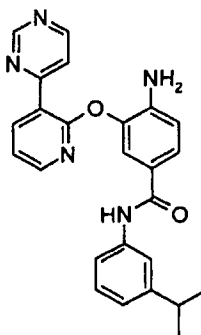
Síntesis de N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-4-fluoro-3-(3-pirimidin-4-il-piridin-2-ilamino)-benzamida

5 Se disolvió N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-4-fluoro-3-(3-pirimidin-4-il-piridin-2-ilamino)-benzamida (137 mg, 0,28 mmol, ejemplo de Norman) en etanol/HCl concentrado 3:1 y se calentó bajo N₂ a 47°C durante 20 h. Después de concentración, se diluyó el residuo con NaHCO₃ acuoso sat. y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se concentró, se trituró con metanol, y se filtró proporcionando un producto sólido amarillo. EM m/z= 455 [M+H]⁺. Calc. para C₂₆H₂₃FN₆O: 454,51.

Ejemplo 1215Síntesis de (2-metoxi-fenil)-{4-metil-3-[3-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-piridin-2-iloxi]-fenil}-metanona

10 A cloruro de 4-metil-3-[3-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-piridin-2-iloxi]-benzoílo (50 mg, 0,14 mmol) en un matraz de fondo redondo, secado a la llama bajo nitrógeno y enfriado hasta -78°C se le añadieron 4 ml de THF, 2 ml de cloruro de metileno y bromuro de magnesio-2-metoxi-benceno en THF (0,3 ml, 0,6 mmol). Después de la adición del bromuro de magnesio, se retiró el baño de hielo seco a -78°C y se permitió que se calentase la reacción hasta temperatura ambiente a lo largo de 4 h. Se extinguió la reacción con disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con cloruro de metileno y salmuera. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el producto mediante HPLC preparativa (Gilson). EM m/z= 427 [M+H]⁺. Calc. para C₂₅H₂₂N₄O₃: 426,48.

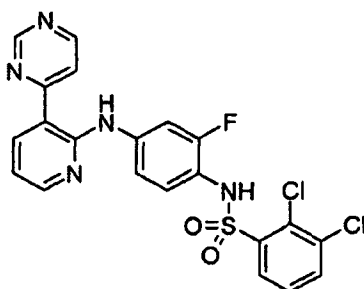
15

Ejemplo 1216Síntesis de 4-amino-N-(3-isopropilfenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)benzamida

20 A una disolución de N-(3-isopropilfenil)-4-nitro-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)benzamida (0,090 g, 0,20 mmol) en MeOH (3 ml) y EtOAc (3 ml) se le añadió NH₄OAc (0,030 g) y Pd/C (al 10%) (0,020 g). Se tapó la reacción con un septo, y se aplicó presión de H₂ positiva con un globo/una aguja. Se agitó la reacción durante varias horas, punto en el cual CL-EM indicó formación de producto. Se filtró la mezcla a través de arena/Celite, se concentró sobre gel de sílice, y se cromatografió con t-BuOMe:hexanos:CH₂Cl₂:MeOH 8:8:8:1 proporcionando 4-amino-N-(3-isopropilfenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)benzamida como un sólido amarillo. EM m/z= 426 [M+H]⁺. Calc. para C₂₅H₂₃N₅O₂: 425,49.

25

Ejemplo 1217



Síntesis de 2,3-dicloro-N-(2-fluoro-4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)fenil)bencenosulfonamida

Etapa 1. Preparación de 2-fluorobenceno-1,4-diamina

5 Se calentaron 3,4-difluorobencenamina (3,0 ml) y NH₄OH (15,0 ml) en un tubo sellado a 150°C con agitación vigorosa durante varias horas, formándose un precipitado sólido amarillo. Se filtró la reacción, se lavó con agua y luego hexanos proporcionando 2-fluorobenceno-1,4-diamina como un sólido amarillo.

Etapa 2. Preparación de 2,3-dicloro-N-(2-fluoro-4-nitrofenil)bencenosulfonamida

10 A NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (0,734, 18,3 mmol) en THF (100 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una disolución de 2-fluoro-4-nitrobenzenamina (2,20 g, 14,1 mmol) en THF (25 ml). La disolución se volvió de color rojo intenso y se agitó a 0°C durante 1 hora. Entonces se le añadió gota a gota una disolución de cloruro de 2,3-diclorobenceno-1-sulfonylo (3,80 g, 15,5 mmol) en THF (25 ml), punto en el cual la reacción se volvió de color naranja/amarillo. Se permitió que se calentase la mezcla hasta temperatura ambiente y entonces se agitó durante unos 30 minutos adicionales. Se extinguió la reacción mediante la adición de NH₄Cl (ac., sat.) y luego se concentró. Se repartió la mezcla entre agua y acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas con MgSO₄, se filtraron y se concentraron proporcionando 2,3-dicloro-N-(2-fluoro-4-nitrofenil)bencenosulfonamida.

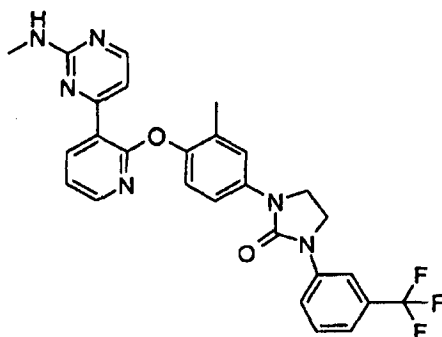
Etapa 3. Preparación de N-(4-amino-2-fluorofenil)-2,3-diclorobencenosulfonamida

20 A una disolución de 2,3-dicloro-N-(2-fluoro-4-nitrofenil)bencenosulfonamida (5,0 g, 13,7 mmol) y níquel Raney (0,600 g) en THF (200 ml) se le aplicó presión de H₂ positiva a través de un globo/una aguja. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 4 horas y entonces se filtró. Se concentró la mezcla y se trituró con CH₂Cl₂ proporcionando N-(4-amino-2-fluorofenil)-2,3-diclorobencenosulfonamida como un sólido gris.

Etapa 4. Preparación de 2,3-dicloro-N-(2-fluoro-4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)fenil)bencenosulfonamida

25 A N-(4-amino-2-fluorofenil)-2,3-diclorobencenosulfonamida (0,150 g, 0,45 mmol) y 4-(2-cloropiridin-3-il)pirimidina (0,086 g, 0,45 mmol) se le añadió NEt₃·TFA. Se calentó la mezcla a 100°C. Se le añadió CH₂Cl₂/MeOH, produciendo un precipitado amarillo, que se filtró. La trituración con una porción adicional de CH₂Cl₂/MeOH, seguido por filtración, proporcionó 2,3-dicloro-N-(2-fluoro-4-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)fenil)bencenosulfonamida como un sólido naranja. EM m/z = 491 [M+H]⁺. Calc. para C₂₁H₁₄Cl₂FN₅O₂S: 490,35.

Ejemplo 1218



Síntesis de 1-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)imidazolidin-2-ona

Etapa 1. Preparación de 1-(2-cloroetil)-3-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)urea

30 A una suspensión espesa de 4-(2-(4-amino-2-metilfenoxi)piridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina (0,500 g, 1,63 mmol) en THF (3,3 ml) bajo nitrógeno se le añadió 1-cloro-2-isocianatoetano (0,157 ml, 1,79 mmol). La reacción se volvió transparente y de color marrón, y entonces se formó un precipitado. Se le añadió THF adicional (4 ml) para fomentar

la agitación, y se permitió que se agitase la reacción durante 16 h. Se filtró la mezcla, se enjuagó el sólido con dietil éter, y se secó a vacío dando 1-(2-cloroetil)-3-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)urea como un sólido de color tostado. EM $m/z = 413 [M+1]^+$. Calc. para $C_{20}H_{21}ClN_6O_2$: 412,14.

Etapas 2. Preparación de 1-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)imidazolidin-2-ona

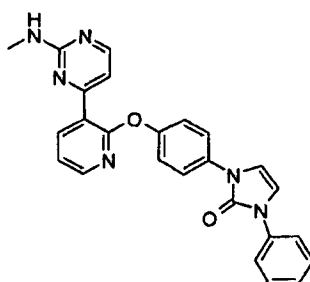
- 5 A una suspensión espesa de NaH (al 60% en aceite mineral, 0,109 g, 2,73 mmol) en THF (13 ml) en un tubo sellable bajo nitrógeno se le añadió 1-(2-cloroetil)-3-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)urea (0,537 g, 1,30 mmol) en porciones. Se selló la reacción y se calentó hasta 80°C durante 3 h. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiental y se concentró bajo una corriente de nitrógeno. Se suspendió el sólido resultante en 50 ml de agua, se acidificó hasta pH 1 con HCl 6 N, y se filtró. Se enjuagó el sólido con agua, dietil éter, y se secó a vacío dando 1-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)imidazolidin-2-ona como un sólido de color tostado.

EM $m/z = 377 [M+1]^+$. Calc. para $C_{20}H_{20}N_6O_2$: 376,16.

Etapas 3. Preparación de 1-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)imidazolidin-2-ona

- 15 Se combinaron 1-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)imidazolidin-2-ona (0,100 g, 0,266 mmol), 1-yodo-3-(trifluorometil)benzoceno (0,050 ml, 0,35 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno (0,012 g, 0,020 mmol), acetato de paladio (II) (0,009 g, 0,013 mmol) y carbonato de cesio (0,130 g, 0,399 mmol) en dioxano bajo argón. Se selló el recipiente de reacción y se calentó la mezcla hasta 100°C durante 48 h. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiental y se diluyó con diclorometano, se filtró y se concentró a vacío. Se adsorbió el material resultante sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Se purificó adicionalmente el material resultante mediante HPLC de fase inversa usando eluyente de acetonitrilo/agua/TFA dando 1-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)imidazolidin-2-ona como un sólido blanco. EM $m/z = 521 [M+1]^+$. Calc. para $C_{27}H_{23}F_3N_6O_2$: 520,51.

Ejemplo 1219

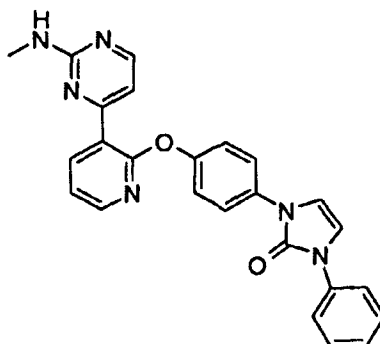


25

Síntesis de 1-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-fenil-1H-imidazol-2(3H)-ona

- 30 A una suspensión espesa de 4-(2-(4-amino-fenoxi)piridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina (0,200 g, 0,682 mmol) en THF (3 ml) bajo nitrógeno se le añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,138 mg, 0,682 mmol). Se permitió que se agitase la mezcla de color marrón oscuro durante 1 h, punto en el cual se le añadió N-(2,2-dietoxietil)benzenamina (0,285 ml, 1,36 mmol). Se calentó la reacción hasta 80°C durante 30 min. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiental, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con 3 x bicarbonato de sodio acuoso saturado, 2 x NaOH 1 N, 1 x agua y 1 x salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se suspendió el sólido resultante en diclorometano y se filtró. Se concentró el filtrado para dar un aceite marrón, que se trató con 5 ml de HCl 1 N y se calentó hasta 80°C en un tubo sellado. Después de 1 h, se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiental, se filtró, y se enjuagó el sólido con pequeñas cantidades de agua y etanol, y se secó a vacío dando un sólido de color tostado. Se purificó este material adicionalmente mediante HPLC de fase inversa usando acetonitrilo/agua/TFA como eluyente dando 1-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-fenil-1H-imidazol-2(3H)-ona como un sólido blanquecino. EM $m/z = 437 [M+1]^+$. Calc. para $C_{25}H_{20}N_6O_2$: 436,47.

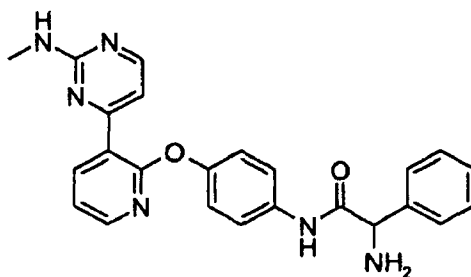
Ejemplo 1220



Síntesis de 3-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-1-fenilimidazolidin-2,4-diona

5 A una suspensión espesa de 4-(2-(4-amino-fenoxi)piridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina (0,200 g, 0,682 mmol) y diisopropiletilamina (0,130 ml, 0,750 mmol) en THF (2 ml) bajo nitrógeno se le añadió cloroformiato de fenilo (0,100 ml, 0,682 mmol). Después de 30 min, se le añadió 2-(fenilamino)acetato de etilo (0,244 g, 1,36 mmol), y se calentó la reacción sellada hasta 80°C durante 16 h y 100°C durante 8 h. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiental, y se diluyó con acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en gel de sílice, MeOH a del 0 al 10%/diclorometano, dando un sólido con el que se formó una suspensión espesa en metanol y se filtró, se enjuagó con dietil éter, y se secó a vacío dando 3-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-1-fenilimidazolidin-2,4-diona como un sólido blanquecino. EM m/z= 453 [M+1]⁺. Calc. para C₂₅H₂₀N₆O₂: 452,47.

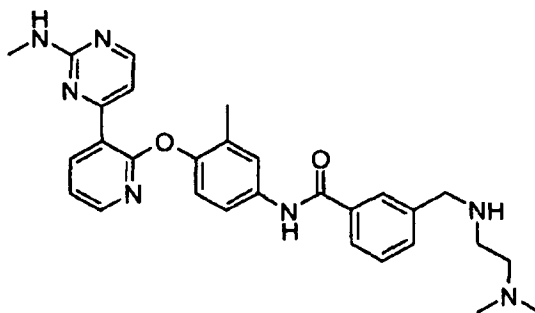
Ejemplo 1221



15 Síntesis de (rac)-2-amino-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-2-fenilacetamida

Se trató (rac)-2-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenilamino)-2-oxo-1-feniletilcarbamato de terc-butilo (0,040 g, 0,076 mmol) con 1 ml de TFA a la temperatura ambiental. Después de 16 h, se le añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta pH = 9, y se extrajo la fase acuosa una vez con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío dando (rac)-2-amino-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-2-fenilacetamida. EM m/z= 441 [M+1]⁺. Calc. para C₂₅H₂₄N₆O₂: 440,51.

Ejemplo 1222



Síntesis de 3-((2-(dimetilamino)etilamino)metil)-N-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)benzamida

5 A 3-formil-N-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)benzamida (0,100 g, 0,23 mmol) en MeOH (6 ml) se le añadió N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (0,13 ml, 1,1 mmol) y AcOH (0,010 ml, 0,23 mmol). Se permitió que se agitase la reacción durante 2,5 h, punto en el cual se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,096 g, 0,46 mmol). Después de aproximadamente 16 h, se extinguió la reacción mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se extrajo la fase acuosa cuatro veces con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío dando un sólido. La purificación mediante HPLC de fase inversa usando acetonitrilo/agua/TFA como eluyente dio 3-((2-(dimetilamino)etilamino)metil)-N-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)benzamida como un sólido blanco. EM m/z= 512 [M+1]⁺. Calc. para C₂₉H₃₃N₇O₂: 511,63.

10 Se sintetizaron los siguientes dos ejemplos según el procedimiento descrito en el ejemplo inmediatamente anterior.

Ejemplo 1223

3-((dimetilamino)metil)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)benzamida

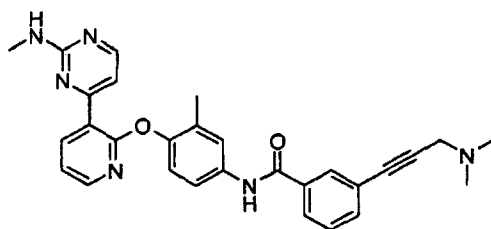
EM m/z= 469 [M+1]⁺. Calc. para C₂₇H₂₈N₆O₂: 468,56.

Ejemplo 1224

15 N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamida

EM m/z= 524 [M+1]⁺. Calc. para C₃₀H₃₃N₇O₂: 523,64.

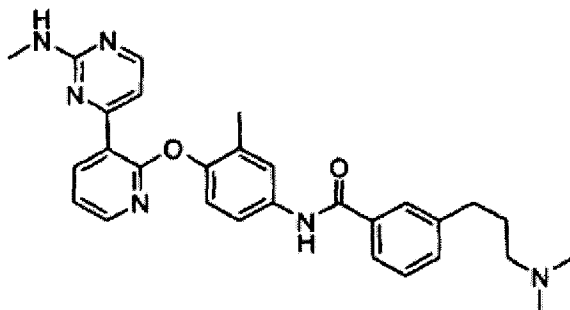
Ejemplo 1225



Síntesis de 3-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-N-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)benzamida

20 Se calentó una mezcla de 3-yodo-N-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)benzamida (0,20 g, 0,37 mmol), N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (0,080 ml, 0,74 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0,013 g, 0,020 mmol), yoduro de cobre (I) (0,0035 g, 0,020 mmol) en trietilamina (1,5 ml) y acetonitrilo (5 ml) en un tubo sellado hasta 100°C durante 3,5 h. Se diluyó la reacción en diclorometano y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el material resultante mediante cromatografía en gel de sílice usando MeOH/diclorometano como eluyente dando 3-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-N-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)benzamida como un sólido marrón. EM m/z= 493 [M+1]⁺. Calc. para C₂₉H₂₈N₆O₂: 492,58.

Ejemplo 1226



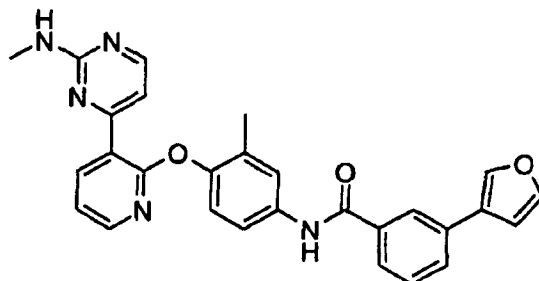
Síntesis de 3-(3-(dimetilamino)propil)-N-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)benzamida

30 A una mezcla de 3-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-N-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)benzamida (0,060 g, 0,12 mmol) en EtOH (4 ml) se le añadió una suspensión de Pd/C al 10% (0,012 g, 0,012 mmol) en etanol. Se expuso la reacción a aproximadamente 30 psi de hidrógeno y se agitó en un aparato Parr durante 5 h. Se filtró la reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el aceite amarillo resultante mediante HPLC de fase inversa usando acetonitrilo/agua/TFA dando 3-(3-(dimetilamino)propil)-N-(3-metil-

4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)benzamida como un sólido blanquecino.

EM m/z = 497 $[M+1]^+$. Calc. para $C_{29}H_{32}N_6O_2$: 496,61.

Ejemplo 1227



5 Síntesis de 3-(furan-3-il)-N-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)benzamida

Se calentó una mezcla de 3-yodo-N-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)benzamida (0,100 g, 0,186 mmol), ácido furan-3-ilborónico (0,025 g, 0,22 mmol), complejo de [1,1'bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-cloruro de metileno (0,0073 g, 0,01 mmol), carbonato de sodio (disolución 2 M en agua, 0,20 ml, 0,41 mmol) y dioxano hasta 80°C durante 3 h. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiental y se dejó en reposo durante la noche. Se le añadió complejo de [1,1'bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-cloruro de metileno adicional (0,0073 g, 0,01 mmol) y se calentó la reacción hasta 85°C durante 3 h. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiental y se diluyó con agua y acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el material adicionalmente mediante HPLC de fase inversa usando acetonitrilo/agua/TFA como eluyente dando 3-(furan-3-il)-N-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)benzamida. EM m/z = 478 $[M+1]^+$. Calc. para $C_{28}H_{23}N_5O_3$: 477,52.

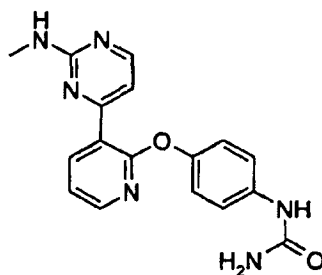
Se sintetizó el siguiente ejemplo según el procedimiento descrito en el ejemplo inmediatamente anterior.

Ejemplo 1228

3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)benzamida

EM m/z = 507 $[M+1]^+$. Calc. para $C_{29}H_{26}N_6O_3$: 506,56.

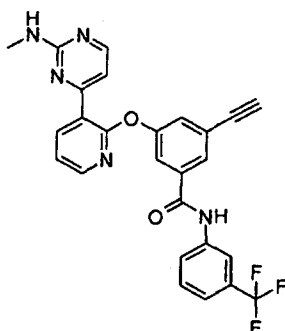
20 Ejemplo 1229



Síntesis de 1-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)urea

Se disolvió 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina (75 mg, 0,26 mmol) en ácido acético (1,0 ml), entonces se le añadió isocianato de potasio (0,01 ml, 0,33 mmol), agua (0,1 ml) y se agitó a TA durante 18 horas. Se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (Gilson, fase móvil ácida), se extrajo en CH_2Cl_2 , se lavó con $NaHCO_3$ y H_2O . Empezó a precipitar producto de una fase de CH_2Cl_2 , se transfirió a un matraz de fondo redondo, se concentró produciendo 1-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)urea como un sólido blanquecino. EM m/z = 337 $[M+1]^+$. Calc. para $C_{17}H_{16}N_6O_2$: 336,35.

Ejemplo 1230



Síntesis de 3-etinil-5-[3-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-piridin-2-iloxi]-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida

5 A una disolución de 3-bromo-5-[3-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-piridin-2-iloxi]-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida (110 mg, 0,20 mmol), acetonitrilo (5 ml) y Et₃N (1 ml) en un tubo sellado se le añadió trimetilsililacetileno (0,14 ml, 1,0 mmol) seguido por PdCl₂(PPh₃)₂ (14 mg, 0,02 mmol) y CuI (4,0 mg, 0,02 mmol). Se selló el tubo y se calentó a 85°C durante 15 h. Se permitió que se enfriase la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se reconstituyó la mezcla en bruto resultante en metanol (5 ml), saturado con K₂CO₃ sólido (~200 mg) y se permitió agitar a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla resultante a presión reducida y se reconstituyó en EtOAc (20 ml). Se lavó la fase orgánica sucesivamente con agua (2 x 5 ml) y salmuera (1 x 5 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante RP-HPLC proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM m/z= 490 [M+1]⁺, Calc. para C₂₆H₁₈F₃N₅O₂: 489,45.

