

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 607**

51 Int. Cl.:

C07D 213/74 (2006.01)

C07D 241/20 (2006.01)

C07D 241/24 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2006 E 06737632 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 1863766**

54 Título: **Ciertas amidas sustituidas, método de obtención, y método de su uso**

30 Prioridad:

10.03.2005 US 660746 P

03.05.2005 US 677763 P

17.05.2005 US 682111 P

06.10.2005 US 724860 P

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

20.08.2015

73 Titular/es:

GILEAD CONNECTICUT, INC. (100.0%)

333 Lakeside Drive

Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

BRITTELLI, DAVID R.;

CURRIE, KEVIN S.;

DARROW, JAMES W.;

KROPF, JEFFREY E.;

LEE, SEUNG H.;

GALLION, STEVEN L.;

MITCHELL, SCOTT A.;

PIPPIN, DOUGLAS A. I.;

BLOMGREN, PETER A. y

STAFFORD, DOUGLAS GREGORY

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 543 607 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

Ciertas amidas sustituidas, método de obtención, y método de su uso

En la presente memoria se proporcionan ciertas amidas sustituidas y compuestos relacionados, composiciones que comprenden tales compuestos, y métodos de su uso.

5 Las proteína cinasas, la familia más grande de enzimas humanas, comprenden más de 500 proteínas. La tirosina cinasa de Bruton (Btk) es un miembro de la familia Tec de tirosina cinasas, y es un regulador del desarrollo de células B temprano así como de la activación, señalización y supervivencia de las células B maduras.

10 La señalización de células B a través del receptor de células B (BCR) puede conducir a una amplia gama de resultados biológicos, que a su vez dependen de la etapa de desarrollo de la célula B. La magnitud y duración de las señales del BCR deben regularse de manera precisa. La señalización mediada por BCR aberrante puede provocar la activación de células B desregulada y/o la formación de autoanticuerpos patógenos que conducen a múltiples enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. La mutación de la Btk en seres humanos da como resultado agammaglobulinemia ligada a X (XLA). Esta enfermedad está asociada con la maduración alterada de células B, la disminución de la producción de inmunoglobulinas, respuestas inmunitarias independientes de linfocitos T
15 comprometidos y la atenuación marcada de la señal de calcio sostenida tras la estimulación de BCR.

20 Se han establecido pruebas del papel de la Btk en trastornos alérgicos y/o enfermedad autoinmunitaria y/o enfermedad inflamatoria en modelos de ratón deficientes en Btk. Por ejemplo, en modelos preclínicos murinos estándar de lupus eritematoso sistémico (LES), se ha mostrado que la deficiencia en Btk da como resultado una mejora notable de la evolución de la enfermedad. Además, los ratones deficientes en Btk también pueden ser resistentes al desarrollo de artritis inducida por colágeno, y pueden ser menos susceptibles a la artritis inducida por Staphylococcus.

25 Una gran cantidad de pruebas confirma el papel de las células B y el sistema inmunitario humoral en la patogénesis de enfermedades inflamatorias y/o autoinmunitarias. Las sustancias terapéuticas basadas en proteínas (tal como Rituxan) desarrolladas para reducir las células B, representan un enfoque para el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias y/o autoinmunitarias. Debido al papel de la Btk en la activación de células B, los inhibidores de la Btk pueden ser útiles como inhibidores de la actividad patógena mediada por células B (tal como la producción de autoanticuerpos).

30 La Btk también se expresa en mastocitos y monocitos, y se ha mostrado que es importante para la función de estas células. Por ejemplo, la deficiencia en Btk en ratones está asociada con activación de mastocitos mediada por IgE alterada (disminución notable de la liberación de TNF-alfa y otras citocinas inflamatorias), y la deficiencia en Btk en seres humanos está asociada con una producción de TNF-alfa muy reducida mediante monocitos activados.

35 Por tanto, la inhibición de la actividad de Btk puede ser útil para el tratamiento de trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias tales como: LES, artritis reumatoide, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), miastenia grave, rinitis alérgica y asma. Además, se ha dado a conocer que Btk desempeña un papel en apoptosis; por tanto, la inhibición de la actividad de Btk puede ser útil para el cáncer, así como el tratamiento de la leucemia y el linfoma de células B.

El documento WO2005/014599 se refiere a IMIDAZO[1.2-A]PIRAZIN-8-ILAMINAS y MÉTODO DE INHIBICIÓN DE TIROSINA CINASA DE BRUTON MEDIANTE TALES COMPUESTOS

40 El documento WO2005/005429 se refiere a CIERTAS IMIDAZO[1.2-A]PIRAZIN-8-ILAMINAS SUSTITUIDAS HETEROCÍCLICAS Y MÉTODOS DE INHIBICIÓN DE TIROSINA CINASA DE BRUTON MEDIANTE TALES COMPUESTOS

El documento WO00/43373 se refiere a INHIBIDORES DE CINASAS

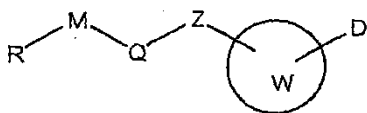
El documento WO01/25220 se refiere a INHIBIDORES DE TRIAZINA CINASAS

El documento WO01/60816 se refiere a INHIBIDORES DE CINASAS

45 El documento WO2004/000318 se refiere a CIERTOS MONOCICLOS SUSTITUIDOS CON AMINO COMO MODULADORES DE CINASAS

La presente invención se define mediante el conjunto anejo de reivindicaciones.

La materia objeto de la invención es una entidad química escogida de compuestos de Fórmula 2:



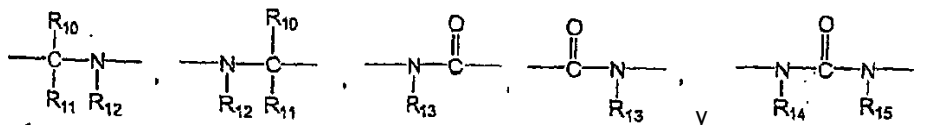
(Fórmula 2)

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no colivalentes, profármacos seleccionados de derivados de acetato, formato y benzoato de grupos alcohol o amina, y mezclas de los mismos, en los que

5 R se escoge de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

M se escoge de un enlace covalente,

Q se escoge de



en los que

10 R₁₀ y R₁₁ se escogen independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, y haloalquilo de C₁-C₆; y

R₁₂, R₁₃, R₁₄, y R₁₅ se escogen cada uno independientemente de

hidrógeno,

alquilo de C₁-C₆,

haloalquilo de C₁-C₆,

15 fenilo,

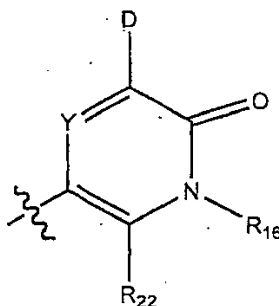
fenilo sustituido escogido de fenilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de hidroxilo, nitro, ciano, amino, halo, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, (alquil C₁-C₆-oxi)alcoxi de C₁-C₆, perfluoroalquilo de C₁-C₆, perfluoroalcoxi de C₁-C₆, mono-(alquil C₁-C₆)amino, di(alquil C₁-C₆)amino, y amino(alquilo de C₁-C₆), heteroarilo, y

20 heteroarilo sustituido escogido de heteroarilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de hidroxilo, nitro, ciano, amino, halo, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, (alquil C₁-C₆-oxi)alcoxi de C₁-C₆, perfluoroalquilo de C₁-C₆, perfluoroalcoxi de C₁-C₆, mono-(alquil C₁-C₆)amino, di(alquil C₁-C₆)amino, y amino(alquilo de C₁-C₆), y

25 Z se escoge de meta-fenileno y meta-fenileno sustituido con un grupo escogido de alquilo opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos, alcoxi opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos, halo, e hidroxilo; y



es



en el que Y se selecciona de N y CR₂₁; y

R₁₆, R₂₁, y R₂₂ se escogen independientemente de hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos;

y

5 D es -NHR₉, en el que R₉ se selecciona de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

Se proporciona una composición farmacéutica, que comprende al menos una entidad química descrita en la presente memoria, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable escogido de portadores, adyuvantes y excipientes.

10 También se proporciona una composición farmacéutica envasada, que comprende una composición farmacéutica descrita en la presente memoria; e instrucciones para utilizar la composición para tratar un paciente que padece una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Btk.

También se proporciona un método de tratamiento de un paciente que presenta una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Btk, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos una entidad química descrita en la presente memoria.

15 También se proporciona un método de tratamiento de un paciente que presenta una enfermedad escogida de cáncer, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, reacciones inflamatorias agudas y trastornos alérgicos, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos una entidad química descrita en la presente memoria.

20 También se proporciona un método para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, que comprende administrar a un paciente que se somete a quimioterapia con un agente quimioterapéutico una cantidad de al menos una entidad química descrita en la presente memoria, suficiente para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas al agente quimioterapéutico.

25 También se proporciona un método para reducir el error de medicación y aumentar el cumplimiento terapéutico de un paciente que está tratándose para una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Btk, comprendiendo el método proporcionar una preparación farmacéutica envasada descrita en la presente memoria en la que las instrucciones incluyen adicionalmente información de contraindicaciones y reacciones adversas relativa a la composición farmacéutica envasada.

30 También se proporciona un método para inhibir hidrólisis de ATP, comprendiendo el método poner en contacto células que expresan Btk con al menos una entidad química descrita en la presente memoria en una cantidad suficiente para reducir de manera detectable el nivel de hidrólisis de ATP *in vitro*.

También se proporciona un método para determinar la presencia de Btk en una muestra, que comprende poner en contacto la muestra con al menos una entidad química descrita en la presente memoria en condiciones que permiten la detección de actividad de Btk, detectar un nivel de actividad de Btk en la muestra, y a partir de esto determinar la presencia o ausencia de la Btk en la muestra.

35 También se proporciona un método para inhibir la actividad de células B que comprende poner en contacto células que expresan Btk con al menos una entidad química descrita en la presente memoria en una cantidad suficiente para disminuir de forma detectable la actividad de células B *in vitro*.

40 Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, se pretende en general que las siguientes palabras y frases presenten los significados expuestos a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se utilicen indique lo contrario. Las siguientes abreviaturas y términos presentan los significados indicados de principio a fin:

Tal como se utiliza en la presente memoria, cuando aparece cualquier variable más de una vez en una fórmula química, su definición en cada aparición es independiente de su definición en todas las demás apariciones. Según el significado habitual de “un/una” y “el/la” en patentes, la referencia, por ejemplo, a “una” cinasa o “la” cinasa incluye una o más cinasas.

45 Un guión (“-”) que no está entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ se une a través del átomo de carbono.

50 Mediante “opcional” u “opcionalmente” se hace referencia a que el acontecimiento o circunstancia descritos posteriormente pueden producirse o no, y que la descripción incluye casos en los que se produce el acontecimiento o circunstancia y casos en los que no. Por ejemplo, “alquilo opcionalmente sustituido” comprende tanto “alquilo” como “alquilo sustituido” tal como se define a continuación. Los expertos en la técnica apreciarán, con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, que tales grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o ningún patrón de sustitución que sea estéricamente poco práctico, sintéticamente no viable y/o inherentemente inestable.

“Alquilo” engloba una cadena lineal y cadena ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono, habitualmente de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo 1 a 8 átomos de carbono, tal como 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo de C₁-C₆ comprende alquilo de cadena tanto lineal como ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo y similares. Alquilenos es otro subconjunto de alquilo, que se refiere a los mismos restos que alquilo, pero que tiene dos puntos de unión. Los grupos alquilenos tendrán habitualmente de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo 2 a 8 átomos de carbono, tal como 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, alquilenos de C₀ indica un enlace covalente y alquilenos de C₁ es un grupo metileno. Cuando se nombra un resto alquilo que presenta un número específico de carbonos, se pretende englobar todos los isómeros geométricos que tienen ese número de carbonos; de este modo, por ejemplo, “butilo” pretende incluir n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo; “propilo” incluye n-propilo e isopropilo. “Alquilo inferior” se refiere a grupos alquilo que presentan de uno a cuatro carbonos.

“Cicloalquilo” indica un grupo anular hidrocarbonado saturado, que tiene el número especificado de átomos de carbono, habitualmente de 3 a 7 átomos de carbono anulares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, así como grupos anulares saturados en forma puentes y de jaula tales como norbornano.

Mediante “alcoxi” se quiere decir un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, 2-pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi y similares. Los grupos alcoxi tendrán habitualmente de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través del puente de oxígeno. “Alcoxi inferior” se refiere a grupos alcoxi que tienen uno a cuatro carbonos.

“Mono- y di-alquilcarboxamida” engloba un grupo de fórmula $-(C=O)NR_aR_b$ en la que R_a y R_b se seleccionan independientemente de hidrógeno y grupos alquilo del número indicado de átomos de carbono, con la condición de que R_a y R_b sean ambos hidrógeno.

Mediante “alquiltio” se hace referencia a un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre.

“Acilo” se refiere a los grupos (alquil)-C(O)-; (cicloalquil)-C(O)-; (aril)-C(O)-; (heteroaril)-C(O)-; y (heterocicloalquil)-C(O)-, en los que el grupo se une a la estructura parental a través de la funcionalidad carbonilo, y en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo son como se describen en la presente memoria. Los grupos acilo tienen el número indicado de átomos de carbono, estando el carbono del grupo ceto incluido en los átomos de carbono numerados. Por ejemplo, un grupo acilo de C₂ es un grupo acetilo que presenta la fórmula CH₃(C=O)-.

Por “alcoxicarbonilo” se entiende un grupo éster de fórmula (alcoxi)(C=O)- unido a través del carbono carbonílico, en el que el grupo alcoxi tiene el número indicado de átomos de carbono. Por tanto, un grupo alcoxicarbonilo de C₁-C₆ es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono unido a través de su oxígeno a un ligador carbonílico.

Por “amino” se entiende el grupo -NH₂.

“Mono- y di-(alquil)amino” engloba grupos alquilamino secundario o terciario, en los que los grupos alquilo son como se definen anteriormente y tienen el número indicado de átomos de carbono. El punto de unión del grupo alquilamino está en el nitrógeno. Ejemplos de grupos mono- y di-alquilamino incluyen etilamino, dimetilamino, y metil-propil-amino.

“Mono- y di-(alquil)aminoalquilo” engloba mono- y di-(alquil)amino como se define anteriormente, enlazado a un grupo alquilo.

Mediante “amino(alquil)” se entiende un grupo amino enlazado a un grupo alquilo que tiene el número indicado de carbonos. Similarmente, “hidroxialquilo” es un grupo hidroxilo enlazado a un grupo alquilo.

El término “aminocarbonilo” se refiere al grupo $-\text{CONR}^b\text{R}^c$, en el que

R^b se escoge de H, alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se selecciona de hidrógeno y alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que incluye opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N, y S en el anillo heterocicloalquilo;

en el que cada grupo sustituido está independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de C₁-C₄, arilo, heteroarilo, aril-alquilo de C₁-C₄-, heteroaril-alquilo de C₁-C₄-, haloalquilo de C₁-C₄-, -O-alquilo de C₁-C₄-, -O-alquil C₁-C₄-fenilo, -alquil C₁-C₄-OH, -O-haloalquilo de C₁-C₄-, halo, -OH, -

NH₂, -alquil C₁-C₄-NH₂, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo de C₁-C₄), -NH(alquilo de C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄-fenilo), -NH(alquil C₁-C₄-fenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para heteroarilo), -CO₂H, -C(O)O-alquilo de C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo de C₁-C₄), -CONH(alquilo de C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo de C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(alquilo de C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo de C₁-C₄, -C(O)C₁-C₄ fenilo, -C(O)haloalquilo de C₁-C₄, -OC(O)alquilo de C₁-C₄, -SO₂(alquilo de C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo de C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo de C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo de C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo), y -NHSO₂(haloalquilo de C₁-C₄).

“Ariolo” comprende:

anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo benceno;

10 sistemas anulares bicíclicos en el que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo naftaleno, indano y tetralina; y

sistemas anulares tricíclicos en el que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo fluoreno.

Por ejemplo, ariolo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros condensados con un anillo heterocicloalquílico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o más heteroátomos escogidos de N, O y S. Para tales sistemas anulares bicíclicos condensados en los que solamente uno de los anillos es un anillo aromático carbocíclico, el punto de unión puede estar en el anillo aromático carbocíclico o el anillo heterocicloalquílico. Los radicales bivalentes formados a partir de los derivados de benceno sustituido y que tienen las valencias libres en los átomos anulares se denominan radicales de fenileno sustituido. Los radicales bivalentes derivados de radicales hidrocarbonados policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en “-ilo” mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran añadiendo “-ideno” al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Ariolo, sin embargo, no engloba ni solapa de ninguna manera con heteroarilo, definido separadamente más abajo. Por tanto, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos se condensa con un anillo aromático heterocicloalquílico, el sistema anular resultante es heteroarilo, no ariolo, tal como se define en la presente memoria.