Ejemplo 1231

N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida

15 Ejemplo 1232

2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida

Ejemplo 1233

2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metiloxi)fenil)benzamida

20 Ejemplo 1234

2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(4-(1-metiletil)fenil)benzamida

Ejemplo 1235

2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)benzamida

Ejemplo 1236

25 N-(2-(((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida

Ejemplo 1237

4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida

Ejemplo 1238

30 N-(2-(((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida

Ejemplo 1239

N-(2-(((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida

35 Ejemplo 1240

3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida

Ejemplo 12413-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamidaEjemplo 1242N-(4-(2-hidroxietil)fenil)-4-metil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)benzamida5 Ejemplo 12434-cloro-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamidaEjemplo 12444-cloro-N-(3-clorofenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)benzamidaEjemplo 124510 N-(4-terc-butilfenil)-4-cloro-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)benzamidaEjemplo 12464-cloro-N-(4-(dimetilamino)fenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)benzamidaEjemplo 12474-cloro-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-N-(3-((S)-pirrolidin-2-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida15 Ejemplo 12484-metil-N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamidaEjemplo 1249N-(3-((2-cloroetil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida

20 Aunque los ejemplos descritos anteriormente proporcionan procedimientos para sintetizar compuestos de fórmulas I - III, pueden utilizarse otros métodos para preparar tales compuestos. En los procedimientos descritos en el presente documento, las etapas pueden realizarse en un orden alternativo y pueden estar precedidas, o seguidas, por etapas de protección/desprotección adicionales según sea necesario. Los procedimientos pueden usar además condiciones de reacción apropiadas, incluyendo disolventes inertes, reactivos adicionales, tales como bases (por ejemplo, LDA, DIEA, piridina, K₂CO₃, y similares), catalizadores y formas de sal de los anteriores. Los productos intermedios pueden aislarse o seguir con ellos *in situ*, con o sin purificación. Se conocen en la técnica métodos de purificación e incluyen, por ejemplo, cristalización, cromatografía (en fase líquida y gaseosa, y similares), extracción, destilación, trituración, HPLC de fase inversa y similares, muchos de los cuales se utilizaron en los ejemplos anteriores. Se conocen en la técnica condiciones de reacción tales como temperatura, duración, presión y atmósfera (gas inerte, ambiental) y pueden ajustarse según sea apropiado para la reacción.

35 Pueden usarse métodos que implican el uso de grupos protectores. Particularmente, si se protegen o necesitan protegerse uno o más grupos funcionales, por ejemplo grupos carboxilo, hidroxilo, amino o mercapto, en la preparación de los compuestos de la invención, ya que no se pretende que participen en una reacción o transformación química específica, pueden usarse diversos grupos protectores convencionales conocidos. Por ejemplo, pueden usarse grupos protectores utilizados normalmente en la síntesis de compuestos naturales y sintéticos, incluyendo péptidos, ácidos nucleicos, derivados de los mismos y azúcares, que tienen múltiples centros reactivos, centros quirales y otros sitios potencialmente sensibles a los reactivos y/o condiciones de reacción.

40 Los grupos protectores pueden estar ya presentes en precursores y deben proteger los grupos funcionales en cuestión frente a reacciones secundarias no deseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvolisis, y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que se prestan fácilmente ellos mismos, es decir sin reacciones secundarias no deseadas, a la eliminación, normalmente obtenida mediante solvolisis, reducción, fotólisis u otros métodos de eliminación tales como mediante actividad enzimática, en condiciones análogas a las condiciones fisiológicas. También debe apreciarse que los grupos protectores no deben estar presentes en los productos finales. Los expertos habituales en la técnica conocen, o pueden establecer fácilmente, qué grupos protectores son adecuados con las reacciones descritas en el presente documento.

45 La protección de grupos funcionales mediante grupos protectores, los propios grupos protectores y sus reacciones de eliminación (comúnmente denominadas "desprotección") se describen, por ejemplo, en trabajos de referencia convencionales tales como J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, Londres y Nueva York (1973), en T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York (1981), en *The*

Peptides, volumen 3, E. Gross and J. Meienhofer editors, Academic Press, Londres y Nueva York (1981), en Methoden der Organischen Chemie (Métodos de química orgánica), Houben Weyl, 4ª edición, volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974), en H.D. Jakubke y H. Jescheit, Aminosäuren, Peptide, Proteine (Aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach y Basilea (1982) y en Jochen Lehmann, Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate (Química de los hidratos de carbono: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974).

También pueden llevarse a cabo procedimientos de síntesis en los que pueden estar presentes grupos funcionales de compuestos de partida, que no se pretende que participen en la reacción, en forma desprotegida sin la etapa añadida de protección de ese grupo mediante, por ejemplo, uno o más de los grupos protectores mencionados anteriormente o que se enseñan en las referencias anteriores.

Pueden prepararse sales de un compuesto de la invención que tienen un grupo de formación de sal de manera convencional o de manera conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden obtenerse sales de adición de ácido de compuestos de la invención mediante el tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Una sal con dos moléculas de ácido (por ejemplo un dihalogenuro) también puede convertirse en una sal con una molécula de ácido por compuesto (por ejemplo un monohalogenuro); esto puede hacerse calentando hasta obtener una masa fundida, o por ejemplo calentando como un sólido a alto vacío a temperatura elevada, por ejemplo de desde 50°C hasta 170°C, expulsándose una molécula del ácido por molécula del compuesto.

Las sales de ácido pueden convertirse habitualmente en compuestos de base libre, por ejemplo tratando la sal con agentes básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metal alcalino, hidrogenocarbonatos de metal alcalino o hidróxidos de metal alcalino, normalmente carbonato de potasio o hidróxido de sodio. Sales de adición de ácido y de base adecuadas se describen adicionalmente en la sección Definición en el presente documento.

Todos los procedimientos de síntesis descritos en el presente documento pueden llevarse a cabo en condiciones de reacción conocidas, ventajosamente en las descritas en el presente documento, o bien en ausencia o bien en presencia (habitualmente) de disolventes o diluyentes. Tal como apreciarán los expertos habituales en la técnica, los disolventes deben ser inertes con respecto a, y deben poder disolver, los materiales de partida y otros reactivos usados. Los disolventes deben poder solubilizar parcial o completamente los reactantes en ausencia o en presencia de catalizadores, agentes de condensación o agentes de neutralización, por ejemplo intercambiadores iónicos, normalmente intercambiadores catiónicos por ejemplo en forma de H⁺. La capacidad del disolvente para permitir y/o influir sobre el avance o la velocidad de la reacción depende generalmente del tipo y las propiedades del/de los disolvente(s), las condiciones de reacción incluyendo temperatura, presión, condiciones atmosféricas tales como en una atmósfera inerte bajo argón o nitrógeno, y de los propios reactantes.

Los disolventes adecuados para llevar a cabo reacciones para sintetizar compuestos de la invención incluyen agua; ésteres, incluyendo alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo, EtOAc; éteres incluyendo éteres alifáticos, por ejemplo, Et₂O y dimetil éter de etilenglicol o éteres cíclicos, por ejemplo, THF; hidrocarburos aromáticos líquidos, incluyendo benceno, tolueno y xileno; alcoholes, incluyendo MeOH, EtOH, 1-propanol, IPOH, n- y t-butanol; nitrilos incluyendo CH₃CN; hidrocarburos halogenados, incluyendo CH₂Cl₂, CHCl₃ y CCl₄; amidas de ácido incluyendo DMF; sulfóxidos, incluyendo DMSO; bases, incluyendo bases nitrogenadas heterocíclicas, por ejemplo piridina; ácidos carboxílicos, incluyendo ácidos alcanocarboxílicos inferiores, por ejemplo, AcOH; ácidos inorgánicos incluyendo HCl, HBr, HF, H₂SO₄ y similares; anhídridos de ácido carboxílico, incluyendo anhídridos de ácido de alcano inferior, por ejemplo, anhídrido acético; hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, incluyendo ciclohexano, hexano, pentano, isopentano y similares, y mezclas de estos disolventes, tales como combinaciones de disolventes puramente orgánicos, o combinaciones de disolventes que contienen agua por ejemplo, disoluciones acuosas. Estos disolventes y mezclas de disolventes también pueden usarse en el "tratamiento final" de la reacción así como en el procesamiento de la reacción y/o aislamiento del/de los producto(s) de reacción, tal como en cromatografía.

Los materiales de partida de la invención o bien se conocen, están disponibles comercialmente o bien pueden sintetizarse en analogía a, o según, métodos que se conocen en la técnica. Muchos materiales de partida pueden prepararse según procedimientos conocidos y, en particular, pueden prepararse usando procedimientos descritos en los ejemplos. En la síntesis de materiales de partida, pueden protegerse grupos funcionales con grupos protectores adecuados cuando sea necesario. Los grupos protectores, su introducción y eliminación se describieron anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden tener, en general, uno o más átomos de carbono asimétricos y por tanto pueden existir en forma de isómeros ópticos así como en forma de mezclas racémicas o no racémicas de los mismos. Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas según procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas, mediante el tratamiento con un ácido o una base ópticamente activos. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoltartárico y canforsulfónico y luego separación de la mezcla de diastereoisómeros mediante cristalización seguida por la liberación de las bases ópticamente activas de esas sales. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quiral elegida de manera óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Aún otro método disponible

5 implica la síntesis de moléculas diastereoisoméricas covalentes haciendo reaccionar compuestos de la invención con un ácido ópticamente puro en una forma activada o un isocianato ópticamente puro. Los diastereoisómeros sintetizados pueden separarse por medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y luego hidrolizarse para suministrar el compuesto enantioméricamente puro. Los compuestos ópticamente activos de la invención pueden obtenerse asimismo usando materiales de partida ópticamente activos. Estos isómeros pueden estar en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal.

10 Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros asimétricos y producirse por tanto como racematos y mezclas racémicas, mezclas escalémicas, enantiómeros únicos, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas de tales formas isoméricas de estos compuestos están incluidas expresamente en la presente invención.

Los compuestos de esta invención también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas. La invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento.

15 Los compuestos también pueden producirse en formas isoméricas del doble enlace *cis* o *trans* o *E* o *Z*. Todas de tales formas isoméricas de compuestos este tipo se incluyen expresamente en la presente invención. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en el presente documento se incluyen expresamente en la presente invención.

20 Los sustituyentes en restos de anillo (por ejemplo, fenilo, tienilo, etc.) pueden estar unidos a átomos específicos, mediante lo cual se pretende que se fijen a ese átomo, o pueden dibujarse no unidos a ningún átomo específico, mediante lo cual se pretende que estén unidos a cualquier átomo disponible que no esté ya sustituido con un átomo distinto de H (hidrógeno).

Los compuestos de esta invención pueden contener sistemas de anillos heterocíclicos unidos a otro sistema de anillos. Tales sistemas de anillos heterocíclicos pueden unirse a través de un átomo de carbono o un heteroátomo en el sistema de anillos.

25 Tal como puede apreciar el experto, no se pretenden que los esquemas de síntesis anteriores comprendan una lista exhaustiva de todos los medios mediante los cuales pueden sintetizarse los compuestos descritos y reivindicados en esta solicitud. Resultarán evidentes métodos adicionales a los expertos habituales en la técnica. Adicionalmente, pueden realizarse las diversas etapas de síntesis descritas anteriormente en una secuencia u orden alternativos para dar los compuestos deseados. Las transformaciones químicas sintéticas y metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de compuestos inhibidores descritos en el presente documento, se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, las que se describen en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); A. Katritzky y A. Pozharski, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2ª edición (2001); M. Bodanszky, A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (1984); J. Seyden-Penne, *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, 2ª edición, Wiley-VCH, (1997); y L. Paquette, editor, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).

40 Los compuestos de la invención pueden modificarse mediante funcionalidades apropiadas añadidas para potenciar las propiedades biológicas selectivas. Se conocen en la técnica tales funcionalidades e incluyen las que aumentan la penetración biológica en un compartimento biológico dado (por ejemplo sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción. A modo de ejemplo, un compuesto de la invención puede modificarse para incorporar un grupo hidrófobo o resto "graso" en un intento de potenciar el paso del compuesto a través de una membrana hidrófoba, tal como una pared celular.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

45 Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención (fórmulas I - II) varían con el cambio estructural, en general, puede demostrarse actividad presentada por compuestos de fórmulas I - II tanto *in vitro* como *in vivo*. Particularmente, pueden confirmarse las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención mediante varios ensayos farmacológicos *in vitro* y/o *in vivo*. Los siguientes ensayos farmacológicos a modo de ejemplo se han llevado a cabo con los compuestos según la invención. En resumen, se encontró que compuestos representativos de la invención inhibían la actividad de la cinasa receptora Tie-2, cinasa Aurora, Lck, cinasa VEGF-R y otros, de manera selectiva o no selectiva, a dosis inferiores a 25 μ M. Esta actividad demuestra la utilidad de los compuestos de la invención como inhibidores de proteína cinasas y en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades inmunitarias, trastornos proliferativos, etc., tal como se describe en el presente documento.

55 Pueden emplearse los siguientes ensayos para determinar el grado de actividad de un compuesto como inhibidor de proteína cinasas.

ENSAYO DE CINASA MEDIANTE FLUORESCENCIA DE RESOLUCIÓN TEMPORAL HOMOGÉNEA (HTRF) DE TIE-2

Se midieron las CI_{50} para la inhibición de la enzima cinasa Tie-2 para compuestos individuales usando un ensayo HTRF, utilizando el siguiente procedimiento:

- 5 En una placa de 96 pocillos (disponible de Costar Co.) se puso 1 ul de cada compuesto de prueba y patrón por pocillo en DMSO al 100% que tenía una concentración de compuesto final de 25 uM (dilución de 3 veces, 10 puntos) Se le añadieron a cada pocillo 20 ul de una mezcla de reacción formada por Tie-2 (4,0 ul; de una disolución madre 10 mM disponible de Gibco), BSA al 0,05% (0,1 ul; de una disolución madre al 10% disponible de Sigma-Aldrich Co.), 0,002 mM de BLC HER-2 KKK (péptido de cadena larga biotinilado; 0,04 ul; de una disolución madre 0,002 mM), concentración 0,01 mM de ATP (0,02 ul; disponible comercialmente de Sigma-Aldrich Co.) y la disolución restante era agua (15,84 ul) para producir un volumen total de 20 ul/pocillo.
- 10 Se inició la reacción en cada pocillo añadiendo 20 ul por pocillo de una preparación enzimática que consistía en una concentración 50 mM de Hepes (1,0 ul; de una disolución madre 1000 mM disponible comercialmente de Gibco Co.), concentración del 0,05% de BSA (0,1 ul), 4 mM de DTT (0,08 ul; de una disolución madre 1000 mM disponible de Sigma-Aldrich Co.), una concentración de $2,4 \times 10^{-7}$ de Tie-2 (0,02 ul, de una disolución madre de concentración de 4 mM), siendo el volumen restante agua (18,8 ul) para diluir la preparación enzimática hasta un volumen total de 20 ul. Se incubó la placa durante aproximadamente 90 minutos a TA. Después de incubación, se añadieron 160 ul de una mezcla de detección filtrada, preparada a partir de 0,001 mg/ml de SA-APC (0,0765 ul; disponible como una disolución madre 2,09 mg/ml de Gibco), una concentración de 0,03125 nM de Eu-Ab (0,1597 ul; disponible en una disolución madre 31,3 nM de Gibco), siendo el volumen restante tampón de detección (159,73 ul), a cada pocillo para detener la reacción en el mismo. Entonces se permitió que se equilibrase la placa durante aproximadamente 3 h y se leyó en un lector de fluorescencia Ruby Star (disponible de BMG Technologies, Inc.) usando un ajuste de 4 parámetros usando la base de actividad para calcular las CI_{50} correspondientes para los compuestos de prueba y patrón en cada pocillo. Se encontró que los ejemplos 81a, 83, 84, 87-94, 97-101, 103-107, 109-113, 115-119, 122, 123, 125, 129, 131, 133-137, 139, 142-144, 146, 148-149, 151, 156, 159-164, 166, 168-170, 172-174, 200, 204, 211, 212, 223, 229, 243, 247-259, 261-270, 272-277, 279-282, 285-290, 292-294, 297, 299-302, 305-326, 328, 329, 331, 333-342, 344-347, 350-353, 355-371, 373-378, 381-401, 405-407, 409, 410, 412-418, 420-446, 448-472, 474-513, 515, 518-539, 542, 544, 552, 554, 556, 559, 563, 564, 566, 567, 573, 574, 580, 604, 606, 627, 630-638, 640-649, 651-661, 667, 669-671, 675-678, 680, 681, 684, 686, 687, 688-708, 710-717, 719-742, 744-747, 749-775, 778-782, 784, 785, 790-810, 812-867, 870-899, 901-912, 914, 918, 920, 923, 924, 926, 928, 929, 931-936, 939, 941-949, 951-953, 956-961, 963-975, 977-981, 983, 987, 989-992, 994, 995-998, 1000, 1002-1005, 1008-1020, 1022-1024, 1027-1031, 1033-1035, 1037, 1038, 1040-1058, 1070-1076, 1078-1086, 1090-1092, 1095-1117, 1119, 1120, 1126-1128, 1131-1136, 1138, 1141-1148, 1155, 1158-1165, 1167-1170, 1173, 1176-1179, 1181-1183, 1189-1193, y 1206-1213 tienen CI_{50} para la inhibición de Tie-2 tal como se mide mediante el ensayo HTRF de menos de 5 uM.

ENSAYO DELFIA BASADO EN CÉLULAS DE TIE-2

Día 1 – Preparación de placas

- 35 Se obtuvieron tres matraces de 175 ml de células EAHY926 de la Universidad de Carolina del Norte. Se tripsinizaron todas las células (es decir, se lavaron con 20 ml de PBS seguido por 3 ml de tripsina-EDTA obtenido de Gibco Co., n.º de cat. 25300-054, durante 5 min a TA), entonces se cultivaron en una disolución de medio de crecimiento que contenía DMEM (alto contenido en glucosa, Gibco Co., n.º de cat. 1965-092), FBS al 10%-suero (Gibco Co., n.º de cat. 10099-141) y medios de cultivo P/S (penicilina-estreptomocina-glutamina; Gibco Co., n.º de cat. 10378-016). Se contaron las células usando un contador Z2® Coulter®. Se sembraron las células en cuatro placas de cultivo tisular de 24 pocillos (Costar Co., n.º de cat. 353047) para contener inicialmente 4×10^5 células/ml por pocillo, y entonces se cargaron hasta un volumen de 500 ul que tenía una densidad celular final de 2×10^5 células/pocillo. Se incubaron las células durante 5 horas o más a 37°C bajo el 5% de CO_2 . Se retiraron los medios de cultivo de DMEM + suero al 10% + P/S y se lavaron las células dos veces con 500 ul de PBS (sin Ca^{+} y Mg^{++} ; Gibco Co., n.º de cat. 14190-136) a TA. Se añadieron 500 ul de FBS al 0,5% + F12 (mezcla de nutrientes F12; Gibco Co., n.º de cat. 11765-054) a cada pocillo y se incubaron las células a 37°C durante la noche (aproximadamente 15 h).

- 45 Se diluyeron 100 ug de anticuerpo anti-hTie2 (R & D Systemas, Inc., n.º de cat. AF313) con 10 ml de PBS enfriado con hielo para preparar una disolución madre de concentración de anticuerpos 10 ug/ml. Se recubrió una microplaca de 96 pocillos (Perkin-Elmer Wallac, n.º de cat. AAAND-0001) con 100 ul de la disolución madre de anticuerpos anti-Tie2 y se guardó la placa recubierta a 4°C durante la noche.

Día 2 – Preparación de placas de compuesto

- 55 Se sustituyeron los medios en la microplaca por una preparación de 500 ul de DMEM + BSA al 1% (albúmina sérica bovina; ICN Biomedicals, Inc., n.º de cat. 160069). Se pusieron 20 ul de un compuesto de referencia de Tie2 seleccionado en un pocillo seleccionado de la placa de 96 pocillos, y se diluyó 1:4 con DMSO al 100% desde una concentración inicial de aproximadamente 10 mM hasta una concentración final de aproximadamente 2,5 mM, entonces se diluyó 1:3 con DMSO al 100% para una dilución de 10 puntos hasta una concentración final de aproximadamente 0,128 uM.

Se diluyeron de manera similar los compuestos de prueba (10 ul de una concentración 10 mM) 1:4 con DMSO al

100% para obtener una concentración de muestra de aproximadamente 2,5 mM, entonces se diluyó 1:3 para una dilución de 10 puntos para obtener finalmente una concentración de aproximadamente 0,128 μ M para cada compuesto de prueba. 20 μ l de DMSO al 100% sirvieron como controles positivos, mientras que 10 μ l de la concentración de 2,5 mM del compuesto de referencia sirvieron como control negativo.

- 5 Se añadió una alícuota de 2 μ l de cada pocillo (compuestos de prueba, controles positivos y negativos) en la placa de 96 pocillos a los pocillos designados en la placa de cultivo celular de 24 pocillos (1:250).

Se incubó la placa de cultivo durante 2,5 a 37 C en una atmósfera de aproximadamente el 5% de CO₂.

- 10 Se estimuló el ligando de Tie-2 con la siguiente serie de preparaciones: (1) se descongelaron aproximadamente 0,5 ml de un cóctel de inhibidores de proteasa (Sigma-Aldrich Co., n.º de cat. P8340); (2) para preparar el inhibidor de fosfatasa, se preparó una disolución madre de NaVO₄ 300 mM (Sigma-Aldrich Chem. Co., n.º de cat. S6508-10G) en PBS y se guardó a TA. Se prepararon dos alícuotas de 1 ml de la disolución de NaVO₄ en dos viales separados añadiendo 100 μ l de la disolución madre de NaVO₄ a 900 μ l de PBS a TA y se activó cada disolución añadiendo 6 μ l de H₂O₂ a cada vial. Se mezclaron ambas disoluciones de NaVO₄, se envolvieron en lámina de aluminio y se guardaron a TA durante 15 min.

- 15 Se lavaron las placas Delfia, que contenían 200 μ l de PBS + TWEEN 20 al 0,1%, tres veces y se bloquearon añadiendo 200 μ l de una disolución diluida de BSA al 5% (16 ml de disolución madre de BSA al 7,5%, disponible de Perkin-Elmer Wallac, n.º de cat. CR84-100, se diluyó con 8 ml de PBS a temperatura ambiente). Entonces se guardaron las placas a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora.

- 20 Se diluyeron 100 μ l de disolución de BSA al 35% con 3,4 ml de PBS enfriado con hielo para preparar una disolución de BSA al 1%/PBS. Se diluyeron 100 μ l de esta disolución de BSA al 1%/PBS con 900 μ l de PBS enfriado con hielo. Se reconstituyó hAng1 con 250 μ l de PBS enfriado con hielo + BSA al 0,1% para preparar una concentración de 100 μ g/ml en disolución. Se separó la disolución en alícuotas de 70 μ l y se guardaron a -80°C.

- 25 Se diluyó 1 ml de la disolución 30 mM de NaVO₄/PBS con 99 ml de PBS enfriado con hielo para formar una concentración de 300 μ M. Se mantuvo fría la disolución en hielo. Se añadieron 210 μ l del NaVO₄ activado y 280 μ l de la preparación de inhibidores de proteasa a 21 ml de tampón RIPA y se mantuvo frío en hielo.

Diluir hAng1 y estimular las células:

70 μ l de disolución madre 100 μ g/ml \uparrow 700 μ l en BSA al 1%/DMEM (1:10) hasta 10 μ g/ml. Mantener en hielo. Se añadieron 5 μ l de hAng1 10 μ g/ml a cada pocillo de la placa de 24 pocillos. Se agitó la placa a 700 rpm a 37°C durante aproximadamente 2,5 minutos.