25 El término “ariloxi” se refiere al grupo -O-ariolo.

El término “halo” incluye fluoro, cloro, bromo y yodo, y el término “halógeno” incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

“Haloalquilo” indica alquilo tal como se definió anteriormente que presenta el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más átomos de halógeno, hasta el número máximo permisible de átomos de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, de manera no limitativa, trifluorometilo, difluorometilo, 2-fluoroetilo y pentafluoroetilo.

“Heteroarilo” engloba:

anillos monocíclicos aromáticos de 5 a 7 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en ciertas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos escogidos de N, O y S, siendo los átomos anulares restantes carbono; y

35 anillos heterocicloalquílicos bicíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en ciertas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos escogidos de N, O y S, siendo los átomos anulares restantes carbono, y en los que al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático.

Por ejemplo, heteroarilo incluye un anillo aromático heterocicloalquílico de 5 a 7 miembros condensado con un anillo cicloalquílico de 5 a 7 miembros. Para tales sistemas anulares heteroarílicos bicíclicos condensados en los que solamente uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede estar en el anillo heteroaromático o en el anillo cicloalquílico. Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarílico supera 1, esos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En ciertas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es superior a 2. En ciertas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es superior a 1. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen de manera no limitativa (tal como se numera a partir de la posición de enlazamiento asignada con prioridad 1), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-pirazinilo, 3,4-pirazinilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 2,3-pirazolinilo, 2,4-imidazolinilo, isoxazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tiadiazolinilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzoimidazolinilo, indolinilo, piridizínilo, triazolilo, quinolinilo, pirazolilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina. Los radicales bivalentes derivados de radicales heteroarílicos univalentes cuyos nombres terminan en “-ilo” por eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se nombran añadiendo “-ideno” al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. Heteroarilo no engloba ni solapa con ariolo tal como se definió anteriormente.

Heteroarilo sustituido también incluye sistemas anulares sustituidos con uno o más sustituyentes de óxido (-O-), tales como N-óxidos de piridinilo.

En el término "heteroarilalquilo," heteroarilo y alquilo son como se definen en la presente memoria, y el punto de unión está en el grupo alquilo. Este término engloba de manera no limitativa piridilmetilo, tiofenilmetilo y (pirrolil)1-etilo.

5 Por "heterocicloalquilo" se entiende un anillo alifático individual, habitualmente con 3 a 7 átomos anulares, que contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo (tal como se numera a partir de la posición de enlazamiento asignada con prioridad 1), 2-pirrolinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo y 2,5-piperazinilo. También se contemplan grupos morfolinilo, incluyendo 2-morfolinilo y 10 3-morfolinilo (numerados asignándole al oxígeno prioridad 1). Heterocicloalquilo sustituido también incluye sistemas anulares sustituidos con uno o más restos oxo, tales como N-óxido de piperidinilo, N-óxido de morfolinilo, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

"Carbamimidoilo" se refiere al grupo $-C(=NH)-NH_2$.

15 "Carbamimidoilo sustituido" se refiere al grupo $-C(=NR^e)-NR^fR^g$ en el que R^e , R^f y R^g se escogen independientemente de: hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, con la condición de que al menos uno de R^e , R^f y R^g no sea hidrógeno y en el que alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo sustituidos se refieran respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo en los que uno o más átomos de hidrógeno (tal como hasta 5, por ejemplo hasta 3) se sustituyen con un sustituyente escogido independientemente de:

20 $-R^a$, $-OR^b$, $-O(\text{alquil } C_1-C_2)O-$ (por ejemplo, metilendioxi-), $-SR^b$, guanidina, guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de guanidina están reemplazados por un grupo alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halo, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$, y $-NR^cSO_2R^a$,

25 en los que R^a se escoge de alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se escoge de H, alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se escoge independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido; o

30 R^b y R^c , y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

en el que cada grupo opcionalmente sustituido está no sustituido o independientemente sustituido con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de C_1-C_4 , arilo, heteroarilo, arilalquilo de C_1-C_4 , heteroarilalquilo de C_1-C_4 , haloalquilo de C_1-C_4 , $-O$ -alquilo de C_1-C_4 , $-O$ -alquil C_1-C_4 -fenilo, $-alquil$ C_1-C_4 -OH, $-O$ -halo-alquilo de C_1-C_4 , halo, $-OH$, $-NH_2$, $-alquil$ C_1-C_4 - NH_2 , $-N(\text{alquil } C_1-C_4)(\text{alquilo de } C_1-C_4)$, $-NH(\text{alquilo de } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquil } C_1-C_4)(\text{alquil } C_1-C_4\text{-fenilo})$, $-NH(\text{alquil } C_1-C_4\text{-fenilo})$, ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo), $-CO_2H$, $-C(O)O$ -alquilo de C_1-C_4 , $-CON(\text{alquil } C_1-C_4)(\text{alquilo de } C_1-C_4)$, $-CONH(\text{alquilo de } C_1-C_4)$, $-CONH_2$, $-NHC(O)(\text{alquilo de } C_1-C_4)$, $-NHC(O)(\text{fenilo})$, $-N(\text{alquil } C_1-C_4)C(O)(\text{alquilo de } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquil } C_1-C_4)C(O)(\text{fenilo})$, $-C(O)$ -alquilo de C_1-C_4 , $-C(O)C_1-C_4$ fenilo, $-C(O)$ -haloalquilo de C_1-C_4 , $-OC(O)$ -alquilo de C_1-C_4 , $-SO_2(\text{alquilo de } C_1-C_4)$, $-SO_2(\text{fenilo})$, $-SO_2(\text{haloalquilo de } C_1-C_4)$, $-SO_2NH$, $-SO_2NH(\text{alquilo de } C_1-C_4)$, $-SO_2NH(\text{fenilo})$, $-NHSO_2(\text{alquilo de } C_1-C_4)$, $-NHSO_2(\text{fenilo})$, y $-NHSO_2(\text{haloalquilo de } C_1-C_4)$.

45 Tal como se utiliza en la presente memoria, "modulación" se refiere a un cambio en la actividad de cinasa como una respuesta directa o indirecta a la presencia de compuestos de Fórmula 1, con relación a la actividad de la cinasa en ausencia del compuesto. El cambio puede ser un aumento en la actividad o una disminución en la actividad, y puede deberse a la interacción directa del compuesto con la cinasa, o deberse a la interacción del compuesto con uno o más de otros factores que a su vez afecta a la actividad de cinasa. Por ejemplo, la presencia del compuesto puede, por ejemplo, aumentar o disminuir la actividad de cinasa uniéndose directamente a la cinasa, provocando (directa o indirectamente) otro factor para aumentar o disminuir la actividad cinasa, o aumentando o disminuyendo (directa o indirectamente) la cantidad de cinasa presente en la célula u organismo.

50 El término "sulfanilo" incluye los grupos: $-S(\text{alquilo } (C_1-C_6) \text{ opcionalmente sustituido})$, $-S(\text{arilo opcionalmente sustituido})$, $-S(\text{heteroarilo opcionalmente sustituido})$ y $-S(\text{heterocicloalquilo opcionalmente sustituido})$. Por tanto, sulfanilo incluye el grupo alquilsulfanilo de C_1-C_6 .

55 El término "sulfinilo" incluye los grupos: $-S(O)-H$, $-S(O)(\text{alquilo } (C_1-C_6) \text{ opcionalmente sustituido})$, $-S(O)$ -arilo opcionalmente sustituido, $-S(O)$ -(heteroarilo opcionalmente sustituido), $-S(O)$ -(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido) y $-S(O)$ -(amino opcionalmente sustituido).

El término "sulfonilo" incluye los grupos: $-S(O_2)-H$, $-S(O_2)$ -(alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido), $-S(O_2)$ -(arilo opcionalmente sustituido), $-S(O_2)$ -(heteroarilo opcionalmente sustituido), $-S(O_2)$ -(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido), $-S(O_2)$ -(alcoxi opcionalmente sustituido), $-S(O_2)$ -(ariloxi opcionalmente sustituido), $-S(O_2)$ -(heteroariloxi opcionalmente sustituido), $-S(O_2)$ -(heterociclioxi opcionalmente sustituido); y $-S(O_2)$ -(amino opcionalmente sustituido).

El término "sustituido", tal como se utiliza en la presente memoria, hace referencia a que uno cualquiera o más hidrógenos en el grupo o átomo designado se sustituye por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, =O), entonces se sustituyen 2 hidrógenos en el átomo. Combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermedios sintéticos útiles. Un compuesto estable o una estructura estable pretende implicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a partir de una mezcla de reacción, y la formulación posterior como un agente que tiene al menos utilidad práctica. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se nombran incluidos en la estructura central. Por ejemplo, debe entenderse que cuando (cicloalquil)alquilo se enumera como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente en la estructura central está en la porción alquílica.

Los términos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo "sustituido", a menos que se defina expresamente lo contrario, se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo en los que uno o más átomos de hidrógeno (tal como hasta 5, por ejemplo hasta 3) se sustituyen por un sustituyente escogido independientemente de:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O$ (alquil C₁-C₂)O- (por ejemplo, metilendioxi-), $-SR^b$, guanidina, guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de guanidina están reemplazados por un grupo alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halo, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$, y $-NR^cSO_2R^a$,

en los que R^a se escoge de alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se escoge de H, alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se escoge de hidrógeno y alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c , y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

en el que cada grupo opcionalmente sustituido está no sustituido o independientemente sustituido con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de C₁-C₄, arilo, heteroarilo, aril-alquilo de C₁-C₄, heteroaril-alquilo de C₁-C₄, halo-alquilo de C₁-C₄, -O-alquilo de C₁-C₄, -O-alquil C₁-C₄-fenilo, -alquil C₁-C₄-OH, -O-halo-alquilo de C₁-C₄, halo, -OH, -NH₂, -alquil C₁-C₄-NH₂, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo de C₁-C₄), -NH(alquilo de C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄-fenilo), -NH(alquil C₁-C₄-fenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para heteroarilo), $-CO_2H$, $-C(O)O$ -alquilo de C₁-C₄, $-CON$ (alquil C₁-C₄)(alquilo de C₁-C₄), $-CONH$ (alquilo de C₁-C₄), $-CONH_2$, $-NHC(O)$ (alquilo de C₁-C₄), $-NHC(O)$ (fenilo), $-N$ (alquil C₁-C₄) $C(O)$ (alquilo de C₁-C₄), $-N$ (alquil C₁-C₄) $C(O)$ (fenilo), $-C(O)$ alquilo de C₁-C₄, $-C(O)C_1-C_4$ fenilo, $-C(O)$ haloalquilo de C₁-C₄, $-OC(O)$ alquilo de C₁-C₄, $-SO_2$ (alquilo de C₁-C₄), $-SO_2$ (fenilo), $-SO_2$ (haloalquilo de C₁-C₄), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ (alquilo de C₁-C₄), $-SO_2NH$ (fenilo), $-NHSO_2$ (alquilo de C₁-C₄), $-NHSO_2$ (fenilo), y $-NHSO_2$ (haloalquilo de C₁-C₄).

La expresión "acilo sustituido" se refiere a los grupos (alquilo sustituido)-C(O)-; (cicloalquilo sustituido)-C(O)-; (arilo sustituido)-C(O)-; (heteroarilo sustituido)-C(O)-; y (heterocicloalquilo sustituido)-C(O)-, en los que el grupo se une a la estructura parental a través de la funcionalidad carbonílica, y en los que alquilo, cicloalquilo; arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo sustituidos se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo en los que uno o más átomos de hidrógeno (tal como hasta 5, por ejemplo hasta 3) se sustituyen por un sustituyente escogido independientemente de:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O$ (alquil C₁-C₂)O- (por ejemplo, metilendioxi-), $-SR^b$, guanidina, guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de guanidina están reemplazados por un grupo alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halo, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$, y $-NR^cSO_2R^a$,

en los que R^a se escoge de alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se escoge de H, alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se escoge de hidrógeno y alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c, y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

en el que cada grupo opcionalmente sustituido está no sustituido o independientemente sustituido con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de C₁-C₄, arilo, heteroarilo; aril-alquilo de C₁-C₄, heteroaril-alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, -O-alquilo de C₁-C₄, -O-alquil C₁-C₄-fenilo, -alquil C₁-C₄-OH, -O-haloalquilo de C₁-C₄, halo, -OH, -NH₂, -alquil C₁-C₄-NH₂, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo de C₁-C₄), -NH(alquilo de C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄-fenilo), -NH(alquil C₁-C₄-fenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para heteroarilo), -CO₂H, -C(O)O-alquilo de C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo de C₁-C₄), -CONH(alquilo de C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo de C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(alquilo de C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo de C₁-C₄, -C(O)C₁-C₄ fenilo, -C(O)haloalquilo de C₁-C₄, -OC(O)alquilo de C₁-C₄, -SO₂(alquilo de C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo de C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo de C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo de C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo), y -NHSO₂(haloalquilo de C₁-C₄).

La expresión "alcoxi sustituido" se refiere a alcoxi en el que el constituyente alquílico está sustituido (es decir, -O-(alquilo sustituido) en el que "alquilo sustituido" se refiere a alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno (tal como hasta 5, por ejemplo hasta 3) se sustituyen por un sustituyente escogido independientemente de:

15 -R^a, -OR^b, -O(alquil C₁-C₂)O- (por ejemplo, metilendioxi-), -SR^b, guanidina, guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de guanidina están reemplazados por un grupo alquilo inferior, -NR^bR^c, halo, ciano, nitro, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -CO₂R⁶, -CONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c, y -NR^cSO₂R^a,

20 en los que R^a se escoge de alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se escoge de H, alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se escoge de hidrógeno y alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c, y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

25 en el que cada grupo opcionalmente sustituido está no sustituido o independientemente sustituido con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de C₁-C₄, arilo, heteroarilo, aril-alquilo de C₁-C₄, heteroaril-alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, -O-alquilo de C₁-C₄, -O-alquil C₁-C₄-fenilo, -alquil C₁-C₄-OH, -O-haloalquilo de C₁-C₄, halo, -OH, -NH₂, -alquil C₁-C₄-NH₂, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo de C₁-C₄), -NH(alquilo de C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄-fenilo), -NH(alquil C₁-C₄-fenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para heteroarilo), -CO₂H, -C(O)O-alquilo de C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo de C₁-C₄), -CONH(alquilo de C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo de C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(alquilo de C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo de C₁-C₄, -C(O)C₁-C₄ fenilo, -C(O)haloalquilo de C₁-C₄, -OC(O)alquilo de C₁-C₄, -SO₂(alquilo de C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo de C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo de C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo de C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo), y -NHSO₂(haloalquilo de C₁-C₄). En algunas realizaciones, un grupo alcoxi sustituido es "polialcoxi" o -O-(alquilenos opcionalmente sustituido)-(alcoxi opcionalmente sustituido), e incluye grupos tales como -OCH₂CH₂OCH₃, y restos de éteres de glicol tales como polietilenglicol, y -O(CH₂CH₂O)_xCH₃, en el que x es un número entero de 2-20, tal como 2-10, y por ejemplo, 2-5. Otro grupo alcoxi sustituido es hidroxialcoxi o -OCH₂(CH₂)_yOH, en el que y es un número entero de 1-10, tal como 1-4.

40 La expresión "alcoxicarbonilo sustituido" se refiere al grupo (alquilo sustituido)-O-C(O)- en el que el grupo se une a la estructura parental a través de la funcionalidad carbonílica, y en el que sustituido se refiere a alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno (tal como hasta 5, por ejemplo hasta 3) se sustituyen por un sustituyente escogido independientemente de:

45 -R^a, -OR^b, -O(alquil C₁-C₂)O- (por ejemplo, metilendioxi-), -SR^b, guanidina, guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de guanidina están reemplazados por un grupo alquilo inferior, -NR^bR^c, halo, ciano, nitro, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c, y -NR^cSO₂R^a,

en los que R^a se escoge de alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

50 R^b se escoge de H, alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se escoge de hidrógeno y alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c, y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

en el que cada grupo opcionalmente sustituido está no sustituido o independientemente sustituido con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de C₁-C₄, arilo, heteroarilo, aril-

alquilo de C₁-C₄-, heteroaril-alquilo de C₁-C₄-, haloalquilo de C₁-C₄-, -O-alquilo de C₁-C₄-, -O-alquil C₁-C₄-fenilo, -alquil C₁-C₄-OH, -O-haloalquilo de C₁-C₄, halo, -OH, -NH₂, -alquil C₁-C₄-NH₂, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo de C₁-C₄), -NH(alquilo de C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄-fenilo), -NH(alquil C₁-C₄-fenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para heteroarilo), -CO₂H, -C(O)O-alquilo de C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo de C₁-C₄), -CONH(alquilo de C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo de C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(alquilo de C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo de C₁-C₄, -C(O)C₁-C₄ fenilo, -C(O)haloalquilo de C₁-C₄, -OC(O)alquilo de C₁-C₄, -SO₂(alquilo de C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo de C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo de C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo de C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo), y -NHSO₂(haloalquilo de C₁-C₄).

La expresión "amino sustituido" se refiere al grupo -NHR^d o -NR^dR^d en el que cada R^d se escoge independientemente de: hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo, sulfonilo y sulfinilo, con la condición de que solamente un R^d puede ser hidroxilo, y en el que alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo sustituidos se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo en los que uno o más átomos de hidrógeno (tal como hasta 5, por ejemplo hasta 3) se sustituyen por un sustituyente escogido independientemente de:

-R^a, -OR^b, -O(alquil C₁-C₂)O- (por ejemplo, metilendioxi-), -SR^b, guanidina, guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de guanidina están reemplazados por un grupo alquilo inferior, -NR^bR^c, halo, ciano, nitro, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c, y -NR^cSO₂R^a,

en los que R^a se escoge de alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se escoge de H, alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se escoge de hidrógeno y alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c, y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

en el que cada grupo opcionalmente sustituido está no sustituido o independientemente sustituido con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de C₁-C₄, arilo, heteroarilo, aril-alquilo de C₁-C₄-, heteroaril-alquilo de C₁-C₄-, haloalquilo de C₁-C₄-, -O-alquilo de C₁-C₄-, -O-alquil C₁-C₄-fenilo, -alquil C₁-C₄-OH, -O-haloalquilo de C₁-C₄, halo, -OH, -NH₂, -alquil C₁-C₄-NH₂, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo de C₁-C₄), -NH(alquilo de C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄-fenilo), -NH(alquil C₁-C₄-fenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para heteroarilo), -CO₂H, -C(O)O-alquilo de C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo de C₁-C₄), -CONH(alquilo de C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo de C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(alquilo de C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo de C₁-C₄, -C(O)C₁-C₄ fenilo, -C(O)haloalquilo de C₁-C₄, -OC(O)alquilo de C₁-C₄, -SO₂(alquilo de C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo de C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo de C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo de C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo), y -NHSO₂(haloalquilo de C₁-C₄); y

en el que acilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, sulfonilo y sulfinilo son como se definen en la presente memoria.

La expresión "amino sustituido" también se refiere a N-óxidos de los grupos -NHR^d y NR^dR^d, cada uno tal como se describió anteriormente. Los N-óxidos pueden prepararse mediante tratamiento del correspondiente grupo amino con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperoxibenzoico. La persona experta en la técnica está familiarizada con las condiciones de reacción para llevar a cabo la N-oxidación.

Los compuestos como se describen en la presente memoria comprenden, de manera no limitativa, isómeros ópticos de compuestos como se describen en la presente memoria, racematos y otras mezclas de los mismos. En estas situaciones, los enantiómeros o diastereómeros individuales, es decir, las formas ópticamente activas, pueden obtenerse mediante síntesis asimétrica o mediante resolución de los racematos. La resolución de los racematos puede realizarse, por ejemplo, mediante métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, utilizando, por ejemplo, una columna de cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC) quiral. Además, los compuestos como se describen en la presente memoria incluyen formas Z y E (o formas cis y trans) de compuestos con dobles enlaces carbono-carbono. Cuando los compuestos como se describen en la presente memoria existen en diversas formas tautoméricas, las entidades químicas de la presente invención incluyen todas las formas tautoméricas del compuesto. Los compuestos como se describen en la presente memoria también incluyen formas cristalinas que incluyen polimorfos y clatratos.

Las entidades químicas de la presente invención incluyen compuestos como se describen en la presente memoria y todas las formas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados en la presente memoria incluyen sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos

en la presente memoria están en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Por tanto, las expresiones “entidad química” y “entidades químicas” también engloban sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas.

5 Las “sales farmacéuticamente aceptables” incluyen de manera no limitativa sales con ácidos inorgánicos, tales como hidrocloreto, fosfato, difosfato, hidrobromato, sulfato, sulfinato, nitrato y sales similares; así como sales con un ácido orgánico, tales como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato y alcanoato tal como acetato, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ en el que n es 0-4 y sales similares. De manera similar, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen de manera no limitativa sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

10 Además, si el compuesto como se describe en la presente memoria se obtiene como una sal de adición de ácidos, la base libre puede obtenerse basificando una disolución de la sal de ácidos.

15 Por el contrario, si el producto es una base libre, una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, puede producirse disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la disolución con un ácido, según procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácidos a partir de los compuestos de base. Los expertos en la técnica apreciarán diversas metodologías sintéticas que pueden utilizarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

20 Tal como se observó anteriormente, los profármacos están asimismo comprendidos en el alcance de las entidades químicas, por ejemplo derivados de éster o amida de los compuestos como se describen en la presente memoria. El término “profármacos” incluye cualquier compuesto que se convierte en los compuestos como se describen en la presente memoria cuando se administra a un paciente, por ejemplo, tras el procesamiento metabólico del profármaco. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos alcohol o amina y sus mezclas de los compuestos como se describen en la presente memoria.

25 El término “solvato” se refiere a la entidad química formada mediante la interacción de un disolvente y un compuesto. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, incluyendo monohidratos y hemihidratos.

El término “quelato” se refiere a la entidad química formada mediante la coordinación de un compuesto con un ion metálico en dos (o más) puntos.

30 La expresión “complejo no covalente” se refiere a la entidad química formada mediante la interacción de un compuesto y otra molécula en la que un enlace covalente no se forma entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la complejación puede producirse a través de interacciones de van der Waals, enlazamiento de hidrógeno e interacciones electrostáticas (también denominada enlazamiento iónico).

35 La expresión “enlace de hidrógeno” se refiere a una forma de asociación entre un átomo electronegativo (también conocido como aceptor de enlace de hidrógeno) y un átomo de hidrógeno unido a un segundo átomo relativamente electronegativo (también conocido como dador de enlace de hidrógeno). El dador y los aceptores de enlace de hidrógeno adecuados se entienden bien en la química médica (G. C. Pimentel y A. L. McClellan, *The Hydrogen Bond*, Freeman, San Francisco, 1960; R. Taylor y O. Kennard, “Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals”, *Accounts of Chemical Research*, 17, p. 320-326 (1984)).

“Aceptor de enlace de hidrógeno” se refiere a un grupo que comprende un oxígeno o nitrógeno, especialmente un oxígeno o nitrógeno que está hibridado mediante sp^2 , un oxígeno de éter, o el oxígeno de un sulfóxido o N-óxido.

40 La expresión “dador de enlace de hidrógeno” se refiere a un oxígeno, nitrógeno, o carbono heteroaromático que porta un grupo hidrógeno que contiene un nitrógeno anular o un grupo heteroarilo que contiene un nitrógeno anular, o un grupo heteroarilo que contiene un nitrógeno anular.

45 El término “farmacóforo” es conocido en la técnica, y, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un resto molecular capaz de ejercer un efecto bioquímico seleccionado, por ejemplo inhibición de una enzima, tal como inhibición de Btk. Un farmacóforo seleccionado puede tener más de un efecto bioquímico, por ejemplo puede ser un inhibidor de un receptor (o enzima) y un antagonista, agonista o agonista parcial de un segundo receptor (o enzima). Un agente terapéutico puede incluir uno o más farmacóforos, que pueden tener las mismas actividades bioquímicas o diferentes.

50 Tal como se utiliza en la presente memoria los términos “grupo”, “radical” o “fragmento” son sinónimos, y pretenden indicar fragmentos o grupos funcionales de moléculas que pueden unirse a un enlace u otros fragmentos de moléculas.

La expresión “agente activo” se utiliza para indicar una entidad química que presenta actividad biológica. En ciertas realizaciones, un “agente activo” es un compuesto que tiene utilidad farmacéutica. Por ejemplo, un agente activo puede ser un agente terapéutico anticancerígeno.

- La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” de una entidad química de esta invención significa una cantidad eficaz, cuando se administra a un paciente humano o no humano, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como mejora de síntomas, ralentización de la evolución de la enfermedad, o prevención de la enfermedad, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para reducir los síntomas de una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Btk. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para reducir síntomas del cáncer, los síntomas de un trastorno alérgico, los síntomas de una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria, o los síntomas de una reacción inflamatoria aguda. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para reducir el número de células cancerosas detectables en un organismo, ralentizar de manera detectable, o detener el crecimiento de un tumor canceroso. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para reducir un tumor canceroso. En ciertas circunstancias, un paciente que padece cáncer puede no presentar síntomas de estar afectado. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de una entidad química es una cantidad suficiente para prevenir un aumento significativo o reducir de manera significativa el nivel detectable de células cancerosas o marcadores de cáncer en los sangre, suero o tejidos del paciente. En métodos descritos en la presente memoria para tratar trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias y/o reacciones inflamatorias agudas, una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser una cantidad suficiente, cuando se administra a un paciente, para ralentizar de manera detectable la evolución de la enfermedad, o prevenir que el paciente al que se administra la entidad química presente síntomas de los trastornos alérgicos y/o enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria y/o respuesta inflamatoria aguda. En ciertos métodos descritos en la presente memoria para tratar trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias y/o reacciones inflamatorias agudas, una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser una cantidad suficiente para producir una disminución detectable en la cantidad de una proteína marcadora o tipo de célula en la sangre o suero del paciente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de una entidad química descrita en la presente memoria suficiente para reducir de manera significativa la actividad de las células B. En otro ejemplo, en algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de una entidad química descrita en la presente memoria suficiente para reducir de manera significativa el número de células B. En otro ejemplo, en algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de una entidad química descrita en la presente memoria suficiente para reducir el nivel de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina en la sangre de un paciente con la enfermedad miastenia grave.
- El término “inhibición” indica una reducción significativa en la actividad inicial de un proceso o actividad biológica. “Inhibición de la actividad de Btk” se refiere a una reducción en la actividad de Btk como una respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos una entidad química descrita en la presente memoria, con respecto a la actividad de Btk en ausencia de la al menos una entidad química. La reducción en actividad puede deberse a la interacción directa del compuesto con Btk, o deberse a la interacción de la(s) entidad(es) química(s) descrita(s) en la presente memoria con uno o más de otros factores que a su vez afectan a la actividad de Btk. Por ejemplo, la presencia de la(s) entidad(es) química(s) puede reducir la actividad de Btk mediante la unión directamente a la Btk, provocando (directa o indirectamente) otro factor para reducir la actividad de Btk, o reduciendo (directa o indirectamente) la cantidad de Btk presente en la célula u organismo.
- La inhibición de la actividad de Btk también se refiere a la inhibición observable de la actividad de Btk en un ensayo bioquímico estándar para la actividad de Btk, tal como el ensayo de hidrólisis de ATP descrito más abajo. En algunas realizaciones, la entidad química descrita en la presente memoria presenta un valor de CI_{50} inferior a o igual a 1 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química presenta un valor de CI_{50} inferior a o igual a menos de 100 nanomolar. En algunas realizaciones, la entidad química presenta un valor de CI_{50} inferior a o igual a 10 nanomolar.
- “Inhibición de la actividad de células B” se refiere a una reducción en la actividad de células B como una respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos una entidad química descrita en la presente memoria, con respecto a la actividad de células B en ausencia de la al menos una entidad química. La reducción en actividad puede deberse a la interacción directa del compuesto con Btk o con uno o más de otros factores que a su vez afectan a la actividad de células B.
- La inhibición de la actividad de células B también se refiere a la inhibición observable de la expresión de CD86 en un ensayo estándar tal como el ensayo descrito más abajo. En algunas realizaciones, la entidad química descrita en la presente memoria presenta un valor de CI_{50} inferior a o igual a 10 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química presenta un valor de CI_{50} inferior a o igual a menos de 1 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química presenta un valor de CI_{50} inferior a o igual a 500 nanomolar.
- “Actividad de células B” también incluye activación, redistribución, reorganización u ocupación de uno o más diversos receptores de membrana de células B, o inmunoglobulinas unidas a membrana, por ejemplo, IgM, IgG e IgD. La mayoría de las células B también presentan receptores de membrana para la parte Fc de la IgG en forma de o bien complejos antígeno-anticuerpo o bien IgG agregada. Las células B también portan receptores de membrana para los componentes activados de complemento, por ejemplo, C3b, C3d, C4 y C1q. Estos diversos receptores de membrana e inmunoglobulinas unidas a membrana presentan movilidad de membrana y pueden experimentar redistribución y ocupación que puede iniciar la transducción de señales.

5 La actividad de células B también incluye la síntesis o producción de anticuerpos o inmunoglobulinas. Las inmunoglobulinas se sintetizan mediante la serie de células B y presentan unidades estructurales y características estructurales comunes. Cinco clases de inmunoglobulinas, es decir, IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, se reconocen basándose en diferencias estructurales de sus cadenas pesadas incluyendo la longitud y secuencia de aminoácidos de la cadena polipeptídica. Los anticuerpos frente a un antígeno dado pueden detectarse en todas o varias clases de inmunoglobulinas, o pueden limitarse a una única clase o subclase de inmunoglobulinas. Los autoanticuerpos o anticuerpos autoinmunitarios pueden pertenecer igualmente a una o varias clases de inmunoglobulinas. Por ejemplo, los factores reumatoides (anticuerpos frente a IgG) se reconocen en la mayoría de los casos como una inmunoglobulina IgM, pero también pueden consistir en IgG o IgA.

10 Además, la actividad de células B también pretende incluir una serie de acontecimientos que conducen a una expansión clonal de células B (proliferación) a partir de los linfocitos B precursores y diferenciación en células plasmáticas que sintetizan anticuerpos que tiene lugar junto con la unión a antígeno y con señales de citocina a partir de otras células.

15 "Inhibición de la proliferación de células B" se refiere a la inhibición de la proliferación de células B anómalas, tales como células B cancerosas, por ejemplo células B de linfoma y/o inhibición de células B no enfermas normales. La expresión "inhibición de la proliferación de células B" indica cualquier reducción significativa en el número de células B, o bien *in vitro* o bien *in vivo*. De este modo, una inhibición de la proliferación de células B *in vitro* sería cualquier reducción significativa en el número de células B en una muestra *in vitro* puesta en contacto con al menos una entidad química descrita en la presente memoria en comparación a una muestra del mismo tipo no puesta en contacto con la(s) entidad(es) química(s).

20 La inhibición de la proliferación de células B también se refiere a la inhibición observable de proliferación de células B en un ensayo de incorporación de timidina estándar para determinar la proliferación de células B, tal como el ensayo descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, la entidad química presenta un valor de CI_{50} inferior a o igual a 10 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química presenta un valor de CI_{50} inferior a o igual a menos de 1 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química presenta un valor de CI_{50} inferior a o igual a 500 nanomolar.

Una "alergia" o "trastorno alérgico" se refiere a hipersensibilidad adquirida frente a una sustancia (alérgeno). Los estados alérgicos incluyen eccema, rinitis alérgica o coriza, fiebre del heno, asma bronquial, urticaria (ronchas) y alergia a alimentos, y otros estados atópicos.

30 "Asma" se refiere a un trastorno del sistema respiratorio caracterizado por inflamación, estrechamiento de las vías respiratorias y aumento de la reactividad de las vías respiratorias a los agentes inhalados. El asma se asocia frecuente, aunque no exclusivamente, con síntomas alérgicos o atópicos.

Por "significativo/a" se entiende cualquier cambio detectable que es estadísticamente significativo en una prueba paramétrica estandar de significancia estadística, tal como la prueba de la T de Student, en la que $p < 0,05$.

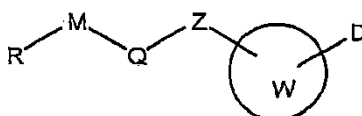
35 Una "enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Btk" es una enfermedad en la que la inhibición de Btk cinasa proporciona un beneficio terapéutico tal como una mejora de los síntomas, reducción de la evolución de la enfermedad, prevención o retardo del comienzo de la enfermedad, o inhibición de la actividad aberrante de determinados tipos de células (monocitos, células B, y mastocitos).