- 30 Después de agitar, se incubaron los pocillos durante 7,5 min a 37°C. Se retiraron los medios y se añadieron 400 μ l de PBS enfriado con hielo + NaVO₄ 300 μ M. Se mantuvieron los pocillos en hielo durante al menos 5 min y se lavaron 1 vez con PBS enfriado con hielo + NaVO₄ 300 μ M. Se golpearon suavemente los pocillos contra una toallita de papel seca.

- 35 Se lisaron las células con 150 μ l de RIPA, NaVO₄ 300 μ M y 100 μ l/1*10⁷ células de cóctel de inhibidores de proteasa (adquirido de Sigma-Aldrich, n.º de cat. P8340). Se incubó la disolución, entonces se agitó en hielo durante 30 min.

Se retiró la disolución de bloqueo de BSA de las placas de 96 pocillos, que entonces se secaron mediante golpes suaves. Se añadieron 140 μ l de lisado celular a la placa recubierta con anticuerpo y se incubó la placa a 4°C durante 2 horas.

- 40 Se diluyó concentrado de tampón de lavado Delfia 25X (adquirido de Perkin-Elmer Wallac, n.º de cat. 1244-114) con 24 partes de agua DDI para obtener una disolución de lavado. Se retiró el lisado y se lavó la placa tres veces cada una con 400 μ l de disolución de lavado Delfia. Se secó la placa con golpes suaves con una toallita de papel.

- 45 Se diluyó el clon anti-fosfotirosina 4G10 (adquirido de Upsatebiotech Co., n.º de cat. 05-321) con tampón de ensayo Delfia (adquirido de Perkin-Elmer Wallac, n.º de cat. 1244-1111) para preparar una disolución de aproximadamente 1 μ g/ml de concentración. Se añadieron 100 μ l de anticuerpo a la placa y se incubó la placa a temperatura ambiente durante una hora. Se lavó de nuevo la placa tres veces con 400 μ l antes de la vez de la disolución de lavado Delfia.

Se diluyó el anticuerpo anti-ratón marcado con Eu-N1 (adquirido de Perkin-Elmer Wallac, n.º de cat. AD0124) con tampón de ensayo Delfia para preparar una disolución de aproximadamente 0,1 μ g/ml de concentración.

- 50 Se añadieron 100 μ l de anticuerpo a la placa y se incubó la placa a temperatura ambiente durante una hora. Se lavó de nuevo la placa con tampón de lavado Delfia tres veces tal como se describió anteriormente. Se añadieron 100 μ l de disolución de potenciación Delfia (adquirida de Perkin-Elmer Wallac, n.º de cat. 1244-105) a cada pocillo y se incubó la placa a temperatura ambiente durante 5 min en la oscuridad.

Se midió la señal de europio con un contador de múltiples etiquetas Victor (Wallac modelo 1420) mientras se agitaba (agitación rápida, lineal, 0,10 mm durante 1 s) usando un protocolo para europio.

Se analizaron los datos sin procesar usando una ecuación de ajuste en XLFit. Entonces se determinaron los valores de Cl_{50} usando el software Grafit. Cada uno de los ejemplos descritos en el presente documento presentó actividad en el ensayo HTRF y el ensayo basado en células Delfia con valores de Cl_{50} de menos de 10,0 μ M.

- 5 También se encontró que los compuestos de la invención tienen actividad inhibitoria con respecto a otras enzimas cinasas también. Por ejemplo, se encontró que los compuestos eran inhibidores de enzimas Lck, Aurora cinasa y/o c-Met. Se usaron los ensayos a modo de ejemplo descritos tal como sigue para realizar tal determinación.

ENSAYO DE CINASA MEDIANTE FLUORESCENCIA DE RESOLUCIÓN TEMPORAL HOMOGÉNEA (HTRF) DE LCK

- 10 El ensayo HTRF de LCK comienza con LCK en presencia de ATP que fosforila el péptido biotinilado gastrina. Se incuba la reacción durante 90 min. Para extinguir el ensayo, se añaden reactivos de detección que tanto detienen la reacción diluyendo la enzima como quelan los metales debido a la presencia de EDTA. Una vez que se añaden los reactivos de detección, se incuba el ensayo durante 30 min para permitir el equilibrado de los reactivos de detección.

- 15 El ensayo HTRF de LCK se compone de 1 μ l de compuesto en DMSO al 100%, 15 μ l de ATP y gastrina biotinilada, y 15 μ l de LCK KD GST (225-509) para un volumen final de 40 μ l. La concentración final de gastrina es de 1,2 μ M. La concentración final de ATP es de 0,5 μ M (K_m ap = 0,6 μ M +/- 0,1) y la concentración final de LCK es de 250 Pm, después de una dilución de 3 veces, 10 puntos. Las condiciones del tampón son tal como sigue: HEPES 50 mM pH 7,5, NaCl 50 mM, MgCl 20 mM, MnCl 5 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,05%.

- 20 Se extingue el ensayo y se detiene con 160 μ l de reactivo de detección. Los reactivos de detección son tal como sigue: tampón compuesto por Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, EDTA 3 mM, BSA al 0,05%, Tween 20 al 0,1%. Se añade a este tampón antes de la lectura esteptavidina-alofococianina (SA-APC) a una conc. final en el ensayo de 0,0004 mg/ml, y Ac anti-fosfotirosina europilado (Eu-anti-PY) a una conc. final de 0,025 nM.

Se lee la placa de ensayo o bien en un aparato Discovery o bien en un aparato RubyStar. Se excita el anticuerpo Eu-anti-PY a 320 nm y emite a 615 nm para excitar la SA-APC que emite a su vez a 655 nm.

- 25 La razón de SA-APC a 655 nm (excitada debido a la estrecha proximidad con el anticuerpo Eu-anti-PY debido a la fosforilación del péptido) con respecto a Eu-anti-PY libre a 615 nm proporcionará la fosforilación del sustrato.

Se realizan ensayos para otras cinasas de manera similar a la descrita anteriormente, variando las concentraciones de enzima, sustrato peptídico y ATP añadido a la reacción, dependiendo de la actividad específica de la cinasa y K_m medidas para los sustratos.

- 30 Los siguientes compuestos a modo de ejemplo presentaron actividad mejor de 1 μ M en el ensayo de cinasa HTRF de LCK:

3-((3-(4-amino-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)amino)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida; (Ejemplo de referencia)

4-fluoro-3-((3-(4-((3-(1H-imidazol-1-il)propil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)amino)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida; (Ejemplo de referencia)

4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(4-(trifluorometil)fenil)benzamida;

- 35 4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;

N-((1R)-1-ciclohexiletil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;

4-(metiloxi)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;

4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;

N-(3-clorofenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;

- 40 N-(3-(etiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;

N-(3-(1,1-dimetiletil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;

N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea;

N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;

N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;

- 45 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;

4-metil-N-(2-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;

- N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(4-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)benzamida;
 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-{2-{1-piperidinil)-5-(trifluorometil)4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(((2R)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamidafenil)benzamida;
- 5
- N-(3-(1,1-dimetiletil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 4-(5-cloro-2-((2,6-dimetilfenil)oxi)-3-piridinil)-N-metil-2-pirimidinamina;
 N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)urea;
 4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)-3-((3-(4-((3-(4-morfolinil)propil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida; (Ejemplo de referencia)
- 10
- 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-5-(4-morfolinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida;
 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-((1R)-1-feniletil)benzamida;
 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-5-(4-metil-1-piperazinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida;
- 15
- N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-3-((3-(4-((4-(dimetilamino)butil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-4-metilbenzamida; (Ejemplo de referencia)
 3-((5-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida;
 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(4-(1-metiletil)fenil)benzamida;
 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-((fenilmetil)oxi)fenil)benzamida;
- 20
- 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(fenilmetil)fenil)benzamida;
 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-((3-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida;
 4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida; (Ejemplo de referencia)
 N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida; (Ejemplo de referencia)
- 25
- 3-((3-(4-(etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida; (Ejemplo de referencia)
 N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-3-((3-(4-(etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-4-metilbenzamida; (Ejemplo de referencia)
 N-(5-(1,1-dimetiletil)-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 30
- 3-((3-(2-((2-(dietilamino)etil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-4-metil-N-(2-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-3-((3-(4-((2-hidroxi)etil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-4-metilbenzamida; (Ejemplo de referencia)
 5-(1,1-dimetiletil)-N-(4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-(metiloxi)benzamida;
 N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
- 35
- 4-cloro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 4-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 N-(4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-((trifluorometil)oxi)benzamida; (Ejemplo de referencia)
- 40
- N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida; (Ejemplo de referencia)

- N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
- 4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida; (Ejemplo de referencia)
- 5 N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida; (Ejemplo de referencia)
- 4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)benzamida; (Ejemplo de referencia)
- 10 4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(3-((fenilmetil)oxi)fenil)benzamida; (Ejemplo de referencia)
- 4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida; (Ejemplo de referencia)
- N-(5-(1,1-dimetiletil)-3-isoxazolil)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida; (Ejemplo de referencia)
- 15 N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida; (Ejemplo de referencia)
- N-(2-((3S)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 4-metil-3-((2'-(metiloxi)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 20 4-metil-3-((3-(6-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 3-(1-metiletil)-N-(4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)fenil)benzamida;
- 2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- N-(3-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(1-metiletil)benzamida; (Ejemplo de referencia)
- 25 5-(1,1-dimetiletil)-N-(3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-(metiloxi)benzamida;
- 3,5-dicloro-N-(3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida;
- 3-bromo-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida;
- 2-fluoro-4-metil-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metil(1-metil-4-piperidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 30 3-bromo-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metil((3S)-1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida;
- N-(3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(1-metiletil)benzamida;
- 35 3-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida; (Ejemplo de referencia)
- 3-(dimetilamino)-N-(3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- N-(2-cloro-5-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)fenil)-3-(1-metiletil)benzamida;
- N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(1-metiletil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida; (Ejemplo de referencia)
- 40 2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida;
- 2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- N-(3-(1,1-dimetiletil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida; (Ejemplo de referencia)

- 3-etinil-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-etinilfenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 5 N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(pentafluoroetil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)benzamida; (Ejemplo de referencia)
- N-(3-clorofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(1,1-dimetiletil)fenil)-2-fluoro-5-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
- N-(3-fluorofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- 10 N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(2-((3S)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)urea; (Ejemplo de referencia)
- 15 N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)urea; (Ejemplo de referencia)
- N-(2-(((3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)urea; (Ejemplo de referencia)
- N-(3-cloro-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 20 N-(3-bromofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(2,5-diclorofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(5-cloro-2-metilfenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 25 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(2-((2-(1-pirrolidinil)etil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
- N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(2-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
- N-(5-(1,1-dimetiletil)-2-(metiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- 30 N-(5-cloro-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(5-ciclopropil-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(1-metil-4-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
- 35 N-(5-cloro-2-(metil((3R)-1-metil-3-pirrolidinil)amino)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea; y
- N-(2,5-dimetilfenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea.

Ensayos de HTRF de cinasa Aurora

Ensayo de cinasa mediante fluorescencia de resolución temporal homogénea (HTRF) de Aurora A-TPX2:

- 40 El ensayo HTRF de Aurora A comienza con Aurora A en presencia de ATP que fosforila el péptido biotinilado PLK. Se incuba la reacción durante aproximadamente 120 min. Se añaden reactivos de detección para extinguir la reacción. Estos agentes detienen la reacción diluyendo la enzima y quelando los metales debido a la presencia de EDTA. Tras la adición, se incuba el ensayo durante la noche para permitir que se equilibren los reactivos de detección.

El ensayo HTRF de Aurora A comprende 1 µl de compuesto en DMSO al 100%, 20 µl de ATP y PLK biotinilado y

20 µl de Aurora A-TPX2 KD GST para un volumen final de aproximadamente 41 µl. La concentración final de PLK es de aproximadamente 1 µM. La concentración final de ATP es de aproximadamente 1 µM ($K_m(ap) = 1 \mu M \pm 0,1$) y la concentración final de Aurora A es de aproximadamente 5 nM. Las condiciones de tampón son tal como sigue: HEPES 60 mM pH 7,5, NaCl 25 mM, MgCl 10 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,05%.

5 Se extingue el ensayo y se detiene con 160 µl de reactivo de detección. Los reactivos de detección son tal como sigue: tampón preparado a partir de Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, EDTA 3 mM, BSA al 0,05%, Tween 20 al 0,1%. A este tampón se le añade, antes de la lectura, estreptavidina-aloficocianina (SA-APC) a una conc. final en el ensayo de 0,0005 mg/ml, y Ac europilado anti-fosfoPLK (Eu-anti-PLK) a una conc. final de 0,02 nM.

10 Se lee la placa de ensayo en un instrumento o bien Discovery o bien RubyStar. El eu-anti-PLK se excita a 320 nm y emite a 615 nm para excitar SA-APC que a su vez emite a 655 nm. La razón de SA-APC a 655 nm (excitada debido a su estrecha proximidad a Eu-anti-PLK debido a la fosforilación del péptido) con respecto a Eu-anti-PLK libre a 615 nm proporcionará la fosforilación del sustrato.

15 Los siguientes compuestos a modo de ejemplo 211, 223, 243, 271, 282, 299, 302, 339, 493, 529, 539, 542-554, 556-559, 563, 564, 566-568, 570, 573-574, 577, 606, 627, 659, 667-673, 675-679, 681, 682, 684-686, 688-689, 698-702, 703-708, 776-785, 787-790, 792-794, 799, 800, 802-811, 815-818, 820, 823, 825-827, 834, 836-839, 841, 843, 844, 846, 851, 852, 859, 860, 862-864, 867, 869, 873-875, 878, 880-921, 923-1058, 1070-1112, 1114-1117, 1119, 1120-1136, 1153-1165, 1166-1168, 1172-1173, 1179, 1181-1183 y 1188-1193 mostraron una actividad inhibidora promedio mejor de 10 µM en el ensayo HTRF de cinasa Aurora A.

Ensayo de cinasa mediante fluorescencia de resolución temporal homogénea (HTRF) de Aurora B:

20 El ensayo HTRF de Aurora B comienza con Aurora B en presencia de ATP que fosforila el péptido biotinilado histona H3. Se incuba la reacción durante aproximadamente 90 min. Se extingue la reacción mediante adición de reactivos de detección, que detienen la reacción diluyendo la enzima y quelando los metales debido a la presencia de EDTA. Tras la adición, se incuba el ensayo durante aproximadamente 60 min para permitir que se equilibren los reactivos de detección.

25 El ensayo HTRF de Aurora B comprende 1 µl de compuesto en DMSO al 100%, 20 µl de ATP e histona H3 biotinilada y 20 µl de Aurora B FL His para un volumen final de 41 µl. La concentración final de histona H3 es de 0,1 µM. La concentración final de ATP es de 23 µM ($K_m(ap) = 23 \mu M \pm 2,6$) y la concentración final de Aurora B es de 400 pM. Las condiciones de tampón son tal como sigue: HEPES 50 mM pH 7,5, NaCl 5 mM, MgCl 0,5 mM, MnCl 0,5 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,05%.

30 Se extingue el ensayo y se detiene con 160 µl de reactivo de detección. Los reactivos de detección son tal como sigue: tampón preparado a partir de Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, EDTA 3 mM, BSA al 0,05%, Tween 20 al 0,1%. A este tampón se le añade, antes de la lectura, estreptavidina-aloficocianina (SA-APC) a una conc. final en el ensayo de 0,001 mg/ml, y Ac europilado anti-fosfohistona H3 (Eu-anti-HisH3) a una conc. final de 0,064 nM.

35 Se lee la placa de ensayo en un instrumento o bien Discovery o bien RubyStar. El eu-anti-HisH3 se excita a 320 nm y emite a 615 nm para excitar SA-APC que a su vez emite a 655 nm. La razón de SA-APC a 655 nm (excitada debido a su estrecha proximidad al Eu-anti-HisH3 debido a la fosforilación del péptido) con respecto a Eu-anti-HisH3 libre a 615 nm proporcionará la fosforilación del sustrato.

40 Los siguientes compuestos a modo de ejemplo 100, 107, 111, 116, 117, 139, 169, 172-174, 223, 229, 243, 282, 299, 302, 339 370, 493, 552, 556-559, 563, 564, 566-568, 570, 572-574, 577, 580, 581, 604, 606, 628, 659, 670, 678, 702, 706, 776, 778, 780-783, 789-793, 796, 798, 799, 802, 806, 810, 818, 837, 841, 888-890, 897, 898, 899, 903, 905, 907, 914, 917, 928, 930, 939, 943, 945, 948, 952, 953, 956, 961, 966-968, 970, 971, 973-975, 978, 979, 990-991, 994, 995, 997-1020, 1022-1058, 1070-1117, 1119-1151, 1159-1170, 1172-1173, 1179, 1181-1183 y 1188-1193, mostraron una actividad inhibidora promedio mejor de 10 µM en el ensayo HTRF de cinasa Aurora B.

Ensayo basado en células de cinasa Aurora

45 Ensayo de fosfo-histona de 1 hora con células HeLa

El propósito de este ensayo es someter a prueba el efecto inhibidor de compuestos de Aurora con respecto a la fosforilación de histona H3 en el contexto celular. Se siembran células HeLa (9×10^4 células HeLa/pocillo) en placas de cultivo tisular de fondo plano de 96 pocillos de color negro y se incuban durante 40 horas antes de la adición de compuestos. Se diluyen en serie los compuestos en DMSO, seguido por dilución en MEM que contiene HEPES 10 mM; se añaden 10 ul/pocillo de compuestos diluidos a las células (DMSO al 5% final). Se incuban las células durante 1 hora a 37°C en CO₂ al 5%. Entonces se fijan las células con formaldehído al 3,7% durante 10 minutos, se lavan con tampón de lavado (suero de cabra al 1% y Tween 20 al 0,1% en PBS), luego se permeabilizan con Triton X al 0,5% en PBS durante 15 minutos. Tras lavar con tampón de lavado, se incuban las células con anticuerpo primario (Upstate n.º 06-507 con anticuerpo anti-fosfo-histona (Ser 10) (pHH3) durante 1 hora a 10 ug/ml. Tras 2 lavados con tampón de lavado, se incuban las células con anticuerpo secundario (Molecular Probes n.º A11034

anticuerpo de cabra anti-Alexa-488 de conejo durante 1 hora a 1 ug/ml + colorante nuclear 33342 de Hoechst a 1 ug/ml (Molecular Probes). Se lavan las células 2 veces con tampón de lavado, y se sustituye el tampón por PBS. Se barren las placas en un instrumento Cellomics Array Scan (6 campos, ~2000 células/pocillo) y se calculó el % de células positivas para pHH3 usando el algoritmo de Cellomics.

5 Ensayo de autofosfo-aurora A (thr-288) de 1 hora con células HeLa con sincronización mitótica basado en citometría de flujo hora

10 El propósito de este ensayo es medir el flujo de autofosforilación de treonina-288 de Aurora A después de 1 hora de tratamiento con compuestos inhibidores de Aurora en el contexto celular. Se bloquean células HeLa con nocodazol 0,1 ug/ml (Sigma-Aldrich) durante 12 horas en placas de cultivo tisular de tanda p100 (5×10^6 /placa) y se retiran las células mitóticas semiadherentes mediante pipeteo. Entonces se añaden las células sobre tiras de tubo de PCR de 0,2 ml, de 96 pocillos (3×10^5 /pocillo). Se diluyen los compuestos en serie en DMSO, seguido por dilución en medios completos. Se incuban las células durante 1 hora a 37°C en CO₂ al 5%, se sedimentan y se fijan en formaldehído al 1% durante 15 minutos a temperatura ambiente seguido por que se fijan en MEOH al 90%. Se lavan las células con 200 ul de tampón de lavado/tinción (PBS 1x complementado con BSA al 1%) y Triton X-100 al 0,2%. Se tiñen las células en 30 ul de tampón de lavado/tinción usando cóctel de anticuerpo que contiene 2,5 ug/ml de anticuerpo anti-Aurora A total (BD Bioscience) y dilución 1:150 de anticuerpo anti-fosfo-treonina-288 de Aurora A (Cell Signaling Technologies). Entonces se incuban las células durante 2 horas a temperatura ambiente. Se lavan las células dos veces con 200 ul de tampón de lavado/tinción. Se usan 1 ug/ml de anticuerpo de cabra anti-Alexa-647 de conejo (Molecular Probes) y 1 ug/ml anticuerpo de cabra anti-Alexa-488 de ratón (Molecular Probes) para detectar anticuerpos primarios no conjugados mediante incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Se lavan las células y se resuspenden en 200 ul de contratinción de ADN que contiene 20 mg/ml de yoduro de propidio (PI) (BD Bioscience) y ARNasa 2 ul/ml (Roche) en PBS. Se obtiene la adquisición de datos en un citómetro de flujo LSR II (BD Bioscience) soportado por un tubo sorbedor de placas de 96 pocillos (Cytex). La regulación de discriminación doble (área de FL-2 frente a la anchura) determina acontecimientos individuales. Se regulan las células G2M (+) y Aurora A-alexa-488 (+), entonces se representa gráficamente esta población de células reguladas doblemente positivas en un histograma que mide el flujo de intensidad de señal de fosfo-treonina-288 de Aurora A-alexa647 (lineal). Los inhibidores de Aurora A desplazan el histograma desde una regulación de fosfo (+) a una regulación de fosfo (-) de manera dependiente de la dosis. Se determinan las CE₅₀ usando % de exportación de lotes de valores de fosfo-Aurora A (+) (curva de dosis de 11 puntos) para cada compuesto. Se usan controles de DMSO para cada fila en la placa de 96 pocillos. Se determinan las CE₅₀ usando GraFit (Erithacus Software Limited).

25 Ensayo de fenotipo de ploidía de ADN de 24 horas con células HeLa

35 El propósito de este ensayo es someter a prueba el efecto de compuestos de Aurora con respecto a provocar un aumento en el estado de poliploidía en el contexto celular. Se siembran células HeLa ($1,2 \times 10^4$ /pocillo) en placas de cultivo tisular de fondo plano de 96 pocillos de color negro y se incuban durante 24 horas antes de la adición de compuestos. Se diluyen en serie los compuestos en DMSO, seguido por dilución en MEM que contiene FBS al 10%; se añaden 10 ul/pocillo de compuestos diluidos a las células (DMSO al 0,5% final). Se incuban las células durante 24 horas a 37°C en CO₂ al 5%. Entonces se fijan las células con formaldehído al 3,7% durante 10 minutos, se lavan con PBS 1X, luego se permeabilizan con Triton X al 0,5% en PBS durante 15 minutos. Tras lavar las células con PBS 1X, se incuban las células con colorante nuclear 33342 de Hoechst a 0,5 ug/ml (Molecular Probes) en PBS 1X. Se lavan las células 1 vez con PBS, y se dejan en PBS. Se barren las placas en un instrumento Cellomics Array Scan (6 campos, ~2000 células/pocillo) y se calcula el % de células que tienen un contenido de ADN de 4 N y superior a 4 N usando el algoritmo de Cellomics.