"Tratamiento" o "tratar" significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un paciente, incluyendo:

- 40
- a) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad;
 - b) inhibir la enfermedad;
 - c) ralentizar o detener el desarrollo de síntomas clínicos; y/o
 - d) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos.

45 "Paciente" se refiere a un animal, tal como un mamífero, que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los procedimientos de la invención pueden ser útiles tanto en terapia humana como en aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el paciente es un mamífero; en algunas realizaciones, el paciente es un ser humano; y en algunas realizaciones, el paciente se selecciona de gatos y perros.

Se proporciona al menos una entidad química escogida de compuestos de Fórmula 2:



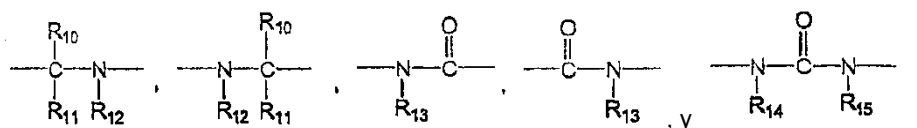
Fórmula 2

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no colvales, profármacos, seleccionados de derivados de acetato, formato y benzoato de grupos alcohol o amina, y mezclas de los mismos, en los que

R se escoge de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

5 M se escoge de un enlace covalente.

Q se escoge de



en los que

R₁₀ y R₁₁ se escogen independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, y haloalquilo de C₁-C₆; y

10 R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ se escogen cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆,

fenilo,

15 fenilo sustituido escogido de fenilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, nitro, ciano, amino, halo, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, (alquil C₁-C₆-oxi)alcoxi de C₁-C₆, perfluoroalquilo de C₁-C₆, perfluoroalcoxi de C₁-C₆, mono-(alquil C₁-C₆)amino, di(alquil C₁-C₆)amino, y amino(alquilo de C₁-C₆),

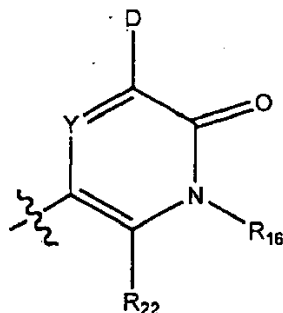
heteroarilo, y

20 heteroarilo sustituido escogido de heteroarilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, nitro, ciano, amino, halo, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, (alquil C₁-C₆-oxi)alcoxi de C₁-C₆, perfluoroalquilo de C₁-C₆, perfluoroalcoxi de C₁-C₆, mono-(alquil C₁-C₆)amino, di(alquil C₁-C₆)amino, y amino(alquilo de C₁-C₆); y

Z se escoge de meta-fenileno y meta-fenileno sustituido con un grupo escogido de alquilo opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos, alcoxi opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos, halo, e hidroxilo; y



25 es



en el que Y se escoge de N y CR₂₁; y

R₁₆, R₂₁, y R₂₂ se escogen independientemente de hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos;

30 y

D es -NHR₉, en el que R₉ se escoge de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R se escoge de fenilo,

- 5 fenilo sustituido escogido de fenilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más halo, alcoxi inferior sustituido con uno o más halo, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,
- piridilo,
- piridilo sustituido escogido de piridilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,
- 10 pirimidinilo,
- pirimidinilo sustituido escogido de piridilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,
- pirazinilo,
- 15 pirazinilo sustituido escogido de piridilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,
- piridazinilo,
- 20 piridazinilo sustituido escogido de piridilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,
- oxazol-2-ilo,
- oxazol-2-ilo sustituido escogido de oxazol-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,
- 25 2H-pirazol-3-ilo,
- 2H-pirazol-3-ilo sustituido escogido de 2H-pirazol-3-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,
- 30 [1,2,3]tiadiazol-4-ilo,
- [1,2,3]tiadiazol-4-ilo sustituido escogido de [1,2,3]tiadiazol-4-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,
- isoxazol-5-ilo,
- 35 isoxazol-5-ilo sustituido escogido de isoxazol-5-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,
- 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo,
- 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo sustituido escogido de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,
- 40 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-2-ilo,
- 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-2-ilo sustituido escogido de 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,
- 45 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-ilo,

4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-ilo sustituido escogido de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxí, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo, y en el que el nitrógeno amínico del anillo indólico está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido,

5 1H-indol-2-ilo,

1H-indol-2-ilo sustituido escogido de 1H-indol-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxí, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo, y en el que el nitrógeno amínico del anillo indólico está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido,

10 benzofuran-2-ilo,

benzofuran-2-ilo sustituido escogido de benzofuran-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxí, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,

benzo[b]tiofen-2-ilo, y

15 benzo[b]tiofen-2-ilo sustituido escogido de benzo[b]tiofen-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxí, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo.

En ciertas realizaciones, R se escoge de

fenilo,

20 fenilo sustituido escogido de fenilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxí, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,

piridilo,

25 piridilo sustituido escogido de piridilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxí, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,

oxazol-2-ilo,

30 oxazol-2-ilo sustituido escogido de oxazol-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxí, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,

2H-pirazol-3-ilo,

2H-pirazol-3-ilo sustituido escogido de 2H-pirazol-3-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxí, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,

35 [1,2,3]tiadiazol-4-ilo,

[1,2,3]tiadiazol-4-ilo sustituido escogido de [1,2,3]tiadiazol-4-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxí, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,

4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo,

40 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo sustituido escogido de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxí, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,

isoxazol-5-ilo, y

45 isoxazol-5-ilo sustituido escogido de isoxazol-5-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxí, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo.

En ciertas realizaciones, R se escoge de

fenilo,

- 5 fenilo sustituido escogido de fenilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más halo, alcoxi inferior sustituido con uno o más halo, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, y heteroarilo,

piridilo,

piridilo sustituido escogido de piridilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

pirimidinilo,

- 10 pirimidinilo sustituido escogido de piridilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

pirazinilo,

pirazinilo sustituido escogido de piridilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

- 15 piridazinilo,

piridazinilo sustituido escogido de piridilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

oxazol-2-ilo,

- 20 oxazol-2-ilo sustituido escogido de oxazol-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

2H-pirazol-3-ilo,

2H-pirazol-3-ilo sustituido escogido de 2H-pirazol-3-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

[1,2,3]tiadiazol-4-ilo,

- 25 [1,2,3]tiadiazol-4-ilo sustituido escogido de [1,2,3]tiadiazol-4-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

isoxazol-5-ilo,

isoxazol-5-ilo sustituido escogido de isoxazol-5-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

- 30 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo,

4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo sustituido escogido de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-2-ilo,

- 35 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-2-ilo sustituido escogido de 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,

4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-ilo,

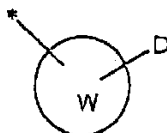
- 40 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-ilo sustituido escogido de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo, y en el que el nitrógeno amínico del anillo indólico está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido,

1H-indol-2-ilo,

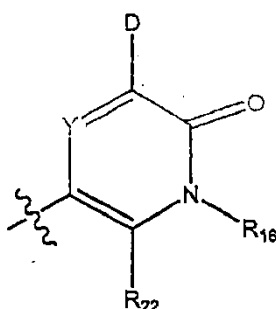
- 1H-indol-2-ilo sustituido escogido de 1H-indol-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo, y en el que el nitrógeno amínico del anillo indólico está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido,
- benzofuran-2-ilo,
- 5 benzofuran-2-ilo sustituido escogido de benzofuran-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,
- benzo[b]tiofen-2-ilo, y
- benzo[b]tiofen-2-ilo sustituido escogido de benzo[b]tiofen-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo.
- 10 En algunas realizaciones, R se escoge de
- fenilo,
- fenilo sustituido escogido de fenilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,
- piridilo,
- 15 piridilo sustituido escogido de piridilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,
- oxazol-2-ilo,
- oxazol-2-ilo sustituido escogido de oxazol-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,
- 20 2H-pirazol-3-ilo,
- 2H-pirazol-3-ilo sustituido escogido de 2H-pirazol-3-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,
- [1,2,3]tiadiazol-4-ilo,
- [1,2,3]tiadiazol-4-ilo sustituido escogido de [1,2,3]tiadiazol-4-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,
- 25 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo,
- 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo sustituido escogido de benzo[b]tiofen-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo,
- 30 isoxazol-5-ilo, y
- isoxazol-5-ilo sustituido escogido de isoxazol-5-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo.
- En ciertas realizaciones, R se escoge de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo y 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo sustituido escogido de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo.
- 35 En ciertas realizaciones, R se escoge de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo y 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo sustituido escogido de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en el que los sustituyentes son alquilo inferior.
- En ciertas realizaciones, R es fenilo sustituido escogido de fenilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfanilo, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más halo, alcoxi inferior sustituido con uno o más halo, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, y heteroarilo.
- 40 En ciertas realizaciones, R es fenilo sustituido escogido de fenilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo.
- 45 En algunas realizaciones, R es 4-alquilo inferior-fenilo-. En algunas realizaciones, R es 4-terc-butilfenilo.
- M es un enlace covalente.

En algunas realizaciones, R₁₂, R₁₃, R₁₄, y R₁₅ se escogen cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, y fenilo. En algunas realizaciones, R₁₃, R₁₄, y R₁₅ se escogen independientemente de hidrógeno y alquilo de C₁-C₆. En algunas realizaciones, R₁₃ se escoge de hidrógeno y alquilo de C₁-C₆.

5 Z se escoge de meta-fenileno y meta-fenileno sustituido con un grupo escogido de alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, halo, e hidroxilo. En algunas realizaciones, Z se escoge de meta-fenileno y meta-fenileno sustituido con un grupo escogido de alquilo inferior y halo. En algunas realizaciones, Z se escoge de meta-fenileno y meta-fenileno sustituido con un grupo escogido de metilo y halo.



es



10

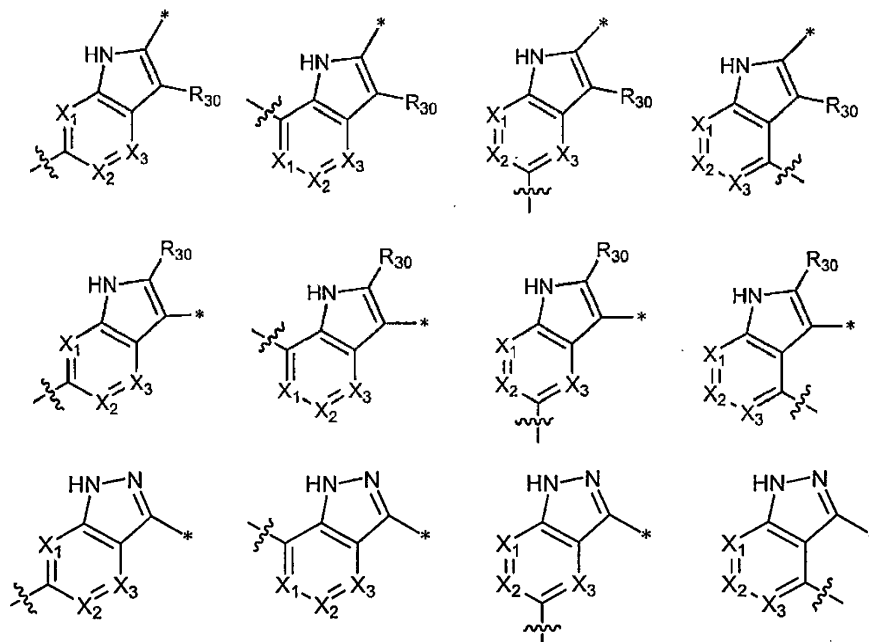
en el que Y se escoge de N y CR₂₁; y

R₁₆, R₂₁, y R₂₂ se escogen independientemente de hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido.

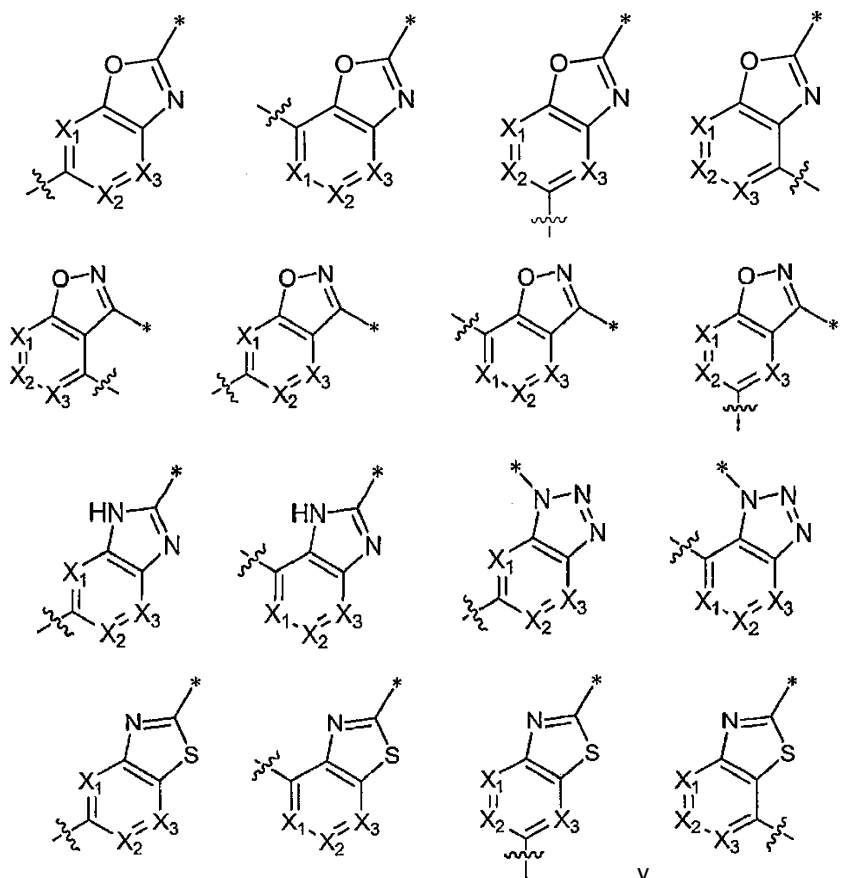
En ciertas realizaciones, D es -NHR₉, en el que R₉ se escoge de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

15 En ciertas realizaciones, D es -N(H)-B-L-G, en el que

B se escoge de fenileno opcionalmente sustituido, piridilideno opcionalmente sustituido, 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo opcionalmente sustituido,



20



y

5 en los que

* indica el punto de unión al grupo -L-G y el enlace quebrado



indica el punto de unión al grupo amino;

X₁ se escoge de N y CR₃₁;

10 X₂ se escoge de N y CR₃₁; y

X₃ se escoge de N y CR₃₁; y en los que no más de uno de X₁, X₂, y X₃ es N,

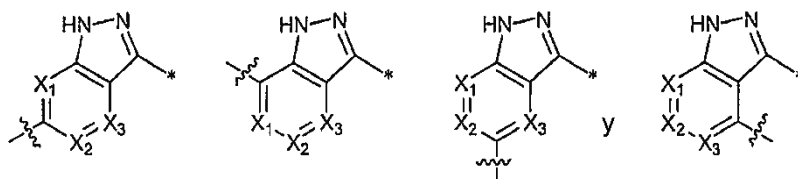
R₃₀ se escoge de hidrógeno, hidroxilo, ciano, halo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, y alcoxi inferior opcionalmente sustituido;

15 R₃₁ se escoge de hidrógeno, hidroxilo, ciano, halo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, y alcoxi inferior opcionalmente sustituido;

L se escoge de alquileo de C₀-C₄ opcionalmente sustituido, -O-alquileo de C₀-C₄ opcionalmente sustituido, -(alquileo de C₀-C₄)(SO)-, -(alquileo de C₀-C₄)(SO₂)-; y -(alquileo de C₀-C₄)(C=O)-; y

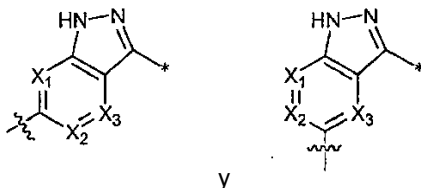
20 G se escoge de hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, nitro, alquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, B se escoge de orto-fenileno, meta-fenileno, para-fenileno, orto-piridilideno, meta-piridilideno, para-piridilideno,



En ciertas realizaciones, B se escoge de para-fenileno y meta-fenileno. En algunas realizaciones, B es meta-fenileno.

En ciertas realizaciones, B se escoge de



5

En ciertas realizaciones, L se escoge de alquileno de C₀-C₄ opcionalmente sustituido, -O-alquileno de C₀-C₄ opcionalmente sustituido, -(alquileno de C₀-C₄)(SO₂)-; y -(alquileno de C₀-C₄)(C=O)-. En algunas realizaciones, L se escoge de un enlace covalente, -(C=O)-, -CH₂-, -CH₂(C=O)-, -SO₂- y -CH(CH₃)(C=O)-. En algunas realizaciones, L se escoge de -(C=O)-, -CH₂-, -CH₂(C=O)-, -SO₂- y -CH(CH₃)(C=O)-.

- 10 En ciertas realizaciones, G se escoge de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₆, amino opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de C₃-C₇ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C₃-C₇ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, G se escoge de

hidrógeno,

- 15 hidroxilo, -NR₇R₈, en el que R₇ y R₈ se escogen independientemente de hidrógeno, acilo opcionalmente sustituido, y alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido; o en el que R₇ y R₈, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que además incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales escogidos de N, O, y S;

5,6-dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-ilo opcionalmente sustituido,

- 20 alcoxi inferior, y

1H-tetrazol-5-ilo.

En ciertas realizaciones, G se escoge de

hidrógeno,

hidroxilo,

- 25 N-metiletanolamino,

morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido,

piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido, y

homopiperazin-1-ilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, G se escoge de

- 30 hidrógeno,

morfolin-4-ilo,

4-acil-piperazin-1-ilo,

4-alquilo inferior-piperazin-1-ilo,

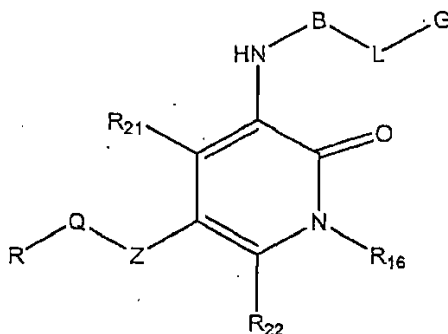
3-oxo-piperazin-1-ilo,

homopiperazin-1-ilo, y

4-alquilo inferior-homopiperazin-1-ilo.

En ciertas realizaciones, L es un enlace covalente y G es hidrógeno.

También se proporciona al menos una entidad química escogida de compuestos de Fórmula 4:

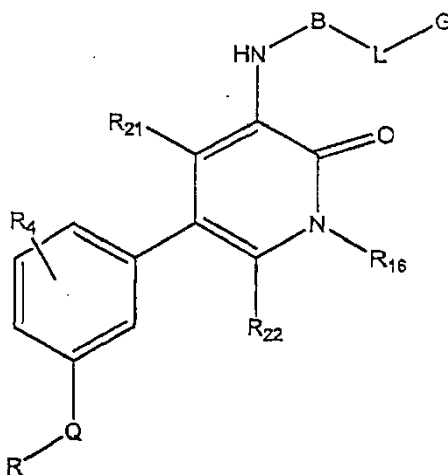


5

(Fórmula 4)

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas de los mismos, en la que R, Q, Z, B, L, G, R₁₆, R₂₁, y R₂₂ son como se describen anteriormente.

También se proporciona al menos una entidad química escogida de compuestos de Fórmula 6:



10

(Fórmula 6)

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas de los mismos, en la que R, Q, R₂₁, R₂₂, R₁₆, B, L, y G son como se describen anteriormente, y en la que

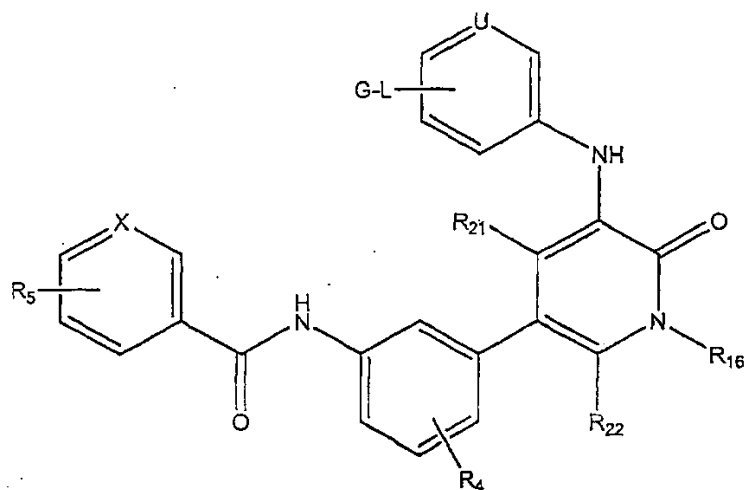
15

R₄ se escoge de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, halo, e hidroxilo

20

En ciertas realizaciones, -R₄ se escoge de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, halo, e hidroxilo. En ciertas realizaciones, R₄ se escoge de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido (tal como alquilo inferior sustituido con uno o más halo), alcoxi inferior opcionalmente sustituido (tal como alcoxi inferior sustituido con uno o más halo), halo, e hidroxilo. En ciertas realizaciones, R₄ se escoge de metilo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, y fluoro. En ciertas realizaciones, R₄ es metilo.

También se proporciona al menos una entidad química escogida de compuestos de Fórmula 8:



(Fórmula 8)

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no colvalentes, profármacos, y mezclas de los mismos, en la que R_4 , R_{16} , R_{21} , R_{22} , L, y G son como se describen anteriormente; y en la que

5 X se escoge de N y CH;

U se escoge de N y CR_{41} ;

R_{41} se escoge de hidrógeno, halo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, hidroxilo, nitro, ciano, sulfhidrilo, sulfanilo, sulfonilo, sulfonilo, carboxi, aminocarbonilo, y amino opcionalmente sustituido; y

10 R_5 se escoge de hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más halo, cicloalquilo, alcoxi inferior sustituido con uno o más halo, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

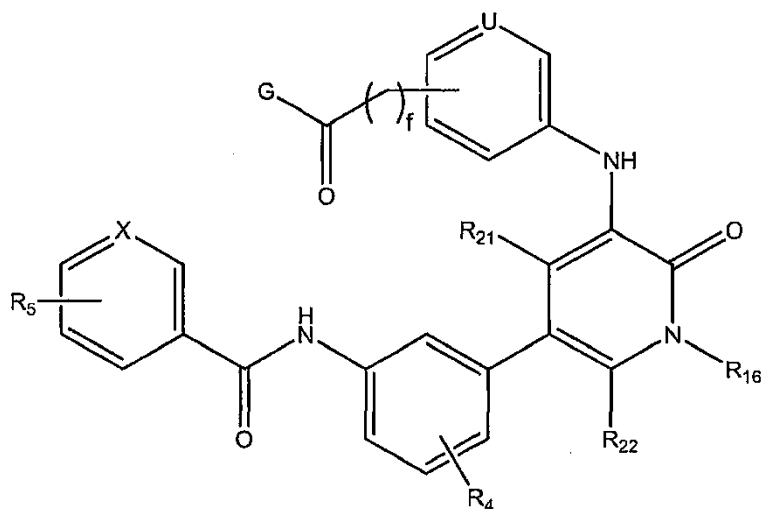
En ciertas realizaciones, X es N. En ciertas realizaciones, X es CH.

En ciertas realizaciones, U es N. En ciertas realizaciones, U es CR_{41} .

15 En ciertas realizaciones, R_{41} se escoge de hidrógeno, halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, nitro, y amino. En ciertas realizaciones, R_{41} es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R_5 se escoge de hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más halo, alcoxi inferior sustituido con uno o más halo, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_5 se escoge de hidrógeno, piperidinilo opcionalmente sustituido, y alquilo inferior. En algunas realizaciones, R_5 se escoge de hidrógeno, piperidinilo opcionalmente sustituido, *iso*-propilo, y *terc*-butilo. En algunas realizaciones, R_5 es *terc*-butilo. En algunas realizaciones, R_5 es *iso*-propilo. En algunas realizaciones, R_5 es piperidinilo sustituido con uno o dos grupos escogidos independientemente de amino, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, y carbamoilo. En algunas realizaciones, R_5 es piperidinilo sustituido con uno o dos grupos escogidos independientemente de amino, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, hidroximetilo, metoximetoxi, y carbamoilo. En algunas realizaciones, R_5 es piperidin-1-ilo sustituido con uno o dos grupos escogidos independientemente de amino, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, hidroximetilo, metoximetoxi, y carbamoilo.

También se proporciona al menos una entidad química escogida de compuestos de Fórmula 10:



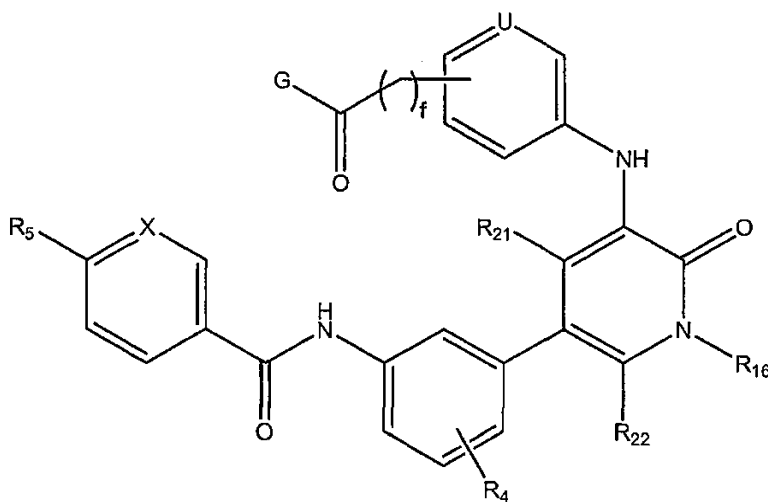
(Fórmula 10)

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no colvalentes, profármacos, y mezclas de los mismos, en la que R_5 , X , R_4 , R_{22} , R_{16} , R_{21} , U , y G son como se describen anteriormente; y en la que

5 f se escoge de 0, 1 y 2.

En ciertas realizaciones, f es 0. En ciertas realizaciones, f es 1. En ciertas realizaciones, f es 2. En ciertas realizaciones, el grupo $G-C(O)-(CH_2)_f$ está unido a la posición 3 del anillo. En ciertas realizaciones, el grupo $G-C(O)-(CH_2)_f$ está unido a la posición 4 del anillo.

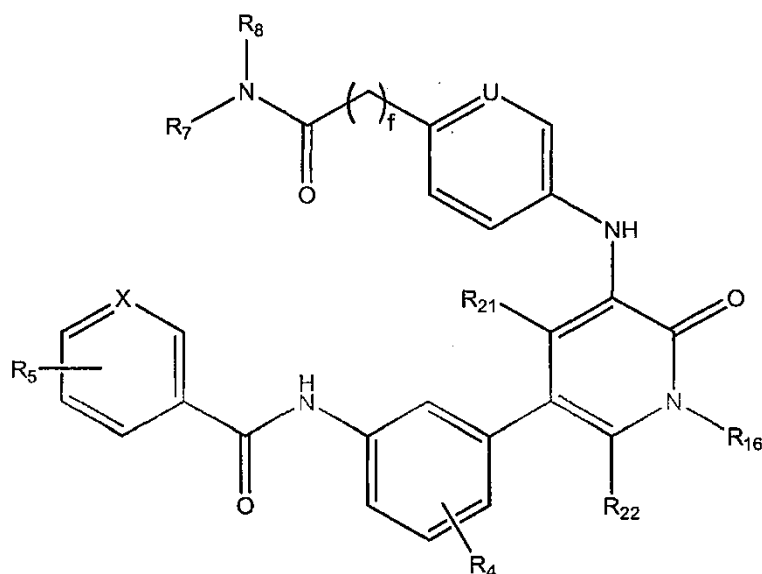
También se proporciona al menos una entidad química escogida de compuestos de Fórmula 11:



(Fórmula 11)

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no colvalentes, profármacos, y mezclas de los mismos, en la que R_5 , X , R_4 , R_{16} , R_{21} , R_{22} , Y , f , U , y G son como se describen anteriormente.

También se proporciona al menos una entidad química escogida de compuestos de Fórmula 14:



(Fórmula 14)

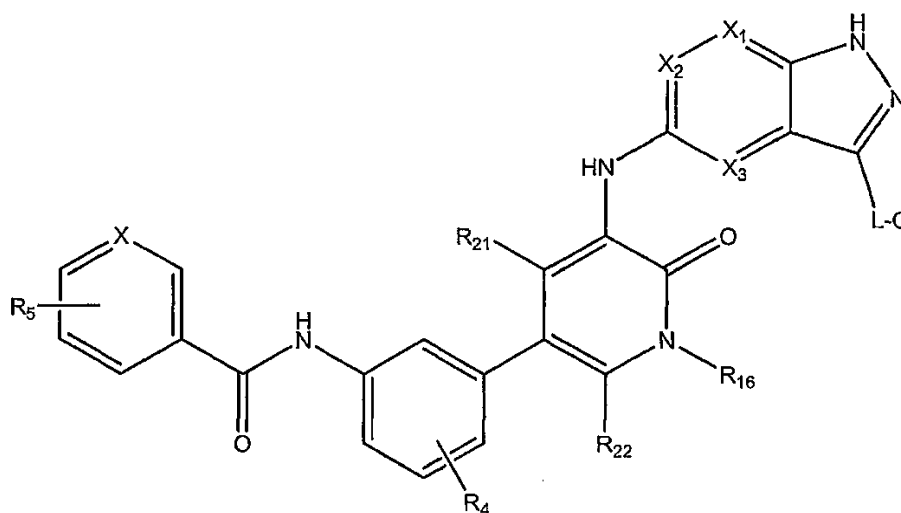
y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas de los mismos, en la que R_5 , X , R_4 , R_{16} , R_{21} , R_{22} , U , f , y G son como se describen anteriormente, y en la que

5 R_7 y R_8 se escogen independientemente de hidrógeno y alquilo (C_1 - C_6) opcionalmente sustituido; o R_7 y R_8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que incluye además opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales escogidos de N, O, y S.

10 En ciertas realizaciones, R_7 y R_8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros escogido de anillo de morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido y piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R_7 y R_8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros escogido de morfolin-4-ilo, 4-acil-piperazin-1-ilo, y 4-alquilo inferior-piperazin-1-ilo.

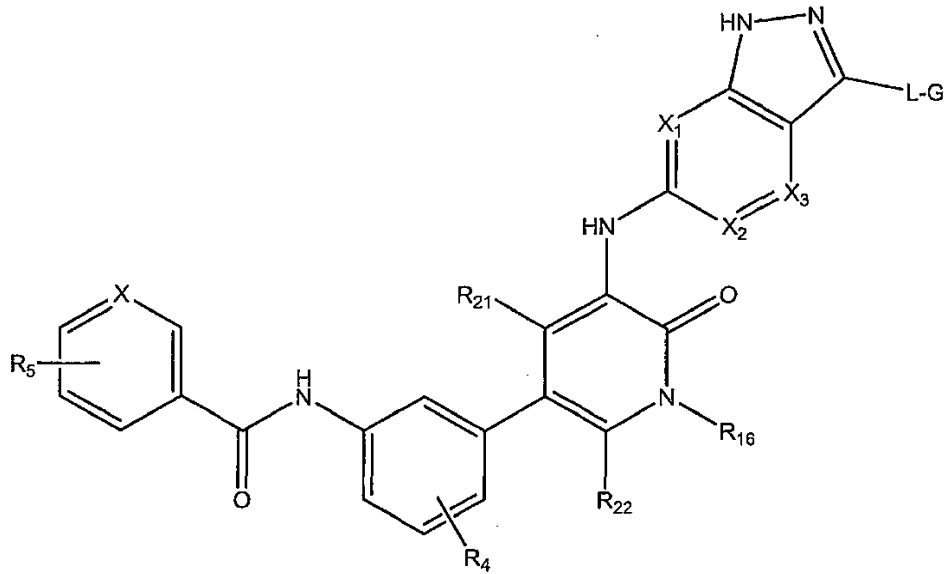
15 También se proporciona al menos una entidad química escogida de compuestos de Fórmula 16:



(Fórmula 16)

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas de los mismos, en la que R_5 , X , R_4 , R_{16} , R_{21} , R_{22} , X_1 , X_2 , X_3 , L , y G son como se describen anteriormente.

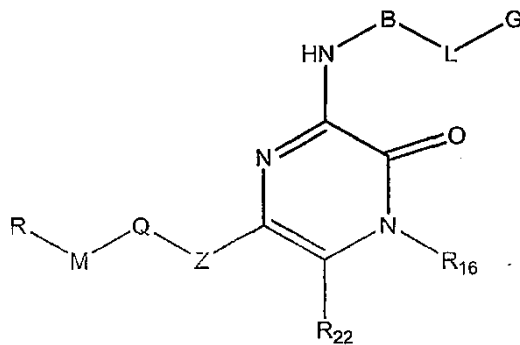
También se proporciona al menos una entidad química escogida de compuestos de Fórmula 18:



(Fórmula 18)

5 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no colivalentes, profármacos, y mezclas de los mismos, en la que R₅, X, R₄, R₁₆, R₂₁, R₂₂, X₁, X₂, X₃, L, y G son como se describen anteriormente.