40 Ensayo de autofosforilación basado en células de c-met

45 Se obtuvieron células PC3 humanas y CT26 de ratón disponibles de la ATCC. Se cultivaron las células en un medio de crecimiento que contenía RPMI 1640, penicilina/estreptomina/glutamina (1X) y FBS al 5%. Se sembraron en placa 2 x 10⁴ células en el medio por pocillo en una placa de 96 pocillos y se incubaron a 37°C durante la noche. Se privaron de suero las células reemplazando los medios de crecimiento por medio básico (DMEM de bajo contenido en glucosa + BSA al 0,1%, 120 ul por pocillo) a 37°C durante 16 h. Se diluyeron en serie los compuestos (o bien 1 mM o bien 0,2 mM) en DMSO al 100% (1:3) 3333 veces en una placa de 96 pocillos, diluyendo 1:3 con DMSO de la columna 1 a la 11 (las columnas 6 y 12 no reciben ningún compuesto). Se diluyeron las muestras de compuesto (2,4 ul por pocillo) con medio básico (240 ul) en una placa de 96 pocillos. Se lavaron las células una vez con medio básico (GIBCO, DMEM 11885-076) entonces se añadió disolución de compuesto (100 ul). Se incubaron las células a 37°C durante 1 h. Se diluyó una disolución (2 mg/ml) de CHO-HGF (7,5 ul) con 30 ml de medio básico proporcionando una concentración final de 500 ng/ml. Se transfirieron estos medios que contenían HGF (120 ul) a una placa de 96 pocillos. Se añadieron compuestos (1,2 ul) a los medios que contenían HGF y se mezclaron bien. Se añadió la mezcla de medios/HGF/compuesto (100 ul) a las células (concentración de HGF final - 250 ng/ml), entonces se incubó a 37°C durante 10 min. Se preparó un tampón de lisado celular (20 ml) que contenía Tritón X-100 al 1%, Tris 50 mM pH 8,0, NaCl 100 mM, 200 ul de inhibidor de proteasa (Sigma, n.º P-8340), 2 comprimidos de inhibidor de proteasa de Roche (Complete, n.º 1-697-498), 200 ul de inhibidor de fosfatasa II (Sigma, n.º P-5726), y

una disolución de vanadato de sodio (que contenía 900 μ l de PBS, 100 μ l de NaVO_3 300 mM, 6 μ l de H_2O_2 (disolución madre al 30%) y se agitó a TA durante 15 min.) (90 μ l). Se lavaron las células una vez con PBS 1X enfriado con hielo (GIBCO, n.º 14190-136), entonces se añadió tampón de lisis (60 μ l) y se incubaron las células sobre hielo durante 20 min.

- 5 Se realizó el ensayo de IGEN tal como sigue: se incubaron previamente perlas de estreptavidina Dynabeads M-280 con anticuerpo anti-HGFR humano biotinilado (240 μ l de anticuerpo anti-HGFR humano (R&D Systems, BAF527 o BAF328) a 100 μ g/ml + 360 μ l de perlas (IGEN n.º 10029 + 5,4 μ l de tampón - PBS/BSA al 1%/Tween 20 al 0,1%) rotando durante 30 min. a TA. Se transfirieron perlas de anticuerpos (25 μ l) a una placa de 96 pocillos. Se transfirió la disolución de lisado celular (25 μ l) añadida y se agitó la placa a TA durante 1 h. Se añadió anti-fosfotirosina 4G10 (Upstate 05-321) (19,7 μ l de anticuerpo + 6 ml de PBS 1X) (12,5 μ l) a cada pocillo, entonces se incubó durante 1 h a TA. Se añadió etiqueta ORI anti-IgG de ratón (ORIGEN n.º 110087) (24 μ l de anticuerpo + 6 ml de tampón) (12,5 μ l) a cada pocillo, entonces se incubó a TA durante 30 min. Se añadió PBS 1X (175 μ l) a cada pocillo y se leyó la electroquimioluminiscencia mediante un IGEN M8. Se analizaron los datos sin procesar usando una ecuación de ajuste de 4 parámetros en XLFit. Entonces se determinan los valores de CI_{50} usando el software Grafit.
- 10
- 15 Los siguientes compuestos a modo de ejemplo mostraron actividad mejor de 25 μ M en el ensayo de autofosforilación basado en células de c-Met:

N-(3-clorofenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;

N-(1H-indazol-5-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;

N-(1H-indazol-6-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;

- 20 N-(3-(etiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;

N-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;

N-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea;

N-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)bencenosulfonamida;

N-(2-fluoro-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea;

- 25 N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea;

N-(3,5-dicloro-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea;

N-(8-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-5-quinolinil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea;

N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-fenilurea;

3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenilcarbamato de fenilo;

- 30 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida;

N-ciclohexil-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea; y

N-ciclopentil-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea.

Ensayo de proliferación de HUVEC

- 35 Se adquirieron células endoteliales de vena umbilical humanas de Clonetics, Inc., como células crioconservadas recogidas de una combinación de donantes. Se descongelan estas células, en el pase 1, y se expanden en medio EBM-2 completo, hasta el pase 2 ó 3. Se tripsinizan las células, se lavan en DMEM + FBS al 10% + antibióticos, y se centrifugan a 1000 rpm durante 10 min. Antes de la centrifugación de las células, se recoge una pequeña cantidad para un recuento celular. Tras la centrifugación, se desecha el medio, y se resuspenden las células en el volumen apropiado de DMEM + FBS al 10% + antibióticos para lograr una concentración de 3×10^5 células/ml. Se realiza otro recuento celular para confirmar la concentración celular. Se diluyen las células hasta 3×10^4 células/ml en DMEM + FBS al 10% + antibióticos y se añaden 100 μ l de células a una placa de 96 pocillos. Se incuban las células a 37°C durante 22 h.
- 40

- 45 Antes de completarse el periodo de incubación, se preparan diluciones de compuesto. Se preparan diluciones en serie de cinco puntos, cinco veces en DMSO, a concentraciones 400 veces mayores que las concentraciones finales deseadas. Se diluyen adicionalmente 2,5 μ l de cada dilución de compuesto en un total de 1 ml de DMEM + FBS al 10% + antibióticos (dilución 400x). También se prepara medio que contiene DMSO al 0,25% para la muestra de compuesto 0 μ M. En el punto de tiempo de 22 h, se retira el medio de las células y se añaden 100 μ l de cada dilución de compuesto. Se incuban las células a 37°C durante 2-3 h.

5 Durante el periodo de preincubación del compuesto, se diluyen los factores de crecimiento hasta las concentraciones apropiadas. Se preparan disoluciones de DMEM + FBS al 10% + antibióticos, que contienen o bien VEGF o bien bFGF a las siguientes concentraciones: 50, 10, 2, 0,4, 0,08 y 0 ng/ml. Para las células tratadas con compuesto, se preparan disoluciones de VEGF a concentraciones finales de 550 ng/ml o de bFGF a 220 ng/ml para 50 ng/ml o 20 ng/ml, respectivamente, puesto que se añadirán 10 µl de cada una a las células (volumen final de 110 µl). En el momento apropiado tras añadir los compuestos, se añaden los factores de crecimiento. Se añade VEGF a un conjunto de placas, mientras que se añade bFGF a otro conjunto de placas. Para las curvas de control de factor de crecimiento, se sustituyen los medios en los pocillos B4-G6 de las placas 1 y 2 por medios que contienen VEGF o bFGF a las concentraciones variables (50-0 ng/ml). Se incuban las células a 37°C durante 72 h adicionales.

15 Al completarse el periodo de incubación de 72 h, se retira el medio y se lavan las células dos veces con PBS. Tras el segundo lavado con PBS, se golpean cuidadosamente las placas para eliminar el PBS en exceso, y se ponen las células a -70°C durante al menos 30 min. Se descongelan las células y se analizan usando el colorante fluorescente CyQuant (Molecular Probes, C-7026), siguiendo las recomendaciones del fabricante. Se leen las placas en una estación de trabajo Victor/Wallac 1420 a 485 nm/530 nm (excitación/emisión). Se recogen los datos sin procesar y se analizan usando una ecuación de ajuste de 4 parámetros en XLFit. Entonces se determinan los valores de CI₅₀.

INDICACIONES

20 Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con angiogénesis. Los compuestos de la invención tienen actividad moduladora de cinasas en general, y actividad inhibitoria de cinasas en particular. La presente memoria descriptiva da a conocer un método de modulación de una enzima proteína cinasa en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de fórmulas I - II.

La enzima cinasa puede ser c-Met, b-Raf, cinasa Aurora, KDR, Lck o Tie-2.

25 Diversos de los compuestos de la invención tienen actividad inhibitoria selectiva para enzimas receptoras cinasas específicas, incluyendo Tie-2, Lck, VEGFR/KDR y cinasa Aurora. Por consiguiente, los compuestos de la invención serán útiles en terapia como agentes antineoplásicos o para minimizar los efectos perjudiciales de Tie-2, Lck, VEGF y/o cinasa Aurora.

30 Los compuestos de la invención serán útiles para el tratamiento de neoplasia incluyendo cáncer y metástasis, incluyendo: carcinoma tal como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, de tiroides, próstata y piel (incluyendo carcinoma de células escamosas); tumores hematopoyéticos del linaje linfocítico (incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett); tumores hematopoyéticos del linaje mielocítico (incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimatoso (incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma, y otros sarcomas, por ejemplo de tejido blando y hueso); tumores del sistema nervioso central y periférico (incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas); y otros tumores (incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular tiroideo y sarcoma de Kaposi). Los compuestos son útiles para el tratamiento de neoplasia seleccionada de cáncer de pulmón, cáncer de colon y cáncer de mama.

40 Los compuestos también serán útiles para el tratamiento de estados oftalmológicos tales como rechazo de injerto de córnea, neovascularización ocular, neovascularización retiniana incluyendo neovascularización tras lesión o infección, retinopatía diabética, fibroplasia retrolenticular y glaucoma neovascular; isquemia retiniana; hemorragia vítrea; enfermedades ulcerosas tales como úlcera gástrica; estados patológicos, pero no malignos, tales como hemangiomas, incluyendo hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe y necrosis avascular ósea; y trastornos del sistema reproductor femenino tales como endometriosis. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de edema y estados de hiperpermeabilidad vascular.

50 Basándose en la capacidad para modular cinasas que tienen impacto sobre la angiogénesis, los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento y la terapia de enfermedades proliferativas. Particularmente, estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de una enfermedad reumática o reumatoide inflamatoria, especialmente de manifestaciones en el aparato locomotor, tales como diversas enfermedades reumatoideas inflamatorias, especialmente poliartritis crónica incluyendo artritis reumatoide, artritis juvenil o artropatía psoriásica; síndrome paraneoplásico o enfermedades inflamatorias inducidas por tumor, efusiones turbias, colagenosis, tal como lupus eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis, esclerodermia sistémica o colagenosis mixta; artritis posinfecciosa (en la que no puede encontrarse ningún organismo patógeno vivo en o dentro de la parte afectada del organismo), espondiloartritis seronegativa, tal como espondilitis anquilosante; vasculitis, sarcoidosis o artrosis; o además cualquier combinación de las mismas. Un ejemplo de un trastorno relacionado con inflamación es (a) inflamación sinovial, por ejemplo, sinovitis, incluyendo cualquiera de las formas particulares de sinovitis, en particular bursitis y sinovitis purulenta, siempre que no esté inducida por cristales. Tal inflamación sinovial puede ser, por ejemplo, consecuencia o estar asociada con enfermedad, por ejemplo, artritis, por ejemplo osteoartritis, artritis

reumatoide o artritis deformante. La presente invención puede aplicarse además al tratamiento sistémico de la inflamación, por ejemplo enfermedades o estados inflamatorios, de las articulaciones o el aparato locomotor en la región de las inserciones tendinosas y vainas de tendones. Tal inflamación puede ser, por ejemplo, consecuencia o estar asociada con enfermedad o adicionalmente (en un sentido más amplio de la invención) con intervención quirúrgica, incluyendo, en particular, estados tales como endopatía de inserción, síndrome miofascial y tendomiosis. La presente invención puede aplicarse además especialmente al tratamiento de la inflamación, por ejemplo, enfermedad o estado inflamatorio, de tejidos conjuntivos incluyendo dermatomiositis y miositis.

Los compuestos de la invención también pueden usarse como principios activos frente a estados de enfermedad tales como artritis, aterosclerosis, psoriasis, hemangiomas, angiogénesis miocárdica, síntomas colaterales coronarios y cerebrales, angiogénesis de extremidades isquémicas, cicatrización de heridas, enfermedades relacionadas con úlcera péptica por *Helicobacter*, fracturas, fiebre por arañazo de gato, rubeosis, glaucoma neovascular y retinopatías tales como las asociadas con retinopatía diabética o degeneración macular. Además, algunos de estos compuestos pueden usarse como principios activos frente a tumores sólidos, ascitis maligna, cánceres hematopoyéticos y trastornos hiperproliferativos tales como hiperplasia del tiroides (especialmente enfermedad de Grave) y quistes (tales como hipervascularidad del estroma ovárico, característica del síndrome de ovario poliquístico (síndrome de Stein-Leventhal)) puesto que tales enfermedades requieren una proliferación de células de vasos sanguíneos para el crecimiento y/o la metástasis.

Los compuestos de la invención también pueden usarse como principios activos frente a quemaduras, enfermedad pulmonar crónica, accidente cerebrovascular, pólipos, anafilaxia, inflamación crónica y alérgica, síndrome de hiperestimulación ovárica, edema cerebral asociado a tumor cerebral, edema pulmonar o cerebral inducido por alta altitud, traumatismo o hipoxia, edema ocular y macular, ascitis y otras enfermedades en las que hiperpermeabilidad vascular, derrames, exudados, extravasación de proteínas o edema son manifestaciones de la enfermedad. Los compuestos también serán útiles en el tratamiento de trastornos en los que la extravasación de proteínas conduce a la deposición de fibrina y matriz extracelular, fomentando la proliferación del estroma (por ejemplo, fibrosis, cirrosis y síndrome del túnel carpiano).

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de úlceras incluyendo úlceras bacterianas, fúngicas, de Mooren y colitis ulcerosa.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de estados en los que se produce angiogénesis, edema o deposición de estroma no deseados en infecciones virales tales como herpes simple, herpes zóster, SIDA, sarcoma de Kaposi, infecciones protozoarias y toxoplasmosis, tras traumatismo, radiación, accidente cerebrovascular, endometriosis, síndrome de hiperestimulación ovárica, lupus sistémico, sarcoidosis, sinovitis, enfermedad de Crohn, anemia drepanocítica, enfermedad de Lyme, penfigoide, enfermedad de Paget, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, inflamación crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y enfermedad reumatoide o reumática inflamatoria. Los compuestos también son útiles en la reducción de la grasa subcutánea para el tratamiento de la obesidad. Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de estados oculares tales como edema ocular y macular, enfermedad neovascular ocular, escleritis, queratotomía radial, uveítis, vitritis, miopía, foseas ópticas, desprendimiento de retina crónico, complicaciones después de láser, glaucoma, conjuntivitis, enfermedad de Stargardt y enfermedad de Eales además de retinopatía y degeneración macular. Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de estados cardiovasculares tales como aterosclerosis, reestenosis, arteriosclerosis, oclusión vascular y enfermedad obstructiva de la carótida.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de indicaciones relacionadas con cáncer tales como tumores sólidos, sarcomas (especialmente sarcoma de Ewing y osteosarcoma), retinoblastoma, rabdomiosarcomas, neuroblastoma, tumores malignos hematopoyéticos, incluyendo leucemia y linfoma, derrames pleurales o pericárdicos inducidos por tumor y ascitis maligna.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de estados diabéticos tales como retinopatía diabética y microangiopatía.

Los compuestos de esta invención también pueden actuar como inhibidores de otras proteínas cinasas, por ejemplo src, fgf, c-Met, ron, ckit y ret, y por tanto ser eficaces en el tratamiento de enfermedades asociadas con otras proteínas cinasas.

Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, estos compuestos también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. Por ejemplo, pueden tratarse animales incluyendo caballos, perros y gatos con compuestos proporcionados por la invención.

55 FORMULACIONES

También se abarca dentro de esta invención una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos activos de fórmulas I - II en asociación con uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables no tóxicos (denominados colectivamente en el presente documento materiales

“portadores”) y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse según métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicamentosos para su administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos.

5 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un sujeto mediante cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica, adaptada para tal vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, por vía mucosa, por vía tópica, por vía rectal, por vía pulmonar tal como mediante pulverización de inhalación, o por vía parenteral incluyendo por vía intravascular, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía intraesternal y mediante técnicas de infusión, en formulaciones de unidad de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales.

10 Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma, por ejemplo, de un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se prepara preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Ejemplos de tales unidades de dosificación son comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, éstas pueden contener una cantidad de principio activo de desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, y normalmente de desde aproximadamente 1 hasta 500 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y otros factores, pero, una vez más, puede determinarse usando prácticas y métodos de rutina.

15 La cantidad de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para el tratamiento de un estado de enfermedad con los compuestos y/o las composiciones de esta invención dependen de una variedad de factores, incluyendo la edad, el peso, el sexo y el estado médico del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de administración, y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse de manera rutinaria usando métodos convencionales. Una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 500 mg/kg, ventajosamente de entre 20 aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg, y más ventajosamente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal puede ser apropiada. La dosis diaria puede administrarse en de una a cuatro dosis al día.

25 Para fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención se combinan habitualmente con uno o más adyuvantes o “excipientes” apropiados para la vía de administración indicada. Si se administran en una base por dosis, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y de calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o poli(alcohol vinílico), para formar la formulación final. Por ejemplo, el/los compuesto(s) activo(s) y excipiente(s) puede(n) prepararse en comprimidos o encapsularse mediante métodos conocidos y aceptados para su administración conveniente. Los ejemplos de formulaciones adecuadas incluyen pastillas, comprimidos, cápsulas de gel de cubierta blanda y dura, trociscos, formas que se disuelven por vía oral y formulaciones de liberación retardada o controlada de las mismas. Particularmente, formulaciones de cápsula o comprimido pueden contener uno o más agentes de liberación controlada, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, como dispersión con el/los compuesto(s) activo(s).

30 En el caso de psoriasis y otros estados cutáneos, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de compuestos de esta invención a la zona afectada de dos a cuatro veces al día.

35 Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para su penetración a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, pomadas, cremas, pastas, suspensiones y similares) y gotas adecuadas para su administración al ojo, oído o nariz. Una dosis tópica adecuada de principio activo de un compuesto de la invención es de 0,1 mg a 150 mg administrados de una a cuatro, preferiblemente una o dos veces al día. Para la administración tópica, el principio activo puede comprender desde el 0,001% hasta el 10% p/p, por ejemplo, desde el 1% hasta el 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender hasta el 10% p/p, pero preferiblemente no más del 5% p/p, y más preferiblemente desde el 0,1% hasta el 1% de la formulación.

40 Cuando se formulan en una pomada, los principios activos pueden emplearse con una base de pomada o bien parafínica o bien miscible en agua. Alternativamente, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos el 30% p/p de un alcohol polihidroxilado tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. La formulación tópica puede incluir de manera deseable un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen DMSO y análogos relacionados.

45 Los compuestos de esta invención también pueden administrarse mediante dispositivo transdérmico. Preferiblemente la administración transdérmica se logrará usando un parche o bien de tipo reservorio y membrana porosa o bien de una variedad de matrices sólidas. En cualquier caso, el agente activo se suministra de manera continua desde el reservorio o las microcápsulas a través de una membrana al adhesivo permeable para agente

activo, que está en contacto con la piel o mucosa del receptor. Si el agente activo se absorbe a través de la piel, se administra un flujo controlado y predeterminado del agente activo al receptor. En el caso de microcápsulas, el agente de encapsulamiento también puede funcionar como membrana.

5 La fase aceitosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida a partir de componentes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el/los emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) constituye(n) la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituye la denominada base de pomada emulsionante, que forma la fase dispersada aceitosa de las formulaciones de crema. Los emulsionantes y estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen, por ejemplo, Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

10 15 La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites que es probable que se usen en formulaciones de emulsión farmacéuticas es muy baja. Por tanto, la crema debe ser preferiblemente un producto no graso, que no mancha y que puede lavarse con consistencia adecuada para evitar fugas de tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres alquílicos mono o dibásicos, de cadena lineal o ramificada, tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una combinación de ésteres de cadena ramificada. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

20 25 Las formulaciones adecuadas para su administración tópica al ojo también incluyen colirios en los que los principios activos se disuelven o suspenden en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para los principios activos. Los principios activos están preferiblemente presentes en tales formulaciones en una concentración del 0,5 al 20%, ventajosamente del 0,5 al 10% y particularmente de aproximadamente el 1,5% p/p.

30 35 Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de suspensiones o disoluciones para inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas disoluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de gránulos o polvos estériles usando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o usando otros agentes de suspensión o agentes dispersantes o humectantes adecuados. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien y ampliamente en la técnica farmacéutica. El principio activo también puede administrarse mediante inyección como composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización con codisolvente (es decir propilenglicol) o solubilización micelar (es decir Tween 80).

40 La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un disolvente o diluyente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo como disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de productos inyectables.

45 Para la administración pulmonar, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de un aerosol o con un inhalador que incluye aerosol en polvo seco.

Pueden prepararse supositorios para administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura rectal y por tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

50 Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Pueden prepararse adicionalmente comprimidos y pastillas con recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

55 COMBINACIONES

Aunque los compuestos de la invención pueden dosificarse o administrarse como agente farmacéutico activo único, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención o junto con otros agentes. Cuando se administran como combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones

separadas que se administran simultánea o secuencialmente en diferentes momentos, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una única composición.

Se pretende que la frase "coterapia" (o "terapia de combinación"), al definir el uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, abarque la administración de cada agente de una manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación farmacológica, y también se pretende que abarque la coadministración de estos agentes de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una razón fija de estos agentes activos o en múltiples cápsulas separadas para cada agente.

Específicamente, la administración de compuestos de la presente invención puede realizarse junto con terapias adicionales conocidas por los expertos en la técnica en la prevención o el tratamiento de neoplasia, tales como con radioterapia o con agentes neoplásicos o citotóxicos.

Si se formulan como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. También pueden administrarse compuestos de fórmulas I y II secuencialmente con agentes anticancerígenos o citotóxicos conocidos cuando una formulación de combinación es inapropiada. La invención no está limitada en cuanto a la secuencia de administración; los compuestos de la invención pueden administrarse antes de, de manera simultánea con o tras la administración del agente anticancerígeno o citotóxico conocido.

Actualmente, el tratamiento convencional de tumores primarios consiste en extirpación quirúrgica seguido por o bien radiación o bien quimioterapia administrada por vía i.v. El régimen quimioterápico típico consiste en o bien agentes alquilantes de ADN, agentes intercalantes de ADN, inhibidores de CDK o bien venenos de microtúbulos. Las dosis de quimioterapia usadas están justo por debajo de la dosis máxima tolerada y por tanto las toxicidades limitantes de la dosis incluyen normalmente náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de cabello, neutropenia y similares.

Existen grandes números de agentes antineoplásicos disponibles en uso comercial, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico, que podrían seleccionarse para el tratamiento de neoplasia mediante quimioterapia farmacológica de combinación. Tales agentes antineoplásicos se encuentran en varias categorías principales, concretamente, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de agentes varios.

Una primera familia de agentes antineoplásicos, que pueden usarse en combinación con compuestos de la invención, consiste en agentes antineoplásicos de tipo antimetabolito/inhibidores de la timidilato sintasa. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos antimetabolito adecuados del grupo que consiste en 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sódico, carmofur, CGP-30694 de Ciba-Geigy, ciclopentitosina, fosfato-estearato de citarabina, conjugados de citarabina, DATHF de Lilly, DDFC de Merrel Dow, dezaguanina, didesoxicitidina, didesoxiguanosina, didox, DMDC de Yoshitomi, doxifluridina, EHNA de Wellcome, EX-015 de Merck & Co., fazarabina, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5-fluorouracilo, N-(2'-furanidil)-5-fluorouracilo, FO-152 de Daiichi Seiyaku, isopropilpirrolizina, LY-188011 de Lilly, LY-264618 de Lilly, metobenzaprim, metotrexato, MZPES de Wellcome, norespermidina, NSC-127716 de NCI, NSC-264880 de NCI, NSC-39661 de NCI, NSC-612567 de NCI, PALA de Warner-Lambert, pentostatina, piritrexim, plicamicina, PL-AC de Asahi Chemical, TAC-788 de Takeda, tioguanina, tiazofurina, TIF de Erbamont, trimetrexato, inhibidores de la tirosina cinasa, UFT de Taiho y uricitina.

Una segunda familia de agentes antineoplásicos, que pueden usarse en combinación con compuestos de la invención, consiste en agentes antineoplásicos de tipo alquilante. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos de tipo alquilante adecuados del grupo que consiste en 254-S de Shionogi, análogos de aldo-fosfamida, altretamina, anaxirona, BBR-2207 de Boehringer Mannheim, bestrabucilo, budotitano, CA-102 de Wakunaga, carboplatino, carmustina, Chinoín-139, Chinoín-153, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, CL-286558 de American Cyanamid, CY-233 de Sanofi, ciplatato, D-19-384 de Degussa, DACHP(My)2 de Sumimoto, difenilespiromustina, diplatino citostático, derivados de distamicina de Erba, DWA-2114R de Chugai, ITI E09, elmustina, FCE-24517 de Erbamont, fosfato sódico de estramustina, fotemustina, G-6-M de Unimed, GYKI-17230 de Chinoín, hepsulfam, ifosfamida, iproplatino, lomustina, mafosfamida, mitolactol, NK-121 de Nippon Kayaku, NSC-264395 de NCI, NSC-342215 de NCI, oxaliplatino, PCNU de Upjohn, prednimustina, PTT-119 de Proter, ranimustina, semustina, SK&F-101772 de SmithKline, SN-22 de Yakult Honsha, espiromustina, TA-077 de Tanabe Seiyaku, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatino y trimelamol.

Una tercera familia de agentes antineoplásicos que puede usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antibiótico. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos de tipo antibiótico adecuados del grupo que consiste en 4181-A de Taiho, aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, ADR-456 de Erbamont, derivado de aeroplisinina, AN-201-II de Ajinomoto, AN-3 de Ajinomoto, anisomicinas de Nippon Soda, antraciclina, azinomicina-A, bisucaberina, BL-6859 de Bristol-Myers, BMY-25067 de Bristol-Myers, BMY-25551 de Bristol-Myers, BMY-26605 de Bristol-Myers, BMY-27557 de Bristol-Myers, BMY-28438 de Bristol-Myers, sulfato de bleomicina, briostatina-1, C-1027 de Taiho, caliquemicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorubicina, DC-102 de Kyowa Hakko, DC-79 de Kyowa Hakko, DC-88A de Kyowa Hakko, DC89-A1 de Kyowa Hakko, DC92-B de Kyowa Hakko, ditrisarubicina B, DOB-41 de Shionogi, doxorubicina, doxorubicina-fibrinógeno, elsamicina-A, epirubicina, erbstatina, esorubicina, esperamicina-A1, esperamicina-A1b, FCE-21954 de Erbamont,

FK-973 de Fujisawa, fostriecina, FR-900482 de Fujisawa, glidobactina, gregatina-A, grincamicina, herbimicina, idarubicina, iludinas, kzasusamicina, kesariroquinas, KM-5539 de Kyowa Hakko, KRN-8602 de Kirin Brewery, KT-5432 de Kyowa Hakko, KT-5594 de Kyowa Hakko, KT-6149 de Kyowa Hakko, LL-D49194 de American Cyanamid, ME 2303 de Meiji Seika, menogarilo, mitomicina, mitoxantrona, M-TAG de SmithKline, neoactina, NK-313 de Nippon Kayaku, NKT-01 de Nippon Kayaku, NSC-357704 de SRI International, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatina, pirarubicina, porotramicina, pirindanicina A, RA-1 de Tobishi, rapamicina, rizoxina, rodorubicina, sibanomicina, siwenmicina, SM-5887 de Sumitomo, SN-706 de Snow Brand, SN-07 de Snow Brand, sorangicina-A, esparsomicina, SS-21020 de SS Pharmaceutical, SS-7313B de SS Pharmaceutical, SS-9816B de SS Pharmaceutical, estefimicina B, 4181-2 de Taiho, talisomicina, TAN-868A de Takeda, terpentecina, trazina, tricrozarina A, U-73975 de Upjohn, UCN-10028A de Kyowa Hakko, WF-3405 de Fujisawa, Y-25024 de Yoshitomi y zorubicina.

Una cuarta familia de agentes antineoplásicos que puede usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en una familia variada de agentes antineoplásicos, incluyendo agentes que interaccionan con la tubulina, inhibidores de la topoisomerasa II, inhibidores de la topoisomerasa I y agentes hormonales, seleccionados del grupo que consiste en α -caroteno, α -difluorometil-arginina, acitretina, AD-5 de Biotec, AHC-52 de Kyorin, alstonina, amonafida, anfetinilo, amsacrina, Angiostat, ankinomicina, antineoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, APD de Henkel, glicinato de afidicolina, asparaginasa, Avarol, baccharina, batracilina, benfluron, benzotript, BIM-23015 de Ipsen-Beaufour, bisantreno, BMY-40481 de Bristol-Myers, boro-10 de Vestar, bromofosfamida, BW-502 de Wellcome, BW-773 de Wellcome, caracemida, clorhidrato de carmetizol, CDAF de Ajinomoto, clorsulfaquinoxalona, CHX-2053 de Chemes, CHX-100 de Chemex, CI-921 de Warner-Lambert, CI-937 de Warner-Lambert, CI-941 de Warner-Lambert, CI-958 de Warner-Lambert, clanfenu, claviridena, compuesto 1259 de ICN, compuesto 4711 de ICN, Contracon, CPT-11 de Yakult Honsha, crisnatol, curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitina, D-609 de Merz, maleato de DABIS, dacarbazina, dateliptinio, didemnina-B, éter de dihematoporfirina, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, DM-341 de Toyo Pharmed, DM-75 de Toyo Pharmed, DN-9693 de Daiichi Seiyaku, docetaxel eliprabina, acetato de eliptinio, EPMTC de Tsumura, las epotilonas, ergotamina, etopósido, etretinato, fenretinida, FR-57704 de Fujisawa, nitrato de galio, genkwadafnina, GLA-43 de Chugai, GR-63178 de Glaxo, grifolan NMF-5N, hexadecilfosfolina, HO-221 de Green Cross, homoharringtonina, hidroxiaurea, ICRF-187 de BTG, ilmofoquina, isoglutamina, isotretinoína, JI-36 de Otsuka, K-477 de Ramot, K-76COONa de Otsuka, K-AM de Kureha Chemical, KI-8110 de MECT Corp, L-623 de American Cyanamid, leucorregulina, lonidamina, LU-23-112 de Lundbeck, LY-186641 de Lilly, MAP de NCI (US), maricina, MDL-27048 de Merrel Dow, MEDR-340 de Medco, merbarona, derivados de merocianina, metilaniilinoacridina, MGI-136 de Molecular Genetics, minactivina, mitonafida, mitoquidona mopidamol, motretinida, MST-16 de Zenyaku Kogyo, N-(retinoil)aminoácidos, N-021 de Nisshin Flour Milling, deshidroalaninas N-acetiladas, nafazatrom, NCU-190 de Taisho, derivado de nocodazol, Normosang, NSC-145813 de NCI, NSC-361456 de NCI, NSC-604782 de NCI, NSC-95580 de NCI, octeotida, ONO-112 de Ono, oquizanocina, Org-10172 de Akzo, paclitaxel, pancreatistatina, pazeliptina, PD-111707 de Warner-Lambert, PD-115934 de Warner-Lambert, PD-131141 de Warner-Lambert, PE-1001 de Pierre Fabre, péptido D de ICRT, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipeico, porfirina de Efamol, probimano, procarbazina, proglumida, proteasa nexina I de Invitron, RA-700 de Tobishi, razoxano, RBS de Sapporo Breweries, restrictina-P, reteliptina, ácido retinoico, RP-49532 de Rhone-Poulenc, RP-56976 de Rhone-Poulenc, SK&F-104864 de SmithKline, SM-108 de Sumitomo, SMANCS de Kuraray, SP-10094 de SeaPharm, espatol, derivados de espirociclopropano, espirogermanio, Unimed, SS-554 de SS Pharmaceutical, estripoldinona, estipoldiona, SUN 0237 de Suntory, SUN 2071 de Suntory, superóxido dismutasa, T-506 de Toyama, T-680 de Toyama, taxol, TEI-0303 de Teijin, tenipósido, taliblastina, TJB-29 de Eastman Kodak, tocotrienol, topotecán, topostina, TT-82 de Teijin, UCN-01 de Kyowa Hakko, UCN-1028 de Kyowa Hakko, Ukrain, USB-006 de Eastman Kodak, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, witanóidos y YM-534 de Yamanouchi.

Alternativamente, los compuestos de la invención también pueden usarse en terapias conjuntas con otros agentes antineoplásicos, tales como acemanano, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANKER, ancestim, ARGLABIN, trióxido de arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleucina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, ocfosfato de citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileucina difitox, deslorelin, dextrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxilfluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, HIT diclofenaco, interferón alfa, daunorubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, fosfato de etopósido, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab zogamicina, combinación de gimeracil/oteracil/tegafur, glicopina, goserelina, heptaplato, gonadotropina coriónica humana, alfa-fetoproteína fetal humana, ácido ibandronico, idarubicina, (imi)quimod, interferón alfa, interferón alfa natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-N1, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, interferón alfa natural, interferón beta, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma, interferón gamma-1a natural, interferón gamma-1b, interleucina-1 beta, iobenguano, irinotecán, irsogladina, lanreotida, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinano, letrozol, interferón alfa leucocitario, leuprorelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario con apareamiento erróneo, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafarelina, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatino,

nilutamida, noscapina, proteínas estimuladoras de la eritropoyesis novedosas, NSC 631570 octreotida, oprelvekina, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidróico, pegaspargasa, peginterferón alfa-2b, polisulfato sódico de pentosano, pentostatina, picibanilo, pirarubicina, anticuerpo policlonal anti-timocitos de conejo, polietilenglicol-interferón alfa-2a, porfímero sódico, raloxifeno, raltitrexed, rasburicasa, etidronato de renio Re 186, retinamida RII,

5 rituximab, romurtida, lexidronam samario (153 Sm), sargramostim, sizofirano, sobuzoxano, sonermina, cloruro de estroncio-89, suramina, tasonermina, tazaroteno, tegafur, temoporfin, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tirotropina alfa, topotecán, toremifeno, tositumomab-yodo 131,

10 trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelina, factor de necrosis tumoral alfa, natural, ubenimex, vacuna contra el cáncer de vejiga, vacuna de Maruyama, vacuna de lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, zinostatina estimalámero o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótido antisentido, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexaminoglutetimida, diazicuona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinida, filgrastima SD01 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno gastrina 17, terapia génica con HLA-B7 (Vical), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, diclorhidrato de histamina, ibritumomab tiuxetán,

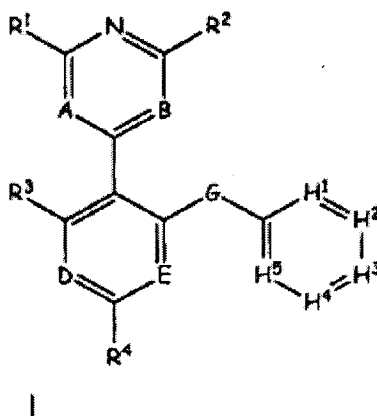
15 ilomastat, IM 862 (Cytran), interleucina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, AcM contra CA 125 (Biomira), AcM contra el cáncer (Japan Pharmaceutical Development), AcM contra HER-2 y Fc (Medarex), AcM 105AD7 idiopático (CRC Technology), AcM contra CEA idiopático (Trilex), AcM LYM-1-yodo 131 (Techniclone), AcM contra mucina epitelial polimórfica-itrio 90 (Antisoma), marimastat, menogarilo, mitumomab, motexafin gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfíromicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecán, satraplatino, fenilacetato de sodio, ácido esparfósico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, etiletiopurpurina de estaño, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna contra el melanoma (Universidad de Nueva York), vacuna contra el melanoma (Instituto Sloan Kettering), vacuna de oncolisado de melanoma (Colegio Médico de Nueva York), vacuna de lisados de células de melanoma virales (Hospital Royal Newcastle) o valspodar.

25 Alternativamente, los compuestos de la invención también pueden usarse en coterapias con otros agentes antineoplásicos, tales como otros inhibidores de cinasas incluyendo agentes angiogénicos tales como inhibidores de VEGFR, inhibidores de p38 e inhibidores de CDK, inhibidores de TNF, inhibidores de metaloproteasas de la matriz (MMP), inhibidores de COX-2 incluyendo celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib y etoricoxib, AINE, miméticos de SOD o inhibidores de $\alpha_v\beta_3$.

30

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

- 5 A es N o CR¹⁰;
 B es N o CR¹¹;
 D es CR¹²;
 E es N;
 G es NR¹³, O, S, C(O), S(O), SO₂, CR¹³R¹³ o CR¹³R¹⁴;
- 10 H¹ es N o CR⁵;
 H² es N o CR⁶;
 H³ es CR⁷;
 H⁴ es CR⁸;
 H⁵ es N o CR⁹;
- 15 R¹ es H, halo, haloalquilo, NO₂, CN, NR¹³R¹³, OR¹³, SR¹³, (CHR¹³)_nR¹³ o R¹⁵; alternativamente R¹ tomado junto con R¹⁰ forma un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹³, halo, haloalquilo, oxo, NO₂, CN, SR¹³, OR¹³, OC(O)R¹³, COOR¹³, C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, NR¹³R¹³, NR¹³R¹⁴ o NR¹⁴R¹⁴;
- 20 R² es H, halo, NO₂, CN, alquilo C₁₋₁₀ o alcoxilo C₁₋₁₀;
- 25 cada uno de R³ y R⁴ es independientemente H, halo, haloalquilo, oxo, NO₂, CN, SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³, NR¹³R¹⁴, C(O)R¹³, COOR¹³, OC(O)R¹³, C(O)C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)R¹³, NR¹³C(O)R¹⁴, NR¹³C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)C(O)R¹³, NR¹³(COOR¹³), OC(O)NR¹³R¹³, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂R¹³, NR¹³S(O)₂R¹⁴, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹⁴, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquenilo C₄₋₈, en los que el alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ y cicloalquenilo C₄₋₈ están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes de R¹³; alternativamente, cualquiera de R³ o R⁴ independientemente tomado junto con R¹² forma un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹³;
- 30 cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H, halo, haloalquilo, oxo, NO₂, CN, SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³, NR¹³R¹⁴, C(O)R¹³, COOR¹³, OC(O)R¹³, C(O)C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)R¹³, NR¹³C(O)R¹⁴, NR¹³C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)C(O)R¹³, NR¹³(COOR¹³), OC(O)NR¹³R¹³, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂R¹³, NR¹³S(O)₂R¹⁴, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹⁴, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquenilo C₄₋₈, en los que el alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ y cicloalquenilo C₄₋₈ están

opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes de R¹³; alternatively R⁵ tomado junto con R⁶ forma un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹³;

5 cada uno de R⁷ y R⁸ es independientemente R¹³, halo, haloalquilo, NO₂, CN, SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³, NR¹³R¹⁴, C(O)R¹³, COOR¹³, OC(O)R¹³, C(O)C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)R¹³, NR¹³C(O)R¹⁶, NR¹³(COOR¹³), OC(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)R¹³, NR¹³C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹⁴, C(S)R¹³, C(S)NR¹³R¹³, C(S)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(S)R¹³, NR¹³C(S)R¹⁴, NR¹³C(S)NR¹³R¹³, NR¹³C(S)NR¹³R¹⁴, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, S(O)₂NR¹³R¹⁴, NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂R¹³ o NR¹³S(O)₂R¹⁴;

10 cada uno de R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² es independientemente H, R¹³, halo, haloalquilo, NO₂, CN, SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³, NR¹³R¹⁴, C(O)R¹³, COOR¹³, OC(O)R¹³, C(O)C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)R¹³, NR¹³C(O)R¹⁶, NR¹³(COOR¹³), OC(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)R¹³, NR¹³C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹⁴, C(S)R¹³, C(S)NR¹³R¹³, C(S)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(S)R¹³, NR¹³C(S)R¹⁴, NR¹³C(S)NR¹³R¹³, NR¹³C(S)NR¹³R¹⁴, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, S(O)₂NR¹³R¹⁴, NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂R¹³ o NR¹³S(O)₂R¹⁴;

15 cada R¹³ es independientemente H, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₄₋₈, R¹⁵ o R¹⁶, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R¹⁵, R¹⁶ o R¹⁸;

20 R¹⁴ es C(O)R¹⁸, COOR¹⁸, S(O)₂R¹⁸ o R¹⁶; alternatively R¹⁴ tomado junto con R¹³ forma un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de oxo, halo, haloalquilo, NO₂, CN, R¹⁷ o R¹⁸;

25 R¹⁵ es halo, haloalquilo, oxo, NO₂, CN, SR¹⁸, OR¹⁸, OC(O)R¹⁸, NR¹⁸R¹⁸, NR¹⁸R¹⁸, COOR¹⁶, C(O)R¹⁶, COOR¹⁸, C(O)R¹⁸, C(O)NR¹⁶R¹⁸, C(O)NR¹⁸R¹⁸, S(O)₂NR¹⁶R¹⁸, S(O)₂NR¹⁸R¹⁸, S(O)₂R¹⁶, S(O)₂R¹⁸, C(O)C(O)R¹⁸, NR¹⁸C(O)NR¹⁶R¹⁸, NR¹⁸C(O)NR¹⁸R¹⁸, NR¹⁸C(O)C(O)R¹⁸, NR¹⁸C(O)R¹⁶, NR¹⁸C(O)R¹⁸, NR¹⁸(COOR¹⁶), NR¹⁸(COOR¹⁸), NR¹⁸S(O)₂NR¹⁶R¹⁸, NR¹⁸S(O)₂NR¹⁸R¹⁸, NR¹⁸S(O)₂R¹⁶, NR¹⁸S(O)₂R¹⁸, NR¹⁸C(O)C(O)NR¹⁶R¹⁸ o NR¹⁸C(O)C(O)NR¹⁸R¹⁸;

30 R¹⁶ es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente el sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose los heteroátomos de O, N o S, en el que 0, 1, 2 ó 3 átomos de cada anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹⁷, R²⁰, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquenilo C₄₋₈, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R¹⁷, R¹⁸ o R²⁰;

35 R¹⁷ es halo, haloalquilo, oxo, NO₂, CN, SR¹⁸, OR¹⁸, OC(O)R¹⁸, NR¹⁸R¹⁸, NR¹⁸R²⁰, COOR¹⁸, C(O)R¹⁸, COOR²⁰, C(O)R²⁰, C(O)NR¹⁸R¹⁸, C(O)NR¹⁸R²⁰, S(O)₂NR¹⁸R¹⁸, S(O)₂NR¹⁸R²⁰, S(O)₂R¹⁸, S(O)₂R²⁰, C(O)C(O)R¹⁸, NR¹⁸C(O)NR¹⁸R¹⁸, NR¹⁸C(O)NR¹⁸R²⁰, NR¹⁸C(O)C(O)R¹⁸, NR¹⁸C(O)R¹⁸, NR¹⁸C(O)R²⁰, NR¹⁸(COOR¹⁸), NR¹⁸(COOR²⁰), NR¹⁸S(O)₂NR¹⁸R¹⁸, NR¹⁸S(O)₂NR¹⁸R²⁰, NR¹⁸S(O)₂R¹⁸, NR¹⁸S(O)₂R²⁰, NR¹⁸C(O)C(O)NR¹⁸R¹⁸ o NR¹⁸C(O)C(O)NR¹⁸R²⁰;

40 cada R¹⁸ es independientemente H, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₄₋₈, R¹⁹ o R²⁰, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R²¹;

R¹⁹ es independientemente C(O)R²⁰, C(O)R²¹, COOR²⁰, COOR²¹, S(O)₂R²⁰ o S(O)₂R²¹;

45 R²⁰ es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente el sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose los heteroátomos de O, N o S, en el que 0, 1, 2 ó 3 átomos de cada anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-3 sustituyentes de R²¹;

50 cada R²¹ es independientemente H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO₂, NH₂, acetilo, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀-, dialquilamino C₁₋₁₀-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ o un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀-, dialquilamino C₁₋₁₀-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ y el anillo de

dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo; y

5 n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5,

siempre que (1) cuando A es N, entonces B no es N, y cuando B es N, entonces A no es N; (2) no más de uno de H¹, H², H³, H⁴ y H⁵ es N; (3) cuando R¹ es NH-fenilo sustituido o no sustituido, entonces no más de cuatro de R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son H; y (4) cuando R¹ es fenilo, entonces ninguno de R⁶ y R⁸ es independientemente NO₂.

10 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que A es N, B es CR¹¹.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que B es N y A es CR¹⁰.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

G es NR¹³, O, CHR¹³, S, C(O), S(O) o SO₂; y

R² es H, halo, NO₂, CN, alquilo C₁₋₁₀ o alcoxilo C₁₋₁₀.

15 5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

R² es H, halo, NO₂, CN, alquilo C₁₋₁₀ o alcoxilo C₁₋₁₀;

cada uno de R³, R⁴ y R⁹ es independientemente H; y

D es CH o CR¹².

6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

20 R⁷ es SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³, NR¹³R¹⁴, C(O)R¹³, COOR¹³, OC(O)R¹³, C(O)C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)R¹³, NR¹³(COOR¹³), OC(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)R¹³, NR¹³C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹⁴, C(S)R¹³, C(S)NR¹³R¹³, C(S)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(S)R¹³, NR¹³C(S)R¹⁴, NR¹³C(S)NR¹³R¹³, NR¹³C(S)NR¹³R¹⁴, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, S(O)₂NR¹³R¹⁴, NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂R¹³, NR¹³S(O)₂R¹⁴, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R¹⁵ o R¹⁶, o alquenilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R¹⁵ o R¹⁶; y

R⁸ es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, NO₂, NH₂, SH, acetilo, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀-, dialquilamino C₁₋₁₀-, alcoxilo C₁₋₁₀ o tioalcoxilo C₁₋₁₀.