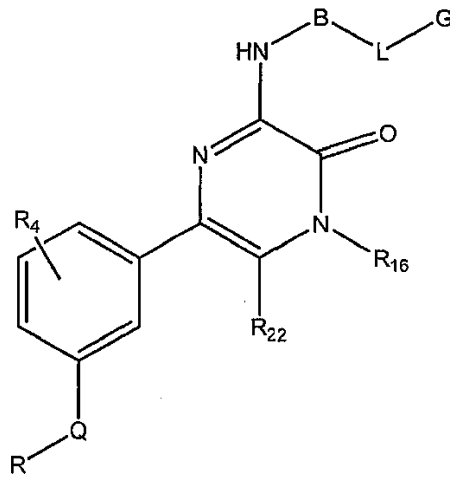
También se proporciona al menos una entidad química escogida de compuestos de Fórmula 5:



(Fórmula 5)

10 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no colivalentes, profármacos, y mezclas de los mismos, en la que M, R, Q, Z, R₁₆, R₂₂, B, L, y G son como se describen anteriormente.

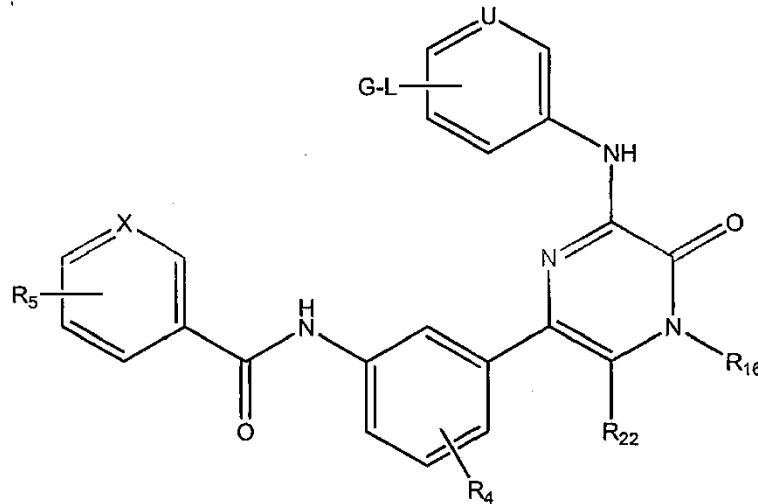
También se proporciona al menos una entidad química escogida de compuestos de Fórmula 7:



(Fórmula 7)

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no colivalentes, profármacos, y mezclas de los mismos, en la que R, Q, R₄, R₁₆, R₂₂, B, L, y G son como se describen anteriormente.

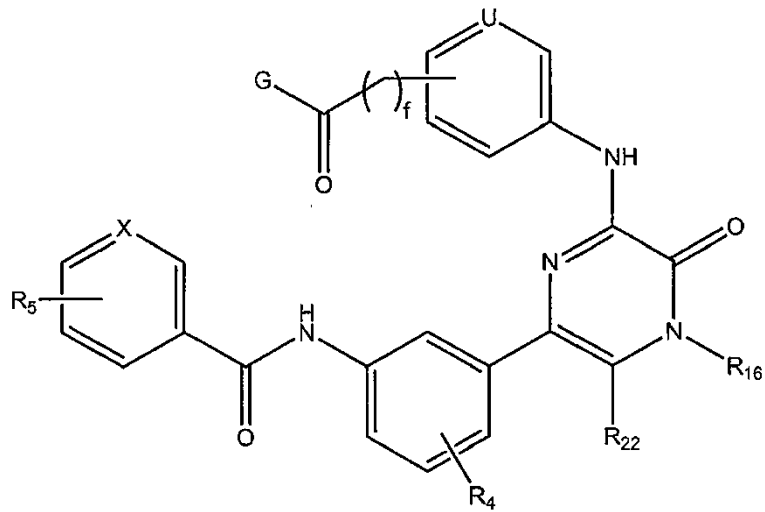
- 5 También se proporciona al menos una entidad química escogida de compuestos de Fórmula 9:



(Fórmula 9)

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no colivalentes, profármacos, y mezclas de los mismos, en la que R₅, X, R₄, R₁₆, R₂₂, U, L, y G son como se describen anteriormente.

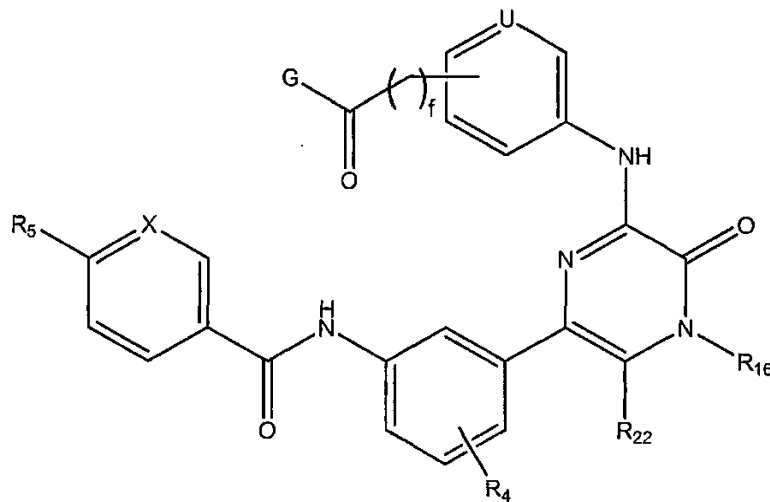
- 10 También se proporciona al menos una entidad química escogida de compuestos de Fórmula 12:



(Fórmula 12)

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas de los mismos, en la que R_5 , X, R_4 , R_{16} , R_{22} , U, f, y G son como se describen anteriormente.

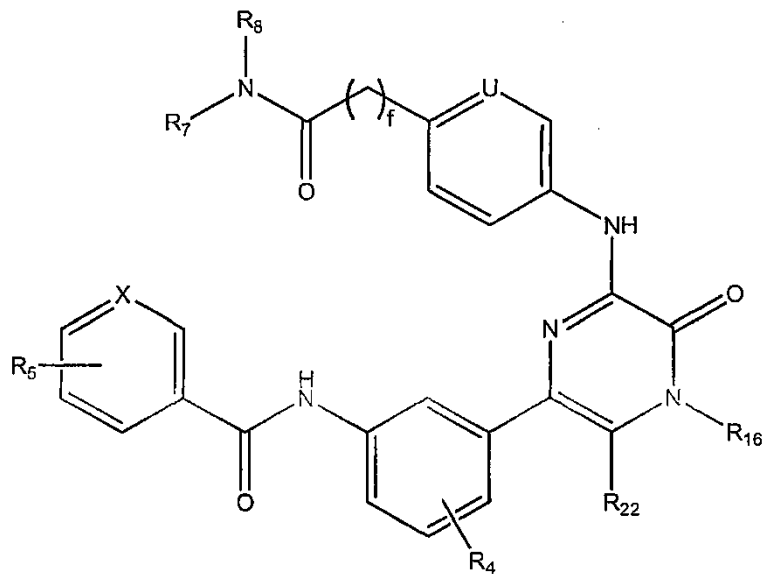
- 5 También se proporciona al menos una entidad química escogida de compuestos de Fórmula 13:



(Fórmula 13)

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas de los mismos, en la que R_5 , X, R_4 , R_{16} , R_{22} , U, f, R_7 , y R_8 son como se describen anteriormente.

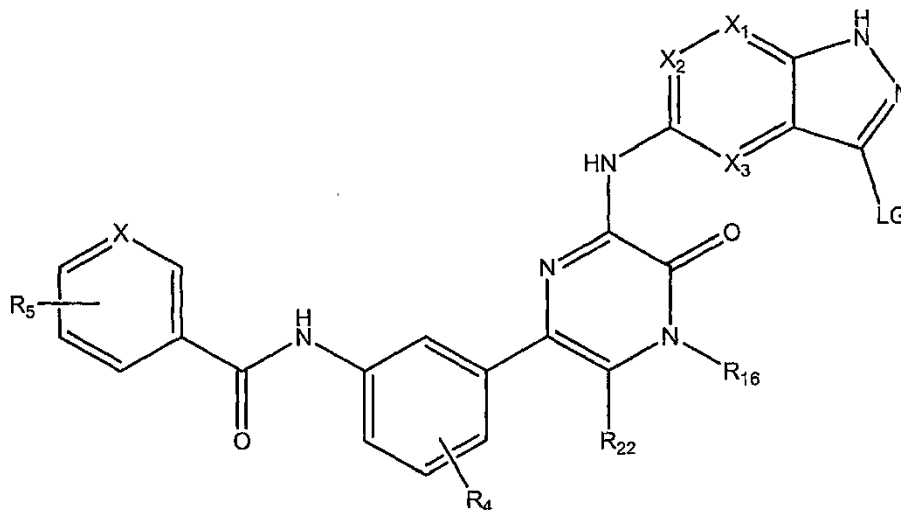
- 10 También se proporciona al menos una entidad química escogida de compuestos de Fórmula 15:



(Fórmula 15)

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no colvalentes, profármacos, y mezclas de los mismos, en la que R₅, X, R₄, R₁₆, R₂₂, f, U, y G son como se describen anteriormente.

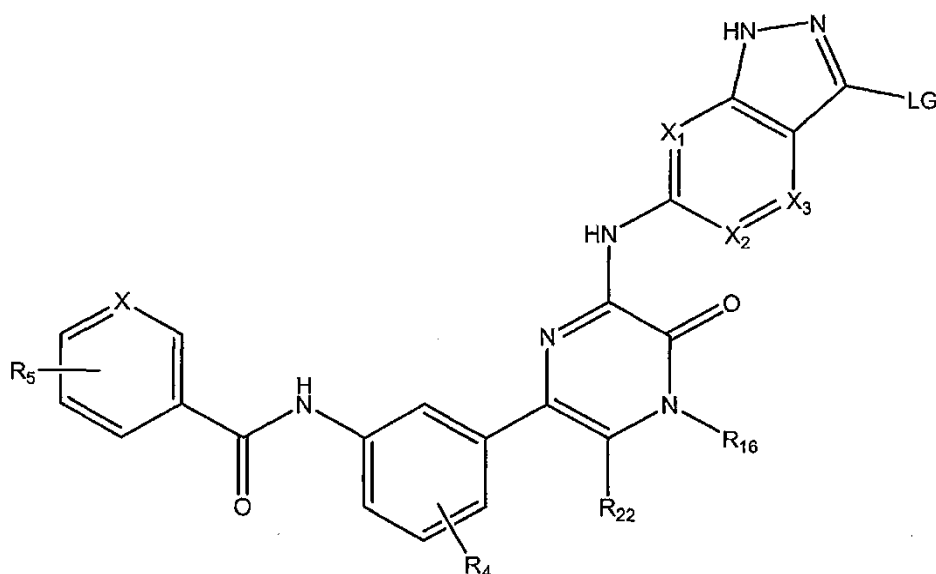
- 5 También se proporciona al menos una entidad química escogida de compuestos de Fórmula 17:



(Fórmula 17)

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no colvalentes, profármacos, y mezclas de los mismos, en la que R₅, X, R₄, R₁₆, R₂₂, X₁, X₂, X₃, L, y G son como se describen anteriormente.

- 10 También se proporciona al menos una entidad química escogida de compuestos de Fórmula 19:



(Fórmula 19)

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no colivalentes, profármacos, y mezclas de los mismos, en la que R_5 , X, R_4 , R_{16} , R_{22} , X_1 , X_2 , X_3 , L, y G son como se describen anteriormente.

- 5 También se proporciona al menos una entidad química escogida de
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{1-metil-5-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-benzamida;
- ácido 4-{5-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-benzoico;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{1-metil-5-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-benzamida;
- 10 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{1-metil-5-[4-(N-metiletanolamin-2-carbonil)-fenilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-3-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{1-metil-5-[4-([1,4]oxazepan-4-carbonil)-fenilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-benzamida;
- 15 4-terc-butil-N-(3-{5-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{1-metil-5-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-benzamida;
- ácido 4-{5-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-benzoico;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{1-metil-5-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-benzamida;
- 20 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{1-metil-5-[4-(N-metiletanolamin-2-carbonil)-fenilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-3-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{1-metil-5-[4-([1,4]oxazepan-4-carbonil)-fenilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-benzamida;
- 25 4-terc-butil-N-(3-{5-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil)-benzamida;
- ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- éster etílico del ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico;

- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 5 4-terc-butil-N-(3-{4-metil-6-[4-(2-hidroxi-etil-metil-carbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzamida;
- ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico;
- 4-terc-butil-N-(3-{4-etil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 10 4-terc-butil-N-(3-{4-etil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-etil-6-[4-(N-metiletanolamin-2-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{4-etil-6-[4-(metil-carbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 15 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-fluoro-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4,5-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico;
- ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-2-fluoro-benzoico;
- 4-terc-butil-N-(3-{3,4-dimetil-6-[4-(metil-carbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{3,4-dimetil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 20 4-terc-butil-N-(3-{3,4-dimetil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{3,4-dimetil-6-[4-(2-hidroxi-etil-metil-carbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 25 4-terc-butil-N-{3-[6-(1H-indazol-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(1H-indazol-5-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 30 4-terc-butil-N-(3-{6-[3-fluoro-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 35 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-metanosulfonilaminocarbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{4-metil-6-[4-(3-aminopropil-carbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 40 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(tiomorfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-114-tiomorfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(1,1-dioxo-116-tiomorfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;

- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(4-sulfamoil-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-fluoro-3-[4-metil-5-oxo-6-(4-sulfamoil-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico;
- 5 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- éster etílico del ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 10 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{4-metil-6-[4-(2-hidroxi-etil-metil-carbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzamida;
- 15 ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico;
- 4-terc-butil-N-(3-{4-etil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{4-etil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 20 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-etil-6-[4-(N-metiletanolamin-2-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{4-etil-6-[4-(metil-carbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-fluoro-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4,5-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico;
- ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-2-fluoro-benzoico;
- 25 4-terc-butil-N-(3-{3,4-dimetil-6-[4-(metil-carbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{3,4-dimetil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{3,4-dimetil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 30 4-terc-butil-N-(3-{3,4-dimetil-6-[4-(2-hidroxi-etil-metil-carbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(1H-indazol-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(1H-indazol-5-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 35 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[3-fluoro-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 40 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(5-{6-[4-(1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;

- 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-metanosulfonilaminocarbonil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-[4-metil-6-[4-(3-aminopropil-carbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-benzamida;
- 5 4-terc-butil-N-(3-[6-[4-(1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-[4-(tiomorfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1,4-tiomorfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- 10 4-terc-butil-N-(3-[6-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(4-sulfamoil-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-fluoro-3-[4-metil-5-oxo-6-(4-sulfamoil-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-5-[4-metil-5-oxo-6-(4-sulfamoil-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 15 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-[4-metil-5-oxo-6-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-fenil]-4,5-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico;
- ácido 3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico;
- 4-terc-butil-N-(3-{3,4-dimetil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-6-[3-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- 20 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-[4-metil-6-[4-(N,N-bis-(2-hidroxi-etil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-6-[4-(N,N-bis-(2-hidroxi-etil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- 25 éster morfolin-4-ilico del ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-bencenosulfónico;
- N-{3-[6-(1H-Benzoimidazol-5-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-ciano-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- 30 4-terc-butil-N-{3-[6-(6-hidroxi-piridin-3-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-[6-[4-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-[4-(3-oxo-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- 35 4-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-6-[4-(N-metil-N-(cianometil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(6-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridin-2-il)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-6-[4-(N-(2-metoxietil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- 40 4-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-6-[4-(N-(2-dimetilaminoetil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-fluoro-3-[4-metil-6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;

- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(4-oxazol-2-il-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
 4-terc-butil-N-{2-fluoro-3-[4-metil-6-(4-oxazol-2-il-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-imidazol-1-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
 4-terc-butil-N-{2-fluoro-3-[6-(4-imidazol-1-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 5 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(N,N-bis-(2-metoxietil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
 N-(3-{6-[4-(4-Acetil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 10 N-(3-{6-[4-(4-Acetil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-fluoro-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(tiomorfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 15 4-Bromo-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
 4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 20 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(4-tiomorfolin-4-il-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-imidazol-1-ilmetil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
 4-Bromo-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-([1,4]oxazepan-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 25 ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-fluoro-fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico;
 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(4-oxo-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 30 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 35 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(N-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
 (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-tiofen-2-carboxílico;
 4-terc-butil-N-{2-fluoro-3-[4-metil-6-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 40 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(N-(2-(2-hidroxi-etoxi)-etil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
 4-terc-butil-N-{2-fluoro-3-[6-(4-imidazol-1-ilmetil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;

- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-([1,4]oxazepan-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(N-(2,3-dihidroxi-propil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 5 4-terc-butil-N-{2-fluoro-3-[4-metil-5-oxo-6-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 10 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-fluoro-3-[4-metil-5-oxo-6-(4-tiomorfolin-4-il-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 4-terc-butil-ciclohexanocarboxílico;
- 15 4-terc-butil-N-(3-{4-etil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-Dimetilamino-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 20 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(4-oxo-4H-piridin-1-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-Isopropil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 25 4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-fluoro-3-[4-metil-5-oxo-6-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 30 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 35 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-N-(2-metoxi-etil)-N-metilaminocarbonil-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 40 6-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2,4-difluoro-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico;
- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(4-metoxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 45 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(N-metil-N-etilaminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;

- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(pirrolidin-1-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- N-(2-Metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3-fenil-acrilamida;
- N-(2-Fluoro-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3-(3-fluoro-fenil)-acrilamida;
- 5 (2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 10 (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico;
- (2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico;
- N-(2-Fluoro-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-metilsulfanil-benzamida;
- 15 N-(2-Metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-metilsulfanil-benzamida;
- 4-Etilsulfanil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 20 (2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido benzofuran-2-carboxílico;
- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 4,5-dibromo-tiofen-2-carboxílico;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-4-metil-5-oxo-6-[6-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-piridin-3-ilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-fenil)-benzamida;
- 25 4-terc-butil-N-(2,6-difluoro-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-Ciclopropil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 30 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(3-fluoro-4-tiomorfolin-4-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-[6-[3-fluoro-4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-benzamida;
- 35 6-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- 4-terc-butil-N-(3-[6-[4-(4-metoxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-benzamida;
- 40 4-terc-butil-N-(3-[6-[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-[6-[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 4-terc-butil-ciclohexanocarboxílico;
- 45 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-[6-[4-(etil-metil-amino)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-benzamida;

- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(etil-metil-amino)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(2-morfolin-4-il-piridin-4-ilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- (2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1 λ ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 5 N-(3-{6-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- N-(3-{6-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-hidroximetil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 10 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(4-piperidin-1-il-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(4-piridin-4-il-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-fluoro-3-[4-metil-6-(4-metilaminometil-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 15 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(3-etil-1-metil-ureidometil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(3-hidroximetil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 20 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(4-piridin-3-il-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[2-fluoro-3-(6-{4-[(metanosulfonil-metil-amino)-metil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-fenil]-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-nnetil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxi-piridin-3-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 25 amida del ácido 1-(4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-piperidin-4-carboxílico;
- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-N-metil-benzamida;
- N-(3-{6-[4-(4-Acetil-[1,4]diazepan-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 30 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-metanosulfonil-[1,4]diazepan-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-etil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- amida del ácido 1-(4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-piperidin-3-carboxílico;
- 35 amida del ácido 1-(4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-pirrolidin-2-carboxílico;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(piridin-4-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(1,1-dioxo-1 λ .6-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 40 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(1-oxi-piridin-3-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(1-oxi-piridin-4-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;

- 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-carbamimidoilmetil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{4-ciclopropil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 5 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(N-(piridin-4-ilmetil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(N-(piridin-3-ilmetil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 10 6-terc-butil-N-(3-[6-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-nicotinamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxi-piridin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{4-ciano-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 15 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(N-(piperidin-4-il)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(3-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- (2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ4-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico;
- 20 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(N-(1-etil-piperidin-4-il)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-hidroxi-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(3-nitro-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 25 N-{3-[6-(3-Amino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(3-hidroxi-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(N-(2-piridin-4-il-etil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 30 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- (2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ4-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- (2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ4-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 35 N-(2-Metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ4-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 6-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-nicotinamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(N-(3-amino-fenil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 40 N-(3-[6-[4-(4-Amino-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;

- 4-terc-butil-N-(3-[6-[4-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-benzamida;
- N-[3-[6-(Benzotiazol-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil]-4-terc-butil-benzamida;
- 5 N-(3-[6-[4-(2-Amino-piridin-4-ilmetoxi)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[3-(6-[4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[3-[6-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil]-benzamida;
- 10 (2-metil-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- (2-fluoro-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 15 4-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-6-[4-(2-morfolin-4-il-acetil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- (2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ4-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico;
- N-(2-Metil-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 20 N-(2-Fluoro-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-[4-(piridin-4-iloxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- 6-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-[4-(piridin-4-iloxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-nicotinamida;
- 25 4-terc-butil-N-[3-(6-[4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 6-terc-butil-N-[3-(6-[4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-nicotinamida;
- N-[3-[6-(3-Amino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil]-6-terc-butil-nicotinamida;
- 30 (2-metil-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico;
- N-[3-[6-(2-Amino-piridin-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil]-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-6-[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- 35 (2-metil-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico;
- (2-metil-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico;
- 4-Yodo-N-(2-metil-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- N-[3-[6-(3-Bencilamino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil]-4-terc-butil-benzamida;
- 40 6-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-6-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-nicotinamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-6-[4-(N-(tetrahidro-piran-4-il)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- 45 4-terc-butil-N-[2-metil-3-(4-metil-5-oxo-6-[4-[(tetrahidro-piran-4-ilamino)-metil]-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-fenil]-benzamida;

- N-(2-Metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-pirrolidin-1-il-benzamida;
- (3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico;
- 5 4-terc-butil-N-(3-{6-[3-(ciclohexanocarbonil-amino)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- N-{3-[6-(3-Amino-4-fluoro-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-carboxílico;
- 10 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-ilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- N-(2-Metil-3-{4-metil-6-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 15 6-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- 6-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-nicotinamida;
- 6-terc-butil-N-[3-(6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil]-nicotinamida;
- 20 ácido 4-(6-{3-[(6-terc-butil-piridin-3-carbonil)-amino]-2-metil-fenil}-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-benzoico;
- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido benzo[b]tiofen-5-carboxílico;
- 25 6-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[3-(piridin-3-iloxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 6-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[3-(piridin-3-iloxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 4,4-dimetil-croman-7-carboxílico;
- 30 6-terc-butil-N-(3-{6-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-nicotinamida;
- 6-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[3-(piridin-4-iloxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 35 6-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[3-(piridin-4-iloxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- 6-terc-butil-N-(3-{6-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-nicotinamida;
- 6-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- 40 6-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- 6-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-nicotinamida;
- 45 6-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;

- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(4-nitro-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
 N-{3-[6-(4-Amino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
 N-(3-{6-[4-(4-Amino-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-6-terc-butil-nicotinamida;
- 5 ácido 4-(6-{3-[(6-terc-butil-piridin-3-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-benzoico;
 4-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-[4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
 4-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-[4-(piridin-3-iloxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
 6-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-[4-(piridin-3-iloxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-nicotinamida;
- 10 6-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-[4-(piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-nicotinamida;
 6-terc-butil-N-[2-fluoro-3-(6-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-fenil]-nicotinamida;
- 15 4-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
 4-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-6-[4-(N-(hidroxi)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
 N-{3-[6-(3-Amino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 20 6-terc-butil-N-[3-(6-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoiil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-nicotinamida;
 6-terc-butil-N-(3-{6-[4-(cianometil-metil-carbamoiil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-nicotinamida;
- 25 6-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-[4-(3-oxo-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-nicotinamida;
 N-(3-{6-[4-(4-Etil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
 6-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-nicotinamida;
- 30 6-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-nicotinamida;
 N-{2-Metil-3-[4-metil-6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-4-piperidin-1-il-benzamida;
 4-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-[4-(N-(1-amino-etiliden))-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- 35 4-terc-butil-N-{3-[6-(3-ciclopropilaminometil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(3-piperidin-1-ilmetil-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
 4-terc-butil-N-[3-(6-{3-[(cianometil-metil-amino)-metil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 40 amida del ácido 1-(3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-bencil)-piperidin-4-carboxílico;
 4-terc-butil-N-{3-[6-(3-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-metil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil}-benzamida;
- 45 4-terc-butil-N-[3-(6-{3-[(2-hidroxi-etilamino)-metil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;

- 4-terc-butil-N-(3-{6-[3-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[3-(2-hidroximetil-morfolin-4-ilmetil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 5 (4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico;
- (4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico;
- 10 (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3]bipiridinil-6'-carboxílico;
- 6-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- N-(3-{6-[4-(1,1-Dioxo-116-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 15 6-terc-butil-N-(3-{6-[4-(1,1-dioxo-116-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-fluoro-fenil)-nicotinamida;
- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 2-terc-butil-pirimidin-5-carboxílico;
- 6-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- 20 N-(3-{6-[4-(4-Amino-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-fluoro-fenil)-6-terc-butil-nicotinamida;
- 6-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- 25 (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-pirazin-2-carboxílico;
- 6-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- N-(2-Metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 30 N-(3-{6-[4-(4-Etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 6-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- 6-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-fluoro-fenil)-nicotinamida;
- 35 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(4-oxo-piperidin-1-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- N-(3-{6-[4-(3-Amino-propilcarbamoil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-fluoro-fenil)-6-terc-butil-nicotinamida;
- 40 N-(3-{6-[4-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida
- 6-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-nicotinamida;
- 4-Azepan-1-il-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 45 (2-fluoro-3-{6-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico;

- N-{3-[5-(3-Amino-fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
 (3-{5-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-fenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico;
- 4-terc-butil-N-{3-[1,4-dimetil-5-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 5 4-terc-butil-N-(3-{5-[4-(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil)-benzamida;
- 6-terc-butil-N-(3-{6-[4-(carbamoilmetil-metil-carbamoil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-nicotinamida;
- 6-terc-butil-N-{3-[6-(4-hidroxicarbamoil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-nicotinamida;
- 10 (3-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico;
- N-(3-{6-[4-(4-Amino-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 15 ácido 4-{6-[3-(4-(1-piperidinil)-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzohidroxámico;
- (3-{6-[4-(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico;
- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-pirazin-2-carboxílico;
- 20 (3-{6-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico;
- N-(2-Metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-(4-metil-piperidin-1-il)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 25 (3-{6-[4-(2-hidroxi-metil-morfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico;
- N-(2-Metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(3-oxo-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 30 4-(1-Piperidinil)-N-(3-{4-metil-6-[4-(2-hidroxi-etil-metil-carbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(1H-pirazol-3-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- N-(3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-isonicotinamida;
- (3-{6-[4-(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-pirazin-2-carboxílico;
- 35 (3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-fluoro-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico;
- (3-{6-[4-(carbamoilmetil-metil-carbamoil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico;
- (3-{6-[4-(carbamoilmetil-metil-carbamoil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 40 N-(2-Metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-(3-metil-piperidin-1-il)-benzamida;
- N-{3-[6-(3-Acetilamino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- (3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico;
- 45

- (3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido tiazol-4-carboxílico;
- éster etílico del ácido (3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-carbámico;
- 5 4-terc-butil-N-(3-{6-[3-(2-metoxi-acetilamino)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-pirimidin-2-carboxílico;
- 10 4-(Isopropil-metil-amino)-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 15 N-[2-Metil-3-(4-metil-5-oxo-6-{4-[(tetrahidro-piran-4-ilamino)-metil]-fenilamino}-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-fenil]-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 20 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-[[2-hidroxi-etil]-metil-amino]-metil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil}-benzamida;
- N-[3-(6-{4-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 25 amida del ácido 1-(4-{4-Metil-6-[2-metil-3-(4-piperidin-1-il-benzoilamino)-fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-piperidin-4-carboxílico;
- (3-{6-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-pirazin-2-carboxílico;
- N-(2-Metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida;
- 30 4-terc-butil-N-[2-fluoro-3-(4-metil-6-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetilamino]-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-fenil]-benzamida;
- N-{3-[6-(3-Amino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- N-{3-[6-(3-Amino-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 35 (2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico;
- (3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico;
- [3-(6-{2-metil-3-[(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carbonil)-amino]-fenil}-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-fenil]-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico;
- 40 (5-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-2-fluoro-fenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico;
- Éster 3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenílico del ácido acético;
- N-(2-Metil-3-{6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 45 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;

- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 6-terc-butil-piridazin-3-carboxílico;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 5 4-Imidazol-1-il-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[3-(3-metoxi-propionilamino)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 10 (3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido furan-2-carboxílico;
- 6-terc-butil-N-(3-{6-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-nicotinamida;
- 4-terc-butil-N-[3-(6-[4-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 15 Éster tetrahidro-furan-3-ílico del ácido (3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-carbámico;
- (3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico;
- 20 (3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico;
- N-{3-[6-(5-Amino-piridin-3-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(1H-indol-5-ilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- (3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico;
- 25 4-terc-butil-N-(3-{6-[3-(2-hidroxi-acetilamino)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[3-(6-ciclopropilamino-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[3-(6-hidroxi-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[3-(2-etoxi-acetilamino)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 30 N-{3-[6-(3-Amino-4-metil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[3-(2-hidroxi-2-metil-propionilamino)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 35 (3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 40 N-{3-[6-(3-Amino-4-cloro-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- N-(3-{6-[3-Amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- N-(2-Metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-(2-metil-piperidin-1-il)-benzamida;

- (3-{6-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(3-dimetilamino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 5 4-terc-butil-N-[3-(6-{4-[(2-hidroxi-etilamino)-metil]-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil]-benzamida;
- éster fenílico del ácido (3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-carbámico;
- 10 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-ciclopropilaminometil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[3-(6-{4-[(carbamoilmetil-amino)-metil]-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil]-benzamida;
- 4-(4-Metoximetoxi-piperidin-1-il)-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 15 N-(3-{6-[3-(2-Amino-acetilamino)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- (3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido azetidín-2-carboxílico;
- (5-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-2-metil-fenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico;
- 20 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 1-Metil-3-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-(2-fenil-benzoxazol-7-il)-1H-pirazin-2-ona;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(1-metil-piperidin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 25 5-[2-(4-Metoxi-fenil)-benzooxazol-7-il]-1-metil-3-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazin-2-ona;
- 4-terc-butil-N-3-[6-(1H-indol-5-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-benzamida;
- N-{3-[6-(3-Aminometil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(1-etil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 30 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-6-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-Furan-2-il-N-(2-metil-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- 35 4-(2-Metoxi-1,1-dimetil-etil)-N-(2-metil-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 40 {3-[6-(3-amino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-amida del ácido 6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-2-hidroxi-benzoico;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-3-nitro-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- 45

- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 4-Azetidin-1-il-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 5 4-terc-butil-3-metoxi-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-2-metoxi-benzoico;
- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carboxílico;
- 10 4-(1-Metoxi-1-metil-etil)-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-(2,2-Dimetil-propionil)-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 15 4-terc-butil-N-(3-{6-[3-metoxi-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-2-metoxi-N-(3-metoxi-propil)-benzamida;
- N-{3-[6-(3-Aciloilamino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(1H-indol-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 20 4-terc-butil-N-[3-(6-{4-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-etilaminometil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-dietilaminometil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 25 4-terc-butil-N-[3-(6-{4-[(isopropil-metil-amino)-metil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(2-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[2-metil-3-(4-metil-5-oxo-6-{4-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-etil]-fenilamino}-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-fenil]-benzamida;
- 30 5-Amino-2-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N-ciclopropil-benzamida;
- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5-amino-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 35 2-Amino-N-{3-[6-(benzotiazol-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[3-(6-{2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-piridin-4-ilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 40 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N-(2-hidroxi-etil)-2-metoxi-N-metil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[3-metoxi-4-(piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 45 N-{3-[6-(3-Amino-4-morfolin-4-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;

- N-{3-[6-(4-Amino-2-piperidin-1-ilmetil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- ácido (4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-bencilamino)-acético;
- 5 4-terc-butil-N-[3-(6-[4-[(ciclopropilmetil-amino)-metil]-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil]-benzamida;
- N-{3-[6-(3-Amino-4-tiomorfolin-4-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-[4-(piperidin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- 10 N-(3-{6-[3-Amino-4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- N-(3-{6-[3-Amino-4-(piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 15 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[3-(6-[4-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[3-(6-[4-[2-(2-hidroxi-etilamino)-etil]-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 20 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-[2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-etil]-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(2-dietilamino-etil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 2-Amino-4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-benzamida;
- 25 4-[2-(2-Metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-N-(2-metil-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- 4-(3-Metoximetoxi-piperidin-1-il)-N-(2-metil-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-hidroximetil-3-metoxi-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 30 4-terc-butil-N-{3-[6-(1H-indol-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 35 2-Amino-4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[6-(4-morfolin-4-il-3-nitro-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(4-morfolin-4-il-3-nitro-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- N-{3-[6-(3-Amino-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 40 2-Amino-4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N-(2-dietilamino-etil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-[4-etil-6-[4-(fenil-carbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-[4-etil-6-[4-(2-metil-fenil-carbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-benzamida;