30 7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

35 R⁷ es SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³, C(O)R¹³, COOR¹³, C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)R¹³, NR¹³(COOR¹³), NR¹³C(O)NR¹³R¹³, C(S)R¹³, C(S)NR¹³R¹³, NR¹³C(S)R¹³, NR¹³C(S)NR¹³R¹³, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂R¹³ o alquilo C₁₋₁₀ sustituido con SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³, C(O)R¹³, COOR¹³, C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)R¹³, NR¹³(COOR¹³), NR¹³C(O)NR¹³R¹³, C(S)R¹³, C(S)NR¹³R¹³, NR¹³C(S)R¹³, NR¹³C(S)NR¹³R¹³, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂R¹³; y

R⁸ es H, halo, haloalquilo, alquilo C₁₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀-, dialquilamino C₁₋₁₀- o alcoxilo C₁₋₁₀.

8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

40 R⁷ es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, NO₂, NH₂, SH, acetilo, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀-, dialquilamino C₁₋₁₀-, alcoxilo C₁₋₁₀ o tioalcoxilo C₁₋₁₀; y

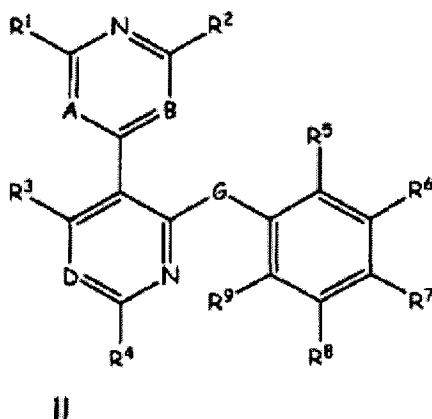
45 R⁸ es SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³, NR¹³R¹⁴, C(O)R¹³, COOR¹³, OC(O)R¹³, C(O)C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)R¹³, NR¹³C(O)R¹⁶, NR¹³(COOR¹³), OC(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)R¹³, NR¹³C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹⁴, C(S)R¹³, C(S)NR¹³R¹³, C(S)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(S)R¹³, NR¹³C(S)R¹⁴, NR¹³C(S)NR¹³R¹³, NR¹³C(S)NR¹³R¹⁴, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, S(O)₂NR¹³R¹⁴, NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂R¹³, NR¹³S(O)₂R¹⁴, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R¹⁵ o R¹⁶, o alquenilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R¹⁵ o R¹⁶.

9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

R^7 es H, halo, haloalquilo, alquilo C_{1-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} o alcoxilo C_{1-10} ; y

R^8 es SR^{13} , OR^{13} , $NR^{13}R^{13}$, $C(O)R^{13}$, $COOR^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)R^{13}$, $NR^{13}(COOR^{13})$, $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, $C(S)R^{13}$, $C(S)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(S)R^{13}$, $NR^{13}C(S)NR^{13}R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{13}$ o alquilo C_{1-10} sustituido con SR^{13} , OR^{13} , $NR^{13}R^{13}$, $C(O)R^{13}$, $COOR^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)R^{13}$, $NR^{13}(COOR^{13})$, $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, $C(S)R^{13}$, $C(S)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(S)R^{13}$, $NR^{13}C(S)NR^{13}R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{13}$.

10. Compuesto de fórmula II:



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

A es N o CR^{10} ;

B es N o CR^{11} ;

D es CR^{12} ;

G es NR^{13} , O, S, $C(O)$, $S(O)$, SO_2 , $CR^{13}R^{13}$ o $CR^{13}R^{14}$;

R^1 es H, halo, haloalquilo, NO_2 , CN , $NR^{13}R^{13}$, OR^{13} , SR^{13} , $(CHR^{13})_nR^{13}$ o R^{15} ; alternativamente R^1 tomado junto con R^{10} forma un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{13} , halo, haloalquilo, oxo, NO_2 , CN , SR^{13} , OR^{13} , $OC(O)R^{13}$, $COOR^{13}$, $C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{13}$ o $NR^{13}R^{14}$;

R^2 es H, halo, haloalquilo, oxo, NO_2 , CN , SR^{13} , OR^{13} , $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $C(O)R^{13}$, $COOR^{13}$, $OC(O)R^{13}$, $C(O)C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}C(O)R^{13}$, $NR^{13}C(O)R^{14}$, $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)C(O)R^{13}$, $NR^{13}(COOR^{13})$, $OC(O)NR^{13}R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{13}C(O)C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)C(O)NR^{13}R^{14}$, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{1-10} , alqueno C_{1-10} , alqueno C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} y cicloalqueno C_{4-8} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes de R^{13} , alternativamente R^2 tomado junto con R^{11} forma un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{13} , halo, haloalquilo, oxo, NO_2 , CN , SR^{13} , OR^{13} , $OC(O)R^{13}$, $COOR^{13}$, $C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$ o $NR^{14}R^{14}$;

cada uno de R^3 y R^4 es independientemente H, halo, haloalquilo, oxo, NO_2 , CN , SR^{13} , OR^{13} , $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $C(O)R^{13}$, $COOR^{13}$, $OC(O)R^{13}$, $C(O)C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}C(O)R^{13}$, $NR^{13}C(O)R^{14}$, $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)C(O)R^{13}$, $NR^{13}(COOR^{13})$, $OC(O)NR^{13}R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{13}C(O)C(O)NR^{13}R^{13}$ o $NR^{13}C(O)C(O)NR^{13}R^{14}$, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{1-10} , alqueno C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalqueno C_{4-8} , en los que el alquilo C_{1-10} , alqueno C_{1-10} , alqueno C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} y cicloalqueno C_{4-8} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes de R^{13} ; alternativamente, cualquiera de R^3 o R^4 independientemente tomado junto con R^{12} forma un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{13} ;

cada uno de R^5 y R^6 es independientemente H, halo, haloalquilo, oxo, NO_2 , CN , SR^{13} , OR^{13} , $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $C(O)R^{13}$, $COOR^{13}$, $OC(O)R^{13}$, $C(O)C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}C(O)R^{13}$,

5 $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}(\text{COOR}^{13})$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{1-10} , alquinilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenilo C_{4-8} , en los que el alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{1-10} , alquinilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} y cicloalquenilo C_{4-8} están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes de R^{13} ; alternativamente R^5 tomado junto con R^6 forma un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{13} ;

10 uno de R^7 y R^8 es SR^{13} , OR^{13} , $\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, COOR^{13} , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}(\text{COOR}^{13})$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{C}(\text{S})\text{R}^{13}$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{S})\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{S})\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{15} o R^{16} , o alquenilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{15} o R^{16} , y

15 el otro de R^7 y R^8 es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , SH, acetilo, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} o tioalcoxilo C_{1-10} ;

20 cada uno de R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} es independientemente H, R^{13} , halo, haloalquilo, NO_2 , CN, SR^{13} , OR^{13} , $\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, COOR^{13} , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}(\text{COOR}^{13})$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{C}(\text{S})\text{R}^{13}$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{S})\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{S})\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ o $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$;

25 cada R^{13} es independientemente H, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{1-10} , alquinilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{4-8} , R^{15} o R^{16} ; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{15} , R^{16} o R^{18} ;

R^{14} es $\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, COOR^{18} , $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ o R^{16} ;

30 R^{15} es halo, haloalquilo, NO_2 , CN, SR^{18} , OR^{18} , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{R}^{20}$, COOR^{18} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, COOR^{18} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{20}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{20}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{20}$, $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $\text{NR}^{18}(\text{COOR}^{18})$, $\text{NR}^{18}(\text{COOR}^{20})$, $\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{20}$, $\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$ o $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{20}$;

35 R^{16} es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente el sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose los heteroátomos de O, N o S, en el que 0, 1, 2 ó 3 átomos de cada anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{17} , R^{20} , alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{1-10} , alquinilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenilo C_{4-8} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{17} , R^{18} o R^{20} ;

45 R^{17} es halo, haloalquilo, oxo, NO_2 , CN, SR^{18} , OR^{18} , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{R}^{20}$, COOR^{18} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, COOR^{20} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{20}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{20}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{20}$, $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $\text{NR}^{18}(\text{COOR}^{18})$, $\text{NR}^{18}(\text{COOR}^{20})$, $\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{20}$, $\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$ o $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{20}$;

45 cada R^{18} es independientemente H, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{1-10} , alquinilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{4-8} , R^{19} o R^{20} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{21} ;

R^{19} es independientemente $\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, COOR^{20} , COOR^{21} , $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ o $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21}$;

50 R^{20} es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente el sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose los heteroátomos de O, N o S, en el que 0, 1, 2 ó 3 átomos de cada anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-3 sustituyentes de alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{1-10} , alquinilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenilo C_{4-8} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{21} ;

5 cada R²¹ es independientemente H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO₂, NH₂, acetilo, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀-, dialquilamino C₁₋₁₀-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ o un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀-, dialquilamino C₁₋₁₀-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo; y

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5,

15 siempre que (1) cuando A es N, entonces B no es N, y cuando B es N, entonces A no es N; (2) cuando cualquiera de R¹ o R² es NH-fenilo sustituido o no sustituido, entonces no más de cuatro de R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son H; y (3) cuando R¹ es fenilo, entonces ninguno de R⁶ y R⁸ es independientemente NO₂.

11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que

A es N;

B es CR¹¹;

20 D es CR¹²;

G es NR¹³, O o S;

R¹ es H, NR¹³R¹³, OR¹³, SR¹³ o CH₂R¹³;

R² es H, halo, NO₂, CN, alquilo C₁₋₁₀ o alcoxilo C₁₋₁₀;

25 cada uno de R³ y R⁴ es independientemente H, halo, haloalquilo, NO₂, CN, SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³, NR¹³R¹⁴, C(O)R¹³, COOR¹³, OC(O)R¹³, C(O)C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)R¹³, NR¹³C(O)R¹⁴, NR¹³C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)R¹³, NR¹³(COOR¹³), OC(O)NR¹³R¹³, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂R¹³, NR¹³S(O)₂R¹⁴, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹⁴, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquenilo C₄₋₈, en los que el alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ y cicloalquenilo C₄₋₈ están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes de R¹³; alternativamente, cualquiera de R³ o R⁴ independientemente, tomado junto con R¹² forma un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹³;

30 cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H, halo, haloalquilo, NO₂, CN, SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³, NR¹³R¹⁴, C(O)R¹³, COOR¹³, OC(O)R¹³, C(O)C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)R¹³, NR¹³C(O)R¹⁴, NR¹³C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)R¹³, NR¹³(COOR¹³), OC(O)NR¹³R¹³, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂R¹³, NR¹³S(O)₂R¹⁴, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹⁴, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquenilo C₄₋₈, en los que el alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ y cicloalquenilo C₄₋₈ están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes de R¹³; alternativamente R⁵ tomado junto con R⁶ forma un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹³;

35 uno de R⁷ y R⁸ es SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³, NR¹³R¹⁴, C(O)R¹³, COOR¹³, OC(O)R¹³, C(O)C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)R¹³, NR¹³C(O)R¹⁴, NR¹³C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)R¹³, NR¹³(COOR¹³), OC(O)NR¹³R¹³, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂R¹³, NR¹³S(O)₂R¹⁴, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹⁴, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquenilo C₄₋₈, en los que el alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ y cicloalquenilo C₄₋₈ están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes de R¹³; alternativamente R⁷ tomado junto con R⁸ forma un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹³;

40 el otro de R⁷ y R⁸ es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, alquilo C₁₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀-, dialquilamino C₁₋₁₀-, alcoxilo C₁₋₁₀ o tioalcoxilo C₁₋₁₀;

R⁹ es H;

R¹¹ es H;

R^{12} es H, halo, haloalquilo, NO_2 , CN, acetilo, alquilo C_{1-10} , SR^{13} , OR^{13} , $\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, COOR^{13} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ o R^{16} opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{17} , R^{18} o R^{20} ;

5 cada R^{13} es independientemente H, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{1-10} , alquino C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{4-8} , R^{15} o R^{16} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{15} , R^{16} o R^{18} ;

R^{14} es $\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, COOR^{18} , $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ o R^{16} ;

10 R^{15} es halo, haloalquilo, oxo, NO_2 , CN, SR^{18} , OR^{18} , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{16}\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, COOR^{16} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, COOR^{18} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{18}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{18}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}(\text{COOR}^{16})$, $\text{NR}^{18}(\text{COOR}^{18})$, $\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{18}$ o $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$;

15 R^{16} es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente el sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose los heteroátomos de O, N o S, en el que 0, 1, 2 ó 3 átomos de cada anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{17} , R^{20} , alquilo C_{1-10} , alqueno C_{1-10} , alquino C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalqueno C_{4-8} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{17} , R^{18} o R^{20} ;

20 R^{17} es halo, haloalquilo, NO_2 , CN, SR^{18} , OR^{18} , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{16}\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{R}^{20}$, COOR^{18} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, COOR^{20} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{20}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{20}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{20}$, $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $\text{NR}^{18}(\text{COOR}^{18})$, $\text{NR}^{18}(\text{COOR}^{20})$, $\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{20}$, $\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$ o $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{20}$;

25 cada R^{18} es independientemente H, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{1-10} , alquino C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{4-8} , R^{19} o R^{20} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{21} ;

R^{19} es independientemente $\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, COOR^{20} , COOR^{21} , $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ o $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21}$;

30 R^{20} es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente el sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose los heteroátomos de O, N o S, en el que 0, 1, 2 ó 3 átomos de cada anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-3 sustituyentes de alquilo C_{1-10} , alqueno C_{1-10} , alquino C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalqueno C_{4-8} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{21} ;

35 cada R^{21} es independientemente H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO_2 , NH_2 , acetilo, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo; y

n es 0, 1, 2 ó 3.

12. Compuesto según la reivindicación 10, en el que,

50 A es CR^{10} ;

B es N;

D es CR^{12} ;

G es NR^{13} , O o S;

R^1 es H, $NR^{13}R^{13}$, OR^{13} , SR^{13} o CH_2R^{13} ; alternativamente R^1 tomado junto con R^{10} forma un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{13} , halo, haloalquilo, oxo, NO_2 , CN, SR^{13} , OR^{13} , $OC(O)R^{13}$, $COOR^{13}$, $C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{13}$ o $NR^{13}R^{14}$;

R^2 es H, halo, NO_2 , CN, alquilo C_{1-10} o alcoxilo C_{1-10} ;

cada uno de R^3 y R^4 es independientemente H, halo, haloalquilo, NO_2 , CN, SR^{13} , OR^{13} , $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $C(O)R^{13}$, $COOR^{13}$, $OC(O)R^{13}$, $C(O)C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}C(O)R^{13}$, $NR^{13}C(O)R^{14}$, $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)C(O)R^{13}$, $NR^{13}(COOR^{13})$, $OC(O)NR^{13}R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{13}C(O)C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)C(O)NR^{13}R^{14}$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{1-10} , alquinilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenilo C_{4-8} , en los que el alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{1-10} , alquinilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} y cicloalquenilo C_{4-8} están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes de R^{13} ; alternativamente, cualquiera de R^3 o R^4 independientemente, tomado junto con R^{12} forma un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{13} ;

cada uno de R^5 y R^6 es independientemente H, halo, haloalquilo, NO_2 , CN, SR^{13} , OR^{13} , $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $C(O)R^{13}$, $COOR^{13}$, $OC(O)R^{13}$, $C(O)C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}C(O)R^{13}$, $NR^{13}C(O)R^{14}$, $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)C(O)R^{13}$, $NR^{13}(COOR^{13})$, $OC(O)NR^{13}R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $NR^{13}C(O)C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)C(O)NR^{13}R^{14}$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{1-10} , alquinilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenilo C_{4-8} , en los que el alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{1-10} , alquinilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} y cicloalquenilo C_{4-8} están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes de R^{13} ; alternativamente R^5 tomado junto con R^6 forma un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{13} ;

uno de R^7 y R^8 es SR^{13} , OR^{13} , $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $C(O)R^{13}$, $COOR^{13}$, $OC(O)R^{13}$, $C(O)C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}C(O)R^{13}$, $NR^{13}(COOR^{13})$, $OC(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)C(O)R^{13}$, $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}C(O)C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)C(O)NR^{13}R^{14}$, $C(S)R^{13}$, $C(S)NR^{13}R^{13}$, $C(S)NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}C(S)R^{13}$, $NR^{13}C(S)R^{14}$, $NR^{13}C(S)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(S)NR^{13}R^{14}$, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$ o alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{15} o R^{16} ;

el otro de R^7 y R^8 es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , acetilo, alquilo C_{1-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} o tialcoxilo C_{1-10} ;

R^9 es H;

R^{10} es H;

R^{12} es H, halo, haloalquilo, NO_2 , CN, acetilo, alquilo C_{1-10} , SR^{13} , OR^{13} , $NR^{13}R^{13}$, $C(O)R^{13}$, $COOR^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)R^{13}$, $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{13}$, $NR^{13}S(O)_2R^{14}$ o R^{16} opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{17} , R^{18} o R^{20} ;

cada R^{13} es independientemente H, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{1-10} , alquinilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{4-8} , R^{15} o R^{16} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{15} , R^{16} o R^{18} ;

R^{14} es $C(O)R^{18}$, $COOR^{18}$, $S(O)_2R^{18}$ o R^{16} ;

R^{15} es halo, haloalquilo, oxo, NO_2 , CN, SR^{18} , OR^{18} , $OC(O)R^{18}$, $NR^{16}R^{18}$, $NR^{18}R^{18}$, $COOR^{16}$, $C(O)R^{16}$, $COOR^{18}$, $C(O)R^{18}$, $C(O)NR^{16}R^{18}$, $C(O)NR^{18}R^{18}$, $S(O)_2NR^{16}R^{18}$, $S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $S(O)_2R^{16}$, $S(O)_2R^{18}$, $C(O)C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)NR^{16}R^{18}$, $NR^{18}C(O)NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}C(O)C(O)R^{16}$, $NR^{18}C(O)R^{16}$, $NR^{18}C(O)R^{18}$, $NR^{18}(COOR^{16})$, $NR^{18}(COOR^{18})$, $NR^{18}S(O)_2NR^{16}R^{18}$, $NR^{18}S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}S(O)_2R^{18}$, $NR^{18}S(O)_2R^{16}$, $NR^{18}C(O)C(O)NR^{16}R^{18}$ o $NR^{18}C(O)C(O)NR^{18}R^{18}$;

R^{16} es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente el sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose los heteroátomos de O, N o S, en el que 0, 1, 2 ó 3 átomos de cada anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{17} , R^{20} , alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{1-10} , alquinilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenilo C_{4-8} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{17} , R^{18} o R^{20} ;

R^{17} es halo, haloalquilo, oxo, NO_2 , CN, SR^{18} , OR^{18} , OC(O)R^{18} , $\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{R}^{20}$, COOR^{18} , C(O)R^{18} , COOR^{20} , C(O)R^{20} , $\text{C(O)NR}^{18}\text{R}^{18}$, $\text{C(O)NR}^{18}\text{R}^{20}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{20}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{18}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{20}$, C(O)C(O)R^{18} , $\text{NR}^{18}\text{C(O)NR}^{18}\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{C(O)NR}^{18}\text{R}^{20}$, $\text{NR}^{18}\text{C(O)C(O)R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{C(O)R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{C(O)R}^{20}$, $\text{NR}^{18}(\text{COOR}^{18})$, $\text{NR}^{18}(\text{COOR}^{20})$, $\text{NR}^{18}\text{S(O)}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{S(O)}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{20}$, $\text{NR}^{18}\text{S(O)}_2\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{18}\text{S(O)}_2\text{R}^{20}$, $\text{NR}^{18}\text{C(O)C(O)NR}^{18}\text{R}^{18}$ o $\text{NR}^{18}\text{C(O)C(O)NR}^{18}\text{R}^{20}$;

cada R^{18} es independientemente H, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{1-10} , alquino C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{4-8} , R^{19} o R^{20} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{21} ;

R^{19} es independientemente C(O)R^{20} , C(O)R^{21} , COOR^{20} , COOR^{21} , $\text{S(O)}_2\text{R}^{20}$ o $\text{S(O)}_2\text{R}^{21}$;

R^{20} es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente el sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose los heteroátomos de O, N o S, en el que 0, 1, 2 ó 3 átomos de cada anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-3 sustituyentes de alquilo C_{1-10} , alqueno C_{1-10} , alquino C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalqueno C_{4-8} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{21} ;

cada R^{21} es independientemente H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO_2 , NH_2 , acetilo, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo; y

n es 0, 1, 2 ó 3.

13. Compuesto según la reivindicación 10, en el que,

R^7 es SR^{13} , OR^{13} , $\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, C(O)R^{13} , COOR^{13} , OC(O)R^{13} , C(O)C(O)R^{13} , $\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{C(O)R}^{13}$, $\text{NR}^{13}(\text{COOR}^{13})$, $\text{OC(O)NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C(O)C(O)R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{C(O)C(O)NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C(O)C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, C(S)R^{13} , $\text{C(S)NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{C(S)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{C(S)R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C(S)R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{C(S)NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C(S)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{S(O)}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{S(O)}_2\text{R}^{14}$, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{15} o R^{16} , o alqueno C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{15} o R^{16} ; y

R^8 es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , SH, acetilo, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} o tioalcoxilo C_{1-10} .

14. Compuesto según la reivindicación 10, en el que

R^7 es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , SH, acetilo, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} o tioalcoxilo C_{1-10} ; y

R^8 es SR^{13} , OR^{13} , $\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, C(O)R^{13} , COOR^{13} , OC(O)R^{13} , C(O)C(O)R^{13} , $\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{C(O)R}^{13}$, $\text{NR}^{13}(\text{COOR}^{13})$, $\text{OC(O)NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C(O)C(O)R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{C(O)C(O)NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C(O)C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, C(S)R^{13} , $\text{C(S)NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{C(S)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{C(S)R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C(S)R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{C(S)NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{C(S)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{S(O)}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{S(O)}_2\text{R}^{14}$, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{15} o R^{16} , o alqueno C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^{15} o R^{16} .

15. Compuesto según la reivindicación 10, en el que,

A es N;

B es CR^{11} ;

D es N o CR¹²;

G es NR¹³, O o S;

R¹ es H, NR¹³R¹³, OR¹³, SR¹³ o CH₂R¹³;

R² es H;

5 cada uno de R³ y R⁴ es independientemente H, halo, haloalquilo, NO₂, CN, SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³, NR¹³R¹⁴, C(O)R¹³, COOR¹³, OC(O)R¹³, C(O)C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)R¹³, NR¹³C(O)R¹⁴, NR¹³C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)R¹³, NR¹³(COOR¹³), OC(O)NR¹³R¹³, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂R¹³, NR¹³S(O)₂R¹⁴, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹⁴, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquenilo C₄₋₈, en los que el alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ y cicloalquenilo C₄₋₈ están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes de R¹³;

10 cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H, halo, haloalquilo, NO₂, CN, SR¹³, OR¹³, NR¹³R¹³, NR¹³R¹⁴, C(O)R¹³, COOR¹³, OC(O)R¹³, C(O)C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹³C(O)R¹³, NR¹³C(O)R¹⁴, NR¹³C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)R¹³, NR¹³(COOR¹³), OC(O)NR¹³R¹³, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂R¹³, NR¹³S(O)₂R¹⁴, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)C(O)NR¹³R¹⁴, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquenilo C₄₋₈, en los que el alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ y cicloalquenilo C₄₋₈ están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes de R¹³; alternativamente R⁵ tomado junto con R⁶ forma un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹³;

15 uno de R⁷ y R⁸ es NR¹³R¹³, C(O)R¹³, COOR¹³, C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)R¹³, NR¹³(COOR¹³), NR¹³C(O)NR¹³R¹³, C(S)NR¹³R¹³, NR¹³C(S)R¹³, NR¹³C(S)NR¹³R¹³, S(O)₂R¹³, S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³, NR¹³S(O)₂R¹³ o alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de NR¹⁸R¹⁸, C(O)R¹⁸, COOR¹⁸, C(O)NR¹⁸R¹⁸, NR¹⁸C(O)R¹⁸, NR¹⁸(COOR¹⁸), NR¹⁸C(O)NR¹⁸R¹⁸, C(S)NR¹⁸R¹⁸, NR¹⁸C(S)R¹⁸, NR¹⁸C(S)NR¹⁸R¹⁸, S(O)₂R¹⁸, S(O)₂NR¹⁸R¹⁸, NR¹⁸S(O)₂NR¹⁸R¹⁸, NR¹⁸S(O)₂R¹⁸;

20 el otro de R⁷ y R⁸ es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, alquilo C₁₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀ o toialcoxilo C₁₋₁₀;

R⁹ es H;

30 R¹¹ es H;

R¹² es H, halo, haloalquilo, oxo, NO₂, CN, o alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirrolilo, piranilo, fenilo, naftilo, bencilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, indolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzoxazolilo, benzotiozolilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R¹³;

35 cada R¹³ es independientemente H, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, fenilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazo-piridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piranilo, naftilo o bencilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R¹⁵, R¹⁶ o R¹⁸;

40 R¹⁵ es halo, haloalquilo, oxo, NO₂, CN, SR¹⁸, OR¹⁸, OC(O)R¹⁸, NR¹⁶R¹⁸, NR¹⁸R¹⁸, COOR¹⁶, C(O)R¹⁶, COOR¹⁶, C(O)R¹⁸, C(O)NR¹⁶R¹⁸, C(O)NR¹⁸R¹⁸, S(O)₂NR¹⁶R¹⁸, S(O)₂NR¹⁸R¹⁸, S(O)₂R¹⁶, S(O)₂R¹⁸, C(O)C(O)R¹⁸, NR¹⁸C(O)NR¹⁶R¹⁸, NR¹⁸C(O)NR¹⁸R¹⁸, NR¹⁸C(O)C(O)R¹⁶, NR¹⁸C(O)R¹⁶, NR¹⁸C(O)R¹⁸, NR¹⁸(COOR¹⁶), NR¹⁸(COOR¹⁸), NR¹⁸S(O)₂NR¹⁶R¹⁸, NR¹⁸S(O)₂NR¹⁸R¹⁸, NR¹⁸S(O)₂R¹⁶, NR¹⁸S(O)₂R¹⁸, NR¹⁸C(O)C(O)NR¹⁶R¹⁸ o NR¹⁸C(O)C(O)NR¹⁸R¹⁸;

45 R¹⁶ es fenilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazo-piridinilo, purinilo, benzotriazolilo,

oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclohexilo, cicloheptilo, piranilo o naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{17} , R^{18} o R^{20} ;

5 R^{17} es halo, haloalquilo, oxo, NO_2 , CN, SR^{18} , OR^{18} , $OC(O)R^{18}$, $NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}R^{20}$, $COOR^{18}$, $C(O)R^{18}$, $COOR^{20}$, $C(O)R^{20}$, $C(O)NR^{18}R^{18}$, $C(O)NR^{18}R^{20}$, $S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $S(O)_2NR^{18}R^{20}$, $S(O)_2R^{18}$, $S(O)_2R^{20}$, $C(O)C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}C(O)NR^{18}R^{20}$, $NR^{18}C(O)C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)R^{18}$, $NR^{18}C(O)R^{20}$, $NR^{18}(COOR^{18})$, $NR^{18}(COOR^{20})$, $NR^{18}S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $NR^{18}S(O)_2NR^{18}R^{20}$, $NR^{18}S(O)_2R^{18}$, $NR^{18}S(O)_2R^{20}$, $NR^{18}C(O)C(O)NR^{18}R^{18}$ o $NR^{18}C(O)C(O)NR^{18}R^{20}$;

10 cada R^{18} es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, acetilo o alcoxilo C_{1-10} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{21} ;

15 R^{20} es fenilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazo-piridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclohexilo, cicloheptilo, piranilo o naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^{21} ;

20 cada R^{21} es independientemente H, Cl, Br, F, I, CF_3 , CF_2CF_3 , NO_2 , CN; acetilo, oxo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, SH, NO_2 , NH_2 , acetilo, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo; y

35 n es 0, 1, 2 ó 3.

16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 10, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, seleccionado de:

4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;

N-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;

40 N-(3-(3-(dimetilamino)propil)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;

N-(5-(1,1-dimetiletil)-3-isoxazolil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;

4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(4-(trifluorometil)fenil)benzamida;

4-cloro-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(4-(trifluorometil)fenil)benzamida;

N-(4-(1,1-dimetiletil)-3-(3-(4-morfolinil)propil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;

45 4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;

4-cloro-N-(3-(1-metiletil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;

4-fluoro-N-(3-(1-metiletil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;

4-fluoro-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;

50 4-fluoro-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(3-((3R)-tetrahidro-3-furaniloxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;

- N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-4-fluoro-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-((1R)-1-ciclohexiletil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-((1S)-1-ciclohexiletil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil)-4-fluoro-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 5 N-(3-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 4-(metiloxi)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 N-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(3-clorofenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 10 4-metil-N-(4-(feniloxi)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(2-metil-5-((6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)carbonil)fenil)-3-(4-pirimidinil)-2-piridinamina;
 N-(4-(dimetilamino)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 4-metil-N-(3-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 15 N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 4-metil-N-(4-((fenilmetil)oxi)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-((3-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida;
 N-(3-(dimetilamino)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 20 N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 4-metil-N-(3-metilfenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-((2-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida;
 N-(1H-indazol-5-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 25 4-metil-N-(2-metil-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(3,4-dimetilfenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 4-metil-N-(3-((fenilmetil)oxi)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-((4-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida;
 N-(1H-indazol-6-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 30 4-metil-N-(4-(metiloxi)-3-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 4-metil-N-(2-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(4-(aminocarbonil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(3-cloro-4-((trifluorometil)oxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 35 N-(4-ciclohexilfenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(3-(hidroximetil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;

- N-(5-cloro-2-fluorofenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(3-(aminocarbonil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 5 N-(3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(3,5-diclorofenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 4-metil-N-(2-(1-metiletil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(3-(1,1-dimetiletil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 4-metil-N-(1-naftalenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 10 N-(3-(etiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(4-(1,1-dimetiletil)ciclohexil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(2-metil-5-(1-piperidinilcarbonil)fenil)-3-(4-pirimidinil)-2-piridinamina;
 4-metil-N-fenil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(5-cloro-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 15 4-metil-N-(3-(fenilcarbonil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(ciclopropilmetil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(3,3-dimetilbutil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(2-tienilmetil)benzamida;
 N-(ciclohexilmetil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 20 N-(3-(1,1-dimetiletil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 4-metil-N-(3-((1-metiletil)oxi)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(3-clorofenil)-N,4-dimetil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N,4-dimetil-N-fenil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 25 N-(2-bromo-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N,4-dimetil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 2-cloro-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida;
 3-cloro-2-fluoro-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida;
 4-metil-N-(2-(metilsulfanil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 30 4-metil-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 4-metil-N-(2-((4-(metiloxi)fenil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 4-metil-N-(2-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(5-(1,1-dimetiletil)-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 35 4-metil-N-(4-(4-morfolinil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(4-(acetilamino)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(4-(dietilamino)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;

- N-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 4-metil-N-(4-(1-piperidinil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 4-metil-N-(4-(1-metiletil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
- 5 (2S)-2-(((3-(((4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)carbonil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)oxi)metil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo;
 4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(3-(((2S)-2-pirrolidinilmetil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 4-metil-N-(3-((2-(1-piperidinil)etil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
- 10 4-metil-N-(6-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-2-piridinil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(6-(4-etil-1-piperazinil)-2-piridinil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(6-(1-pirrolidinilmetil)-2-piridinil)benzamida;
 4-metil-N-(3-(4-morfolinilmetil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(difenilmetil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
- 15 4-metil-N-(4-(metiloxi)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 4-metil-N-(1-metil-1-feniletil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 4-metil-N-(4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 4-metil-N-(4-piridinil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(4-(acetil(metil)amino)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
- 20 N-(4-fluoro-3-(4-morfolinilmetil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 4-metil-N-(6-(1-piperidinilmetil)-2-piridinil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 4-metil-N-(4-(4-piridiniloxi)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 25 N-(3-((1-metiletil)oxi)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)benzamida;
 N-(5-(((3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil)carbonil)-2-metilfenil)-3-(4-pirimidinil)-2-piridinamina;
 N-(5-(((2R,6S)-2,6-dimetil-1-piperidinil)carbonil)-2-metilfenil)-3-(4-pirimidinil)-2-piridinamina;
- 30 2-((3-(((4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)carbonil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)oxi)etilcarbamato de 1,1-dimetiletilo;
 N-(3-((2-aminoetil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
 N-(4-(2-hidroxietil)fenil)-4-metil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)benzamida;
 4-cloro-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 4-cloro-N-(3-clorofenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)benzamida;
- 35 N-(4-terc-butilfenil)-4-cloro-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)benzamida;
 4-cloro-N-(4-(dimetilamino)fenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)benzamida;
 4-cloro-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-N-(3-((S)-pirrolidin-2-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 4-metil-N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-

- piridinil)amino)benzamida;
- N-(3-((2-cloroetil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
- 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida;
- N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
- 5 3-((3-(2-((2-(dietilamino)etil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida;
- N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)amino)benzamida;
- N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(6-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)benzamida;
- N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 2,3-dicloro-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)bencenosulfonamida;
- 10 N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)-3,5-bis(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)bencenosulfonamida;
- N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)benzamida;
- N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea;
- N-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)urea;
- 15 N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)urea;
- N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 2,3-dicloro-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)benzamida;
- 3-metil-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)ciclohexanocarboxamida;
- 1-etil-3-metil-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 20 3,5-dicloro-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)fenil)benzamida;
- 3-(trifluorometil)-N-(2,4,6-trimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)fenil)benzamida;
- N-(2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 3-cloro-N-(2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)fenil)benzamida;
- 3-cloro-N-(4-metoxi-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)fenil)benzamida;
- 25 3-(trifluorometil)-N-(2,4,6-trimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)fenil)benzamida;
- N-(2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 3-cloro-N-(2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)fenil)benzamida;
- 3-cloro-N-(4-metoxi-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)fenil)benzamida;
- 4-metil-N-(3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)benzamida;
- 30 N-(3-(2-(2-((isopropilamino)metil)pirrolidin-1-il)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)benzamida;
- N-(3-(2-((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)benzamida;
- 35 4-(2-(3-(4-metil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)benzamido)-5-(trifluorometil)fenoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 4-metil-N-(3-(2-(piperazin-1-il)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)benzamida;
- 3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-N-(3-((S)-pirrolidin-2-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida;

- N-(3-clorofenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-(3-isopropilfenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-(4-terc-butilfenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-(3-(dimetilamino)fenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(trifluorometil)benzamida;
 5 N-(3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-(3-metoxifenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-(3-isopropoxifenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(trifluorometil)benzamida;
 4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 10 4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-((1S)-1,2,2-trimetilpropil)benzamida;
 4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-((1R)-1,2,2-trimetilpropil)benzamida;
 N-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(3-(1,1-dimetiletil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 15 N-(5-(1,1-dimetiletil)-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 4-metil-N-(2-(metilsulfanil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 4-metil-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 20 N-(2-bromo-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(2,5-diclorofenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 4-metil-N-(2-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 4-metil-N-(4-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 4-(metiloxi)-3-(((4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)carbonil)amino)benzoato de metilo;
 25 N-(2,5-bis(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 4-metil-N-(2-metil-5-(metiloxi)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(1,1'-bifenil-3-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 4-metil-N-(2-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 30 N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(4-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)benzamida;
 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(((2R)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 35 4-metil-N-(2-metil-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 4-metil-N-(2-metil-5-(1-metiletil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(3-(1,1-dimetiletil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-

- piridinil)oxi)benzamida;
- 3-metil-N-(4-(1-metiletil)fenil)-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 3-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 4-metil-N-(2-metil-3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 5 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metiloxi)fenil)benzamida;
- N-(1,3-difenil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-((1R)-1-feniletil)benzamida;
- 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-((1S)-1-feniletil)benzamida;
- 10 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-fenilbenzamida;
- 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(4-(1-metiletil)fenil)benzamida;
- 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-((fenilmetil)oxi)fenil)benzamida;
- 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-propilbenzamida;
- 15 N-(2-idroxi)etil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 3-((3-(2-((2-(dietilamino)etil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida;
- 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(fenilmetil)fenil)benzamida;
- N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-3-((3-(2-((2-(dietilamino)etil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-4-metilbenzamida;
- 20 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-((3-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida;
- 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)benzamida;
- N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- N-((1S)-1-ciclohexiletil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- N-((1R)-1-ciclohexiletil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 25 N-(5-(1,1-dimetiletil)-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 3-((3-(2-((2-(dietilamino)etil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-4-metil-N-(2-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- N-(5-(1,1-dimetilpropil)-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- N-butil-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 30 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-pentilbenzamida;
- 3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-fenilbenzamida;
- 3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 35 3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metiloxi)fenil)benzamida;
- 3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(4-(1-metiletil)fenil)benzamida;

- 3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 4-cloro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-fenilbenzamida;
 4-cloro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 4-cloro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 5 4-cloro-N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 4-cloro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 4-cloro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metiloxi)fenil)benzamida;
 4-cloro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(4-(1-metiletil)fenil)benzamida;
 10 4-cloro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 4-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-fenilbenzamida;
 4-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 4-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 15 4-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 4-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metiloxi)fenil)benzamida;
 4-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(4-(1-metiletil)fenil)benzamida;
 4-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 20 2-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-fenilbenzamida;
 2-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 2-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-2-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 25 2-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 2-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metiloxi)fenil)benzamida;
 2-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(4-(1-metiletil)fenil)benzamida;
 2-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 2-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-fenilbenzamida;
 30 2-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 2-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 2-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 35 2-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metiloxi)fenil)benzamida;
 2-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(4-(1-metiletil)fenil)benzamida;
 2-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-fenilbenzamida;

- 2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 5 2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metiloxi)fenil)benzamida;
- 2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(4-(1-metiletil)fenil)benzamida;
- 2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 10 N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 15 3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- N-(3-(1,1-dimetiletil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
- N-(5-(1,1-dimetilpropil)-2-hidroxifenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
- 3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)-N-(4-(1-metiletil)fenil)benzamida;
- 20 3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)-N-(2-(metiloxi)fenil)benzamida;
- 4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(2-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
- 25 N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
- N,4-dimetil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-((2-(1-pirrolidinil)etil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 30 N-metil-4-(2-((2-metil-5-((6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil)fenil)oxi)-3-piridinil)-2-pirimidinamina;
- N-metil-4-(2-((2-metil-5-((7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1(2H)quinolinil)carbonil)fenil)oxi)-3-piridinil)-2-pirimidinamina;
- 2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 35 2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-fenilbenzamida;
- 4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(2-(metiloxi)fenil)benzamida;
- 4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(4-(1-metiletil)fenil)benzamida;
- 40 N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
- 4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)benzamida;

- 4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(3-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 N-(3,5-bis((2,2,2-trifluoroetil)oxi)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
 4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(2-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(2-(1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 5 N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
 4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(2-(metiloxi)-5-(feniloxi)fenil)benzamida;
 4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(4-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)benzamida;
 N-(5-(1,1-dimetiletil)-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
 N-(2,5-bis(etiloxi)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
 10 4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(2-metil-5-(1-metiletil)fenil)benzamida;
 4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(3-((fenilmetil)oxi)fenil)benzamida;
 N-(1,1'-bifenil-3-il)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
 N-(3-(etiloxi)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
 4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(3-((1-metiletil)oxi)fenil)benzamida;
 15 4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(3-((trifluorometil)oxi)fenil)benzamida;
 4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(3-((1,1,2,2-tetrafluoroetil)oxi)fenil)benzamida;
 N-(3-(hexiloxi)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
 N-(3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
 20 N-(5-(1,1-dimetiletil)-3-isoxazolil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
 N-(1,3-difenil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
 N-metil-2-((2-metil-5-((6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)carbonil)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'amina;
 N-(ciclohexilmetil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
 N-((1R)-1-ciclohexiletil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
 25 N-((1S)-1-ciclohexiletil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
 4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-((3-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida;
 N-(3,3-dimetilbutil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
 N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
 N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
 30 N-(3,5-diclorofenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
 N-(2,3-diclorofenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
 N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 35 2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-((trifluorometil)oxi)fenil)benzamida;
 2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-((1-metiletil)oxi)fenil)benzamida;

- N-(2-((3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamidă;
- N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamidă;
- 5 N-(2-((3S)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamidă;
- 2-fluoro-5-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)-N-(3-((1-metiletil)oksi)fenil)benzamidă;
- N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)benzamidă;
- 10 N-(2-((3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamidă;
- N-(2-((3S)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamidă;
- 15 2-fluoro-5-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)-N-(2-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamidă;
- N-(2-(((3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamidă;
- N-(2-(((3S)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamidă;
- 20 2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(2-(metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamidă;
- N-(3-(etiloksi)fenil)-2-fluoro-5-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oksi)benzamidă;
- 2-metil-6-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)-4-piridincarboxamidă;
- 25 2-metil-6-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(3-(metiloksi)-5-(trifluorometil)fenil)-4-piridincarboxamidă;
- N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-4-metil-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamidă;
- N-(2-((3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-4-metil-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamidă;
- 30 2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(2-(metil(1-metil-4-piperidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamidă;
- 3-bromo-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamidă;
- 3-bromo-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(3-(metiloksi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamidă;
- 35 2-fluoro-4-metil-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(2-(metil(1-metil-4-piperidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamidă;
- 3-bromo-N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)benzamidă;
- 3-bromo-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(2-(metil((1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamidă;
- 40 3-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamidă;
- 3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamidă;
- 2-fluoro-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamidă;
- 2-fluoro-4-metil-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(2-(metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamidă;
- 45 3-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-N-(3-(metiloksi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamidă;

- 3-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-3-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 5 N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(1-metiletil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida;
- 2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metil((3R)-1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 10 2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- N-(2-(2-(dimetilamino)-1,1-dimetiletil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 15 2-fluoro-5-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(2-(metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(1,1-dimetiletil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- N-fenil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 20 N-(2-((3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
- N-(2-fluorofenil)-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- N-(3-fluoro-2-(metiloxi)fenil)-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-etinilfenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 25 N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(pentafluoroetil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
- 30 N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(1,1-dimetiletil)fenil)-2-fluoro-5-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
- N-(5-bromo-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- N-(3-cloro-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 35 N-(5-cloro-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- N-(5-ciclopropil-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 40 N-(5-cloro-2-(metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- N-(2-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 45 N-(3-((1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)carbonil)-5-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;

- 2-fluoro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 5 2-fluoro-N-(2-((2-imino-1,3-oxazolidin-3-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- N-(3-bromofenil)-2-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)acetamida;
- N-(3-fluorofenil)-2-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)acetamida;
- N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)acetamida;
- 10 3-(((4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)acetil)amino)benzamida;
- 2-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N-(5-metil-3-isoxazolil)acetamida;
- N-(3-isoxazolil)-2-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)acetamida;
- 2-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
- 2-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N-(3-piridinil)acetamida;
- 15 2-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N-(4-piridinil)acetamida;
- N-metil-3-(((4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)acetil)amino)benzamida;
- N-(4-clorofenil)-2-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)acetamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- N-(4-(1,1-dimetiletiletil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 20 N-(3-(1,1-dimetiletiletil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- N-(5-(1,1-dimetiletiletil)-3-isoxazolil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- N-(3-clorofenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 25 3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-((3-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida;
- N-(1H-indazol-5-il)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- N-(1H-indazol-6-il)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- N-(4-(1,1-dimetiletiletil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 30 N-(3-(1,1-dimetiletiletil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-((3-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida;
- N-(1H-indazol-5-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- 35 N-(1H-indazol-6-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- N-((1S)-1-ciclohexiletiletil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- N-(3-(dimetilamino)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
- N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;

- N-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-((2-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida;
 N-(3-(hidroximetil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(3,4-dimetilfenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 5 3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-((4-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida;
 N-(4-(aminocarbonil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(3-(1,1-dimetiletil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(1-naftalenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-fenil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 10 N-(3,3-dimetilbutil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(3-clorofenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(3-(dimetilamino)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-((1S)-1-ciclohexiletil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 15 4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-((2-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida;
 N-(3,5-diclorofenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(2-metil-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(3,5-dimetilfenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 20 N-(3-(1-metiletil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(4-(metiloxi)-3-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(3-(etiloxi)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 25 N-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(3-((1-metiletil)oxi)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(3-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 4-(2-((5-(((2R,6S)-2,6-dimetil-1-piperidinil)carbonil)-2-metilfenil)oxi)-3-piridinil)pirimidina;
 30 N-(3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(3-(1,1-dimetiletil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 4-metil-N-fenil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(3-(etiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 35 N-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(3-(4-morfolinilmetil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(3,4-dimetilfenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;

- 4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-((4-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida;
 N-(3-(aminocarbonil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 4-metil-N-(1-naftalenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 5 4-metil-N-(3-((1-metiletil)oxi)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 4-metil-N-(4-(4-morfolinil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(4-(dietilamino)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 4-metil-N-(4-(1-piperidinil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 10 4-metil-N-(4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(4-(acetil(metil)amino)fenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)benzamida;
 4-metil-N-(4-piridinil)-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 N-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 15 4-metil-N-(3-(piperidin-4-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)benzamida;
 4-(3-(4-metil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)benzamido)-5-(trifluorometil)fenoksi)piperidin-1-carboxilato de
 terc-butilo;
 4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 3-((5-cloro-3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida;
 20 4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)-3-((3-(4-quinolinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)-3-((2'-((3-(4-morfolinil)propil)amino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
 N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((3-(4-quinolinil)-2-piridinil)oxi)benzamida;
 3-((3-(6,7-bis(metiloxi)-4-quinazolinil)-2-piridinil)oxi)-4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida;
 N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((2'-((3-(4-morfolinil)propil)amino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
 25 3-((3-(6,7-bis(metiloxi)-4-quinazolinil)-2-piridinil)oxi)-N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metilbenzamida;
 3-((3-(5-fluoro-2-((2-(1-pirrolidinil)etil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-4-metil-N-(3-(1-
 metiletil)fenil)benzamida;
 4-metil-3-((2'-((3-(4-morfolinil)propil)amino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(2-(4-morfolinil)-5-
 (trifluorometil)fenil)benzamida;
 30 N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-3-((3-(5-fluoro-2-((2-(1-pirrolidinil)etil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-4-
 metilbenzamida;
 3-((3-(5-fluoro-2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida;
 N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-3-((3-(5-fluoro-2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-4-metilbenzamida;
 N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)benzamida;
 35 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida;
 2-fluoro-5-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(2-(1-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 4-metil-3-((2'-(metiloxi)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 3-((5-bromo-3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;

- N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea;
 N-fenil-N'-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)urea;
- 5 N-(2,5-dimetil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea;
 N-(2,5-dimetil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-fenilurea;
 N-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida;
 N-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzenosulfonamida;
- 10 N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(5-cloro-2-(metiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 2,3-dicloro-N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)benzenosulfonamida;
 N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida;
 N-(2-fluoro-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea;
- 15 N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea;
 N-fenil-N'-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 2,3-dicloro-N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzenosulfonamida;
 N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)urea;
 N-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 20 N-(3,5-dicloro-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea;
 N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)urea;
 N-(8-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-5-quinolinil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea;
 N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(8-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-5-quinolinil)urea;
 3,5-dicloro-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida;
- 25 3-cloro-2-fluoro-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-cloro-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida;
 3-(1,1-dimetiletil)-1-metil-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-((trifluorometil)oxi)benzamida;
 N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
- 30 N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N'-(8-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-5-quinolinil)urea;
 N-(8-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-5-quinolinil)-N'-(4-(trifluorometil)fenil)urea;
 N-(8-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-5-quinolinil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida;
 N-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-((trifluorometil)sulfanil)fenil)urea;
 N-(3-bromofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- 35 N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea;
 N-(5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;

- N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)benzamida;
- N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)urea;
- N-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea;
- N-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea;
- 5 N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N'-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-butil-N'-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- 5-(1,1-dimetiletil)-2-(metiloxi)-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida;
- 5-(1,1-dimetiletil)-N-(4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-(metiloxi)benzamida;
- N-(4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-((trifluorometil)oxi)benzamida;
- 10 N-(4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-((1,1,2,2-tetrafluoroetil)oxi)benzamida;
- N-(4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 2,3-dicloro-N-(4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)bencenosulfonamida;
- 2-cloro-N-(4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida;
- 3-(1,1-dimetiletil)-1-metil-N-(4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 15 N-(2-cloro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-((1,1,2,2-tetrafluoroetil)oxi)benzamida;
- 2-bromo-N-(4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-5-(metiloxi)benzamida;
- N-(2-cloro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 2-cloro-N-(2-cloro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida;
- 20 N-(2,4-dicloro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-((1,1,2,2-tetrafluoroetil)oxi)benzamida;
- 2-bromo-N-(2-cloro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-5-(metiloxi)benzamida;
- N-(2-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-((1,1,2,2-tetrafluoroetil)oxi)benzamida;
- 2-cloro-N-(2-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida;
- N-(4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)fenil)-3-((1,1,2,2-tetrafluoroetil)oxi)benzamida;
- 25 5-(1,1-dimetiletil)-N-(4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)fenil)-2-(metiloxi)benzamida;
- 2-cloro-N-(2,4-dicloro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida;
- 5-(1,1-dimetiletil)-N-(3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)fenil)-2-(metiloxi)benzamida;
- N-(3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)fenil)-3-((1,1,2,2-tetrafluoroetil)oxi)benzamida;
- 3,5-dicloro-N-(4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida;
- 30 5-(1,1-dimetiletil)-N-(3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(metiloxi)benzamida;
- N-(3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((1,1,2,2-tetrafluoroetil)oxi)benzamida;
- 3,5-dicloro-N-(3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 35 N-(3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 3-(1-metiletil)-N-(4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)fenil)benzamida;
- N-(3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(1-metiletil)benzamida;
- N-(2-cloro-5-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)fenil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida;

- N-(3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)fenil)-3-(1-metiletil)benzamida;
 3-(1-metiletil)-N-(4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida;
 N-(3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(1-metiletil)benzamida;
 5-(1,1-dimetiletil)-N-(3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-(metiloxi)benzamida;
 5 N-(3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-((1,1,2,2-tetrafluoroetil)oxi)benzamida;
 3,5-dicloro-N-(3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida;
 N-(3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(1-metiletil)benzamida;
 3-(dimetilamino)-N-(4-metil-3-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)fenil)benzamida;
 3-(dimetilamino)-N-(3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 10 N-(2-cloro-5-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)fenil)-3-(1-metiletil)benzamida;
 N-(2-cloro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(1-metiletil)benzamida;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-fenilurea;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-fenilacetamida;
 3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenilcarbamato de fenilo;
 15 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida;
 N-(3-clorofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(2-clorofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(4-clorofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-metilfenil)urea;
 20 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(metiloxi)fenil)urea;
 N-(3-cianofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-etil-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-ciclohexil-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-ciclopentil-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 25 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(fenilmetil)urea;
 N-(3-fluorofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)tiourea;
 N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(5-cloro-2-(metiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 30 N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(3,5-bis(metiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-feniltiourea;
 N-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)tiourea;
 N-(3-bromofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 35 N-(1,3-benzodioxol-5-il)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1H-indol-2-carboxamida;
 N-(2,5-diclorofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;

- N-(3,5-diclorofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(5-cloro-2-metilfenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 5 5-cloro-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1H-indol-2-carboxamida;
 N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(2-((2-(1-pirrolidinil)etil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
- 10 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(2-(metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(2-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 N-(3-(etiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- 15 N-(2,5-bis(1,1-dimetiletil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(5-(1,1-dimetiletil)-2-(metiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(5-cloro-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-metilfenil)metil)urea;
- 20 N-(5-bromo-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(2-((3-(dimetilamino)propil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- 25 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(1-metil-4-piperidinil)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 N-(5-cloro-2-(metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(5-metil-2-(metiloxi)fenil)urea;
 N-(2,5-dimetilfenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- 30 N-(3-etilfenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(3-cloro-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(5-cloro-2-(metiloxi)fenil)urea;
 N-(3-cloro-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 N-(3-cloro-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 N-(3-cloro-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea;
- 35 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-((4-metil-1-piperazinil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-((4-metil-1-piperazinil)carbonil)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
- 40 N-(3-cloro-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(5-(1,1-dimetiletil)-3-isoxazolil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(2-(4-morfolinil)-5-

- (trifluorometil)fenil)urea;
- N-(4-etil-2-piridinil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1(2H)-quinolincarboxamida;
- 5 N-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(2-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-etinilfenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- 10 N-(3-((1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)carbonil)-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(2-((3-(dimetilamino)propil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(2,3-dimetilfenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- 15 N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(3-cloro-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- 20 N-(5-cloro-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(5-cloro-2,4-bis(metiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(2,5-bis(metiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(5-ciclopropil-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- 25 N-(5-ciclopropil-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(5-cloro-2-(metiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-((3-(4-morfolinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- 30 N-(5-fluoro-2-metilfenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(2,4,5-triclorofenil)urea;
- N-(5-cloro-2-(metiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-((3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- 35 N-(3-metil-4-((3-(2-((3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea;
- N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-((trifluorometil)sulfanil)fenil)urea;
- N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-((trifluorometil)sulfanil)fenil)tiourea;
- N-(5-cloro-2-(metiloxi)fenil)-N'-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(3-clorofenil)-N'-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- 40 N-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea;
- N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(5-cloro-2,4-bis(metiloxi)fenil)-N'-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;

- N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
- N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(4-(trifluorometil)-2-piridinil)urea;
- N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(2-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
- 5 N-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(2-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
- N-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea;
- N-(3-fluorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-ciclopropil-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- 10 N-(5-cloro-2-(metiloxi)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(5-cloro-2,4-bis(metiloxi)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(3-bromofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(3-clorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- 15 N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(2-(metil((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
- N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(2-(metil((3R)-1-metil-3-pirrolidinil)amino)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
- 20 N-(5-cloro-2-(metiloxi)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)urea;
- N-(3-clorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)urea;
- N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)urea;
- N-(3-bromofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)urea;
- N-(3-fluorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)urea;
- 25 N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-fenilurea;
- N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)-N'-fenilurea;
- N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida;
- 3-bromo-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida;
- N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 30 N-(4-((3-(6,7-bis(metiloxi)-4-quinazolinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea;
- N-(5-cloro-2-(metiloxi)fenil)-N'-(4-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)fenil)urea;
- N-(2,4-bis(metiloxi)fenil)-N'-(4-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)fenil)urea;
- N-(2,5-bis(1,1-dimetiletil)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)urea;
- N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)urea;
- 35 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-tiofenocarboxamida;
- N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-furanocarboxamida;
- N-(2-fluorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(2-fluorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)urea;

- N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea;
 N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea;
 N-(4-((3-(5-fluoro-2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-fenilurea;
 N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-((trifluorometil)sulfanil)fenil)urea;
 5 N-(3-cianofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 3-(((4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)carbonil)amino)benzoato de etilo;
 4-(((4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)carbonil)amino)benzoato de etilo;
 N-(2-bromofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(2-etiloxi)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 10 N-(2-bromofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)urea;
 N-(2-etiloxi)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)urea;
 N-(4-((3-(5-fluoro-2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea;
 N-(4-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)fenil)-N'-fenilurea;
 2-cloro-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida;
 15 3-cloro-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida;
 4-cloro-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida;
 N-(2-clorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(4-clorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-1-naftalenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 20 3-cloro-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-tiofenocarboxamida;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;
 3-cloro-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;
 3-(1,1-dimetiletil)-1-metil-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 25 3-metil-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-tiofenocarboxamida;
 5-cloro-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-tiofenocarboxamida;
 5-metil-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-tiofenocarboxamida;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-quinolincarboxamida;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-piridincarboxamida;
 30 3-bromo-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida;
 N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(2-(trifluorometil)fenil)urea;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(3,4-difluorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-fenilurea;
 35 N-(4-clorofenil)-N'-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(2-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 3-bromo-N-(2-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida;

- N-(2-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-naftalenocarboxamida;
 N-(2-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-fenilurea;
 N-(4-clorofenil)-N'-(2-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 5 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-tiofenocarboxamida;
 N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(4-((trifluorometil)sulfanil)fenil)urea;
 N-(4-fluorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(3-fluoro-4-metilfenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(4-(1-metiletil)fenil)urea;
 10 3-(1,1-dimetiletil)-1-metil-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-(4-cianofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(4-bromofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(4-(feniloxi)fenil)urea;
 N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3,4,5-tris(metiloxi)fenil)urea;
 15 N-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-oxo-2-fenilacetamida;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxamida;
 6-hidroxi-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-piridincarboxamida;
 20 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-piridincarboxamida;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-naftalenocarboxamida;
 2-metil-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-6-quinolincarboxamida;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1H-indol-5-carboxamida;
 25 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1H-indol-6-carboxamida;
 N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(4-(dimetilamino)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(1H-pirrol-1-il)benzamida;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(feniloxi)benzamida;
 30 N-(3-cloro-4-(metiloxi)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(3,5-diclorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(feniloxi)benzamida;
 N-(4-clorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)urea;
 35 N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)-N'-(4-(1-metiletil)fenil)urea;
 N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(1H-pirrol-1-il)benzamida;
 1-metil-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1H-indol-2-carboxamida;

- 1-etil-3-metil-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-benzotiofeno-3-carboxamida;
 4-ciclohexil-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida;
 N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-feniltiourea;
 5 N-(3-etilfenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(3-cloro-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(3-fluoro-4-metilfenil)urea;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-oxo-2-fenilacetamida;
 N-(4-(1,1-dimetiletiletil)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(4-(etiloxi)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 10 N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(2,4,5-triclorofenil)urea;
 N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-(feniloxi)benzamida;
 2-((3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-2-oxo-1-feniletilcarbamato de 1,1-dimetiletileto;
 15 N-(3-fluoro-4-(metiloxi)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(3-fluoro-4-(metiloxi)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 4-cloro-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)oxi)benzamida;
 N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(fenilmetil)oxi)benzamida;
 20 2-ciclohexil-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)acetamida;
 N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)hexanamida;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(3-tienil)benzamida;
 N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(5-metil-1H-pirazol-3-il)urea;
 N-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 25 N-(4-bromo-3-fluorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(4-bromo-3-fluorofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(3-fluoro-4-((3-(4-metil-1-piperazinil)propil)oxi)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(1-pirrolidinil)benzamida;
 30 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(2-tienil)benzamida;
 N-(2-(dietilamino)etil)-2-fluoro-4-(((4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)carbonil)amino)benzamida;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(fenilmetil)-2-morfolinocarboxamida;
 3-fluoro-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida;
 35 4-fluoro-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 N-(4-clorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfinil)fenil)urea;
 N-(1,1'-bifenil-4-il)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
 N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-N'-(4-((1-metil-4-piperidinil)oxi)fenil)urea;

- N-(4-(2-(3,4-dimetil-1-piperazinil)etil)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea;
 N-(3-fluoro-4-((3-(1H-imidazol-1-il)propil)oksi)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea;
 N-(3-etil-4-metilfenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea;
 5 N-(3-etil-4-metilfenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea;
 N-(3-fluoro-4-metilfenil)-N'-(2-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea;
 N-(4-bromofenil)-N'-(2-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea;
 N-(3-fluoro-4-(metiloksi)fenil)-N'-(2-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea;
 N-(4-bromo-3-fluorofenil)-N'-(2-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea;
 10 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea;
 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea;
 3-((3S)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)benzamida;
 N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-1-naftalenil)-N'-fenilurea;
 15 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-4-(4-metil-1-piperazinil)benzamida;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-1H-indol-7-carboxamida;
 N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea;
 N-(9H-fluoren-2-il)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea;
 N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea;
 20 N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(4-(trifluorometil)fenil)urea;
 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(4-(trifluorometil)fenil)urea;
 N-(3-fluoro-4-metilfenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea;
 N-(3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-3-((trifluorometil)oksi)benzamida;
 4-cloro-N-(3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-3-((trifluorometil)oksi)benzamida;
 25 N-(3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 4-((fenilmetil)oksi)-N-(3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)benzamida;
 2-ciclohexil-N-(3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)acetamida;
 N-(3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)hexanamida;
 4-(dimetilamino)-N-(3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)benzamida;
 30 3-(1,1-dimetiletil)-1-metil-N-(3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 4,4-dimetil-N-(3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)pentanamida;
 4,4-dimetil-N-(4-metil-3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)pentanamida;
 4-((4-metil-1-piperazinil)metil)-N-(3-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)benzamida;
 N-(9H-fluoren-2-il)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea;
 35 N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea;
 N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea;

- N-(3-(1,1-dimetiletil)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea;
- N-(3-(1,1-dimetiletil)fenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea;
- N-(3-(1,1-dimetiletil)fenil)-N'-(2-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea;
- N-(3-(1,1-dimetiletil)fenil)-N'-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea;
- 5 N-(1,1-dimetiletil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea;
- N-(3-fluoro-4-metilfenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-1-naftalenil)urea;
- N-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-1-naftalenil)urea;
- N-(4-((3-(2-(fenilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- N-(3-metil-4-((3-(2-((4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)acetamida;
- 10 N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(4-metilfenil)urea;
- N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(4-metilfenil)urea;
- N-(2-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(4-metilfenil)urea;
- N-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(4-metilfenil)urea;
- 15 N-(4-((3-(2-((4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)sulfanil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(fenilmetil)urea;
- N-(2-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(fenilmetil)urea;
- N-(2,3-dimetil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(fenilmetil)urea;
- N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-1-naftalenil)-N'-(fenilmetil)urea;
- 20 N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(3-metilfenil)metil)urea;
- N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(2-metilfenil)metil)urea;
- N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(2-metilfenil)metil)urea;
- N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(4-metilfenil)metil)urea;
- N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-N'-(4-metilfenil)metil)urea;
- 25 N-(4-clorofenil)-N'-(4-((3-(2-((3-(4-morfolinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea;
- 1-(1-acetilindolin-6-il)-3-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloksi)fenil)urea;
- 1-(4-terc-butilfenil)-3-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloksi)fenil)urea;
- 1-(4-isopropilfenil)-3-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloksi)fenil)urea;
- 1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloksi)naftalen-1-il)urea;
- 30 1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(4-(3-(2-(3-morfolinopropilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloksi)fenil)urea;
- 1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-(4-(3-(2-(3-morfolinopropilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloksi)fenil)urea;
- 1-(3-metil-4-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloksi)fenil)-3-fenilurea;
- 1-(3-metil-4-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloksi)fenil)-3-(4-metilbencil)urea;
- 35 N-(3-metil-4-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloksi)fenil)-3-(tiofen-2-il)benzamida;
- N-(1,1-dimetiletil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-((4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)urea;
- N-etil-N'-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)-1-naftalenil)urea;

- N-(3-metil-4-((3-(2-((4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)ciclopropanocarboxamida;
- N-(4-clorofenil)-N'-(3-metil-4-((3-(2-((4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- 5 1-terc-butil-3-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)naftalen-1-il)urea;
- 1-(4-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-fenilurea;
- 3-formil-N-(3-metil-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)benzamida;
- N-(3-fluoro-4-metilfenil)-N'-(4-((3-(4-quinolinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- N-(4-clorofenil)-N'-(4-((3-(4-quinolinil)-2-piridinil)oxi)fenil)urea;
- 10 1-(4-(3-(6,7-dimetoxiquinolin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(3-fluoro-4-metilfenil)urea;
- 1-(4-clorofenil)-3-(4-(3-(6,7-dimetoxiquinolin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)urea;
- 1-(4-(3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-terc-butilurea;
- 1-(4-(3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(3-fluoro-4-metilfenil)urea;
- 1-(4-(3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-fenilurea;
- 15 1-(4-(3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(4-clorofenil)urea;
- N-(4-(3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)benzamida;
- N-(4-(3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 1-(3-metil-4-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea;
- 20 1-(3-metil-4-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(tiazol-2-il)urea;
- 1-etil-3-(3-metil-4-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)urea;
- 4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenilcarbamoilcarbamato de etilo;
- 1-(4-clorofenil)-3-(4-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamido)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)urea;
- 1-(4-metoxifenil)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida;
- 25 1-(2-fluorofenil)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida;
- N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-2-(fenilamino)benzamida;
- 1-(4-clorofenil)-3-(3-fluoro-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)urea;
- 1-(3-fluoro-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-fenilurea;
- N-(3-fluoro-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 30 1-(3-metoxi-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-fenilurea;
- 1-(4-clorofenil)-3-(3-metoxi-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)urea;
- N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-5-fenilisoxazol-4-carboxamida;
- N-(3-metoxi-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-2-(5-oxo-1-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-il)acetamida;
- 35 1-terc-butil-3-(3-metoxi-4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)urea;
- 1-benzoil-3-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)tiourea;
- N-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- N-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)benzamida;

- N-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea;
- N-(3-metil-4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)fenil)-N'-fenilurea;
- N-(4-((3-(2-((2-(dietilamino)etil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- N-(4-((5-cloro-3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 5 N-(3-metil-4-((3-(2-((1-metil-4-piperidinil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- N-(3-metil-4-((3-(2-((3-(4-morfolinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- N-(3-metil-4-((3-(2-(fenilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- N-(3-metil-4-((3-(2-((3-(4-metil-1-piperazinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 10 N-(4-((3-(2-((2-(dimetilamino)etil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- N-(4-((3-(2-((4-(dimetilamino)butil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- N-(4-((3-(2-((3-(dimetilamino)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 15 N-(4-(3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piridin-2-ilossi)-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- N-(3-metil-4-(3-(2-(3-(pirrolidin-1-il)propilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-ilossi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- N-(3-metil-4-(3-(2-(3-(piperidin-1-il)propilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-ilossi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 4-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-ilossi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 3-metil-4-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-ilossi)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 20 3-amino-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)fenil)benzamida;
- 2-amino-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)fenil)benzamida;
- N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-ilossi)fenil)piperidin-4-carboxamida;
- 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-5-(4-morfolinil)-2-piridinil)ossi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida;
- 25 4-metil-3-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-5-(4-metil-1-piperazinil)-2-piridinil)ossi)-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida;
- 3-((5-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)-4-metil-N-(3-(1-metiletil)fenil)benzamida;
- 30 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-5-(4-metil-1-piperazinil)-2-piridinil)ossi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 2-(bencilamino)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-ilossi)fenil)nicotinamida;
- 2-(ciclopropilamino)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-ilossi)fenil)nicotinamida;
- 2-(ciclopropilmetilamino)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-ilossi)fenil)nicotinamida;
- 2-(2-fluorofenilamino)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-ilossi)fenil)nicotinamida;
- 35 2-(3-fluorofenilamino)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-ilossi)fenil)nicotinamida;
- 2-(4-fluorofenilamino)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-ilossi)fenil)nicotinamida;
- N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)fenil)-4-(4-metil-1-piperazinil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 40 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)fenil)-4-((2-(4-morfolinil)etil)amino)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 4-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)ossi)fenil)-3-

- (trifluorometil)benzamida;
- N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-((1-metil-4-piperidinil)amino)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 5 N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-((3-(1-pirrolidinil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 4-(dimetilamino)-N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- N-(2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida;
- N-(2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-clorobenzamida;
- 10 N-(2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-clorobenzamida;
- N-(2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-metoxibenzamida;
- 4-terc-butil-N-(2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)benzamida;
- N-(2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-metoxibenzamida;
- N-(2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-fluorobenzamida;
- 15 N-(2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-3-metilbenzamida;
- N-(2,4-dimetil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-metilbenzamida;
- N-(2-cloro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)benzamida;
- 20 N-(2-cloro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-((3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)benzamida;
- N-(2-cloro-5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-((3S)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)benzamida;
- N-(2-cloro-5-((2'-(metilamino)-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)fenil)-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-(trifluorometil)benzamida
- 25 y combinaciones de los mismos.
17. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 6, 8, 10, 13 ó 14.
18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 6, 8, 10, 13, 14 o composición farmacéutica según la reivindicación 17 para su uso en el tratamiento de cáncer en un sujeto.
- 30 19. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 6, 8, 10, 13, 14 o composición farmacéutica según la reivindicación 17 para su uso en el tratamiento de angiogénesis en un sujeto.
20. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 6, 8, 10, 13, 14 o composición farmacéutica según la reivindicación 17 para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo en un sujeto.
- 35 21. Compuesto o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 20, en el que el trastorno se selecciona del grupo que consiste en infarto de miocardio, arteriopatía coronaria, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular, neovascularización ocular, retinopatía, degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma, arteriosclerosis, artritis reumatoide por enfermedad inflamatoria, asma, aterosclerosis tras trasplante o arterial, endometriosis, leucemia y combinaciones de los mismos.
- 40