- 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-ciclopropilaminometil-3-metoxi-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-ciclopropilaminometil-3-metoxi-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 5 4-terc-butil-N-{3-[6-(3-{2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-etil}-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- N-(3-{6-[3-Amino-4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 10 4-(1-Metil-ciclobutil)-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- N-{3-[6-(4-[[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil]-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[3-(6-{3-[2-(2-hidroxi-etilamino)-etil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 15 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[3-(6-{3-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-etil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[3-(6-{3-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 20 N-{3-[6-(3-{2-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-etil}-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 25 N-(3-{6-[4-(4-Aminometil-4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-ilo}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- ácido 2-amino-4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico;
- 5-(3-Amino-2-metil-fenil)-1-metil-3-(4-morfolin-4-il-3-nitro-fenilamino)-1H-pirazin-2-ona;
- {3-[6-(3-amino-4-morfolin-4-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico;
- 30 {3-[6-(3-amino-4-morfolin-4-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- N-{3-[6-(3-Amino-4-morfolin-4-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 35 N-(2-Metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-metilsulfanil-benzamida;
- N-{3-[6-(3-Amino-4-ciclopropilaminometil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- (3-[6-[3-amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 40 N-(3-{6-[3-Amino-4-(tiomorfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 2-Amino-4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N-piridin-3-il-benzamida;
- 45 N-(5-{6-[3-Amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;

- 2-Amino-4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-benzamida;
- (2-metil-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido octahidro-isoquinolin-2-carboxílico;
- 5 N-(3-{6-[3-Amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-6-terc-butil-nicotinamida;
- N-{3-[6-(2-Amino-indan-5-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- N-(3-{6-[3-Amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-fluoro-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 10 N-{3-[6-(3-Amino-4-metoxi-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- N-(3-{6-[3-Amino-4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 15 N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- amida del ácido 1-(2-amino-4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-piperidin-4-carboxílico;
- 20 N-{3-[6-(3-Amino-4-morfolin-4-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- N-(3-{6-[4-(4-Aminometil-4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 25 N-(3-{6-[4-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-pentafluoroetil-benzamida;
- {2-metil-3-[4-metil-6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 30 (3-{6-[3-amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-fluoro-fenil)-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- N-{3-[6-(3-Amino-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- (3-{6-[3-amino-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 35 N-{3-[6-(3-Amino-4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(3-metoxi-4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 40 N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- N-(3-{6-[3-Amino-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- (3-{6-[3-amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 45 N-{3-[6-(3-Amino-4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;

- éster metílico del ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-2-metil-benzoico;
- ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-2-metil-benzoico;
- 5 (3-{6-[3-amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-fluoro-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(3-metil-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 10 [2-metil-3-(4-metil-5-oxo-6-{4-[(tetrahidro-piran-4-ilamino)-metil]-fenilamino}-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(4-[1,4]oxazepan-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- {3-[6-(4-hidroximetil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 15 [3-(6-{4-[(carbamoilmetil-amino)-metil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- (3-{6-[3-amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 20 (3-{6-[3-amino-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 1-(2-Amino-4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-4-hidroxi-piridinio;
- N-[3-(6-{3-Amino-4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-4-terc-butil-benzamida;
- 25 N-(3-{6-[3-Amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
- N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 30 (2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico;
- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- [2-metil-3-(4-metil-5-oxo-6-{4-[(tetrahidro-piran-4-ilamino)-metil]-fenilamino}-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 35 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(4-[1,4]oxazepan-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- {3-[6-(4-hidroximetil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 40 [3-(6-{4-[(carbamoilmetil-amino)-metil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- (3-{6-[3-amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- (3-{6-[3-amino-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 45 1-(2-Amino-4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-4-hidroxi-piridinio;

- N-[3-(6-{3-Amino-4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-4-terc-butil-benzamida;
- N-(3-{6-[3-Amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 5 N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- (3-{6-[3-amino-4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 10 N-(3-{6-[3-Amino-4-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- N-(3-{6-[3-Amino-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- N-{3-[6-(3-Amino-4-piperidin-1-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 15 4-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- amida del ácido 1-[2-Amino-4-(4-metil-6-[2-metil-3-[(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carbonil)-amino]-fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-benzoil]-piperidin-4-carboxílico;
- 20 (3-{6-[3-amino-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- (3-{6-[3-amino-4-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- (3-{6-[3-amino-4-(3-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 25 N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- N-(3-{6-[3-Amino-4-(2-hidroxi-metil-morfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 30 N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-hidroxi-metil-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- amida del ácido 1-[2-Amino-4-(4-metil-6-[2-metil-3-[(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carbonil)-amino]-fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-fenil]-piperidin-4-carboxílico;
- (3-{6-[3-amino-4-(2-hidroxi-metil-morfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 35 [3-(6-{3-amino-4-[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoiil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[3-nitro-4-(piridin-3-iloxi)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 40 N-[3-(6-{3-Amino-4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-4-terc-butil-benzamida;
- {2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(piridin-3-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 4,5,6,7-Tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-metil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 45 N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-metoxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;

N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-ciano-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;

amida del ácido 1-[2-amino-4-(4-metil-6-{2-metil-3-[(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carbonil)-amino]-fenil}-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-fenil]-piperidin-3-carboxílico;

5 N-(3-{6-[3-Amino-4-(3-hidroxi-metil-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;

N-(3-{6-[3-Amino-4-(3-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida; y

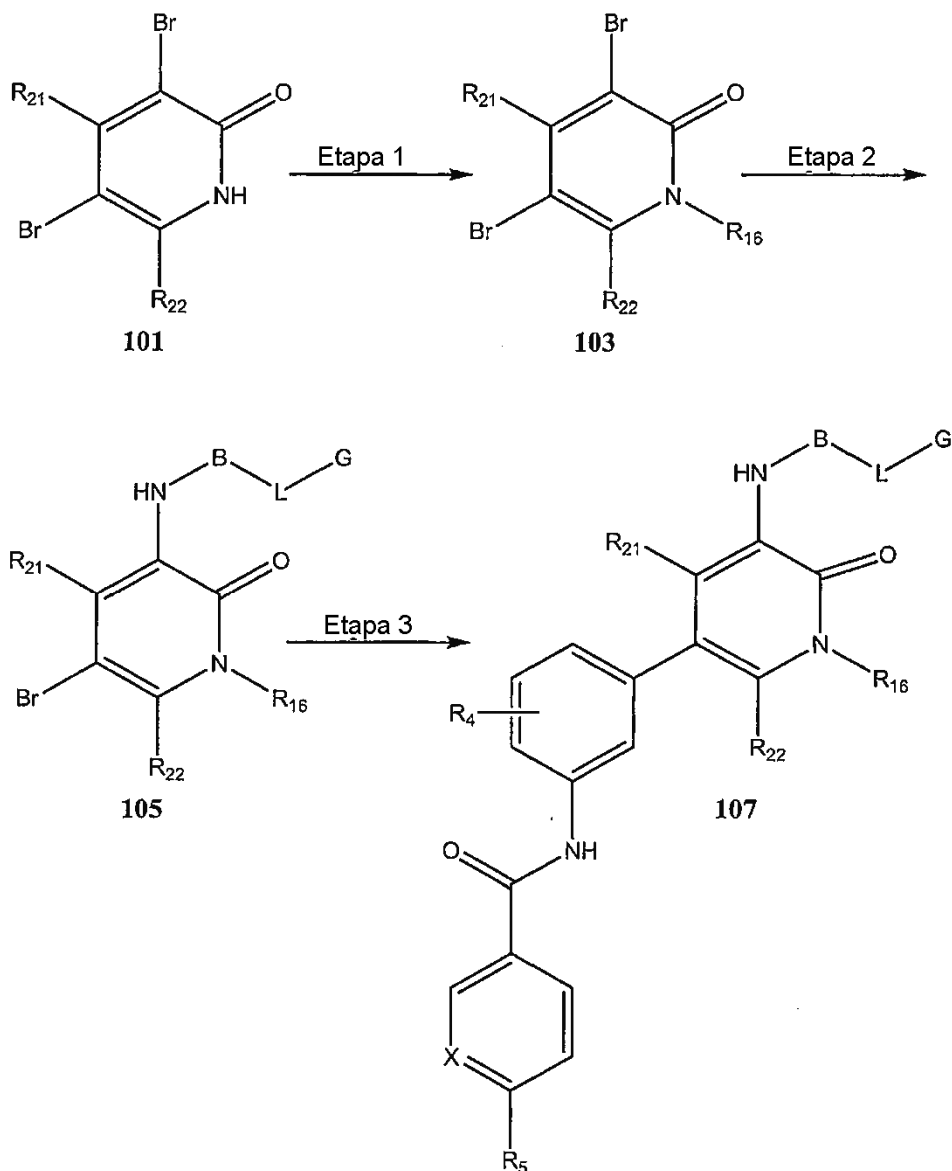
10 {2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(piridin-4-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico, y

sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no colvalentes, profármacos, y mezclas de los mismos.

Los métodos para obtener los nuevos compuestos descritos en la presente memoria resultarán evidentes para los expertos ordinarios en la técnica, describiéndose procedimientos adecuados, por ejemplo, en el esquema de reacción y ejemplos a continuación, y en las referencias citadas en la presente memoria.

15

Esquema de Reacción 1

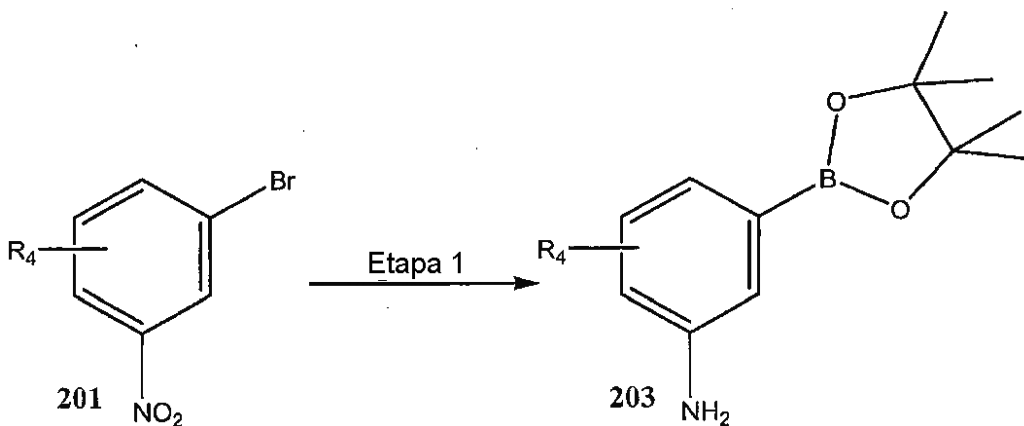


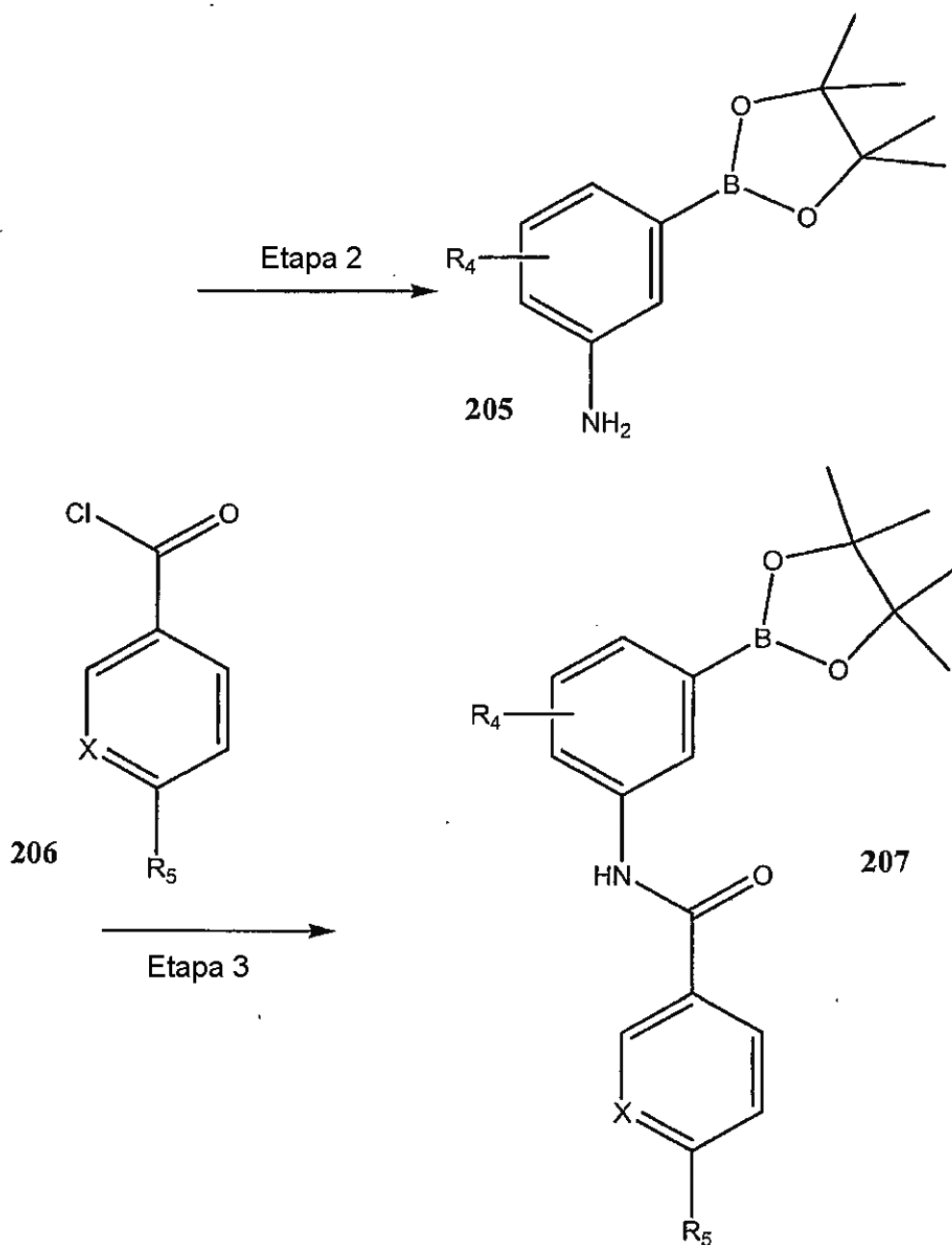
Haciendo referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 1, a una suspensión de 3,5-dibromo-1H-piridin-2-ona y carbonato de potasio en polvo en un disolvente inerte tal como DMF se le añade un exceso (tal como aproximadamente 1,1 equivalentes) de un compuesto de fórmula $R_{16}-Q$, en la que Q es un grupo saliente, tal como halo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante alrededor de 18 h. El producto, un compuesto de Fórmula 103, se aísla y opcionalmente se purifica.

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 2, a una disolución de un compuesto de fórmula 103 en un disolvente inerte tal como tolueno se le añade un exceso (tal como alrededor de 1,2 equivalentes) de un compuesto de fórmula $NH_2-B-L-G$, alrededor de 0,07 equivalentes de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, alrededor de 0,05 equivalentes de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y un exceso (tal como alrededor de 1,4 equivalentes) de carbonato de cesio. El tubo de la reacción se cierra herméticamente, y se calienta a alrededor de 120°C durante alrededor de 2 d. El producto, un compuesto de fórmula 105, se aísla y opcionalmente se purifica.

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 3, se calienta a alrededor de 100°C en una vasija a presión cerrada herméticamente durante 16 h una mezcla de un compuesto de fórmula 105 y un exceso (tal como alrededor de 1,1 equivalentes) de un compuesto de fórmula 207, mostrado más abajo en el Esquema de Reacción 2; 0,1 equivalentes de tetraquis(trifenilfosfina)paladio; y una base tal como carbonato de sodio 1N en un disolvente inerte tal como 1,2-dimetoxietano. El producto, un compuesto de fórmula 107, se aísla y opcionalmente se purifica.

Esquema de reacción 2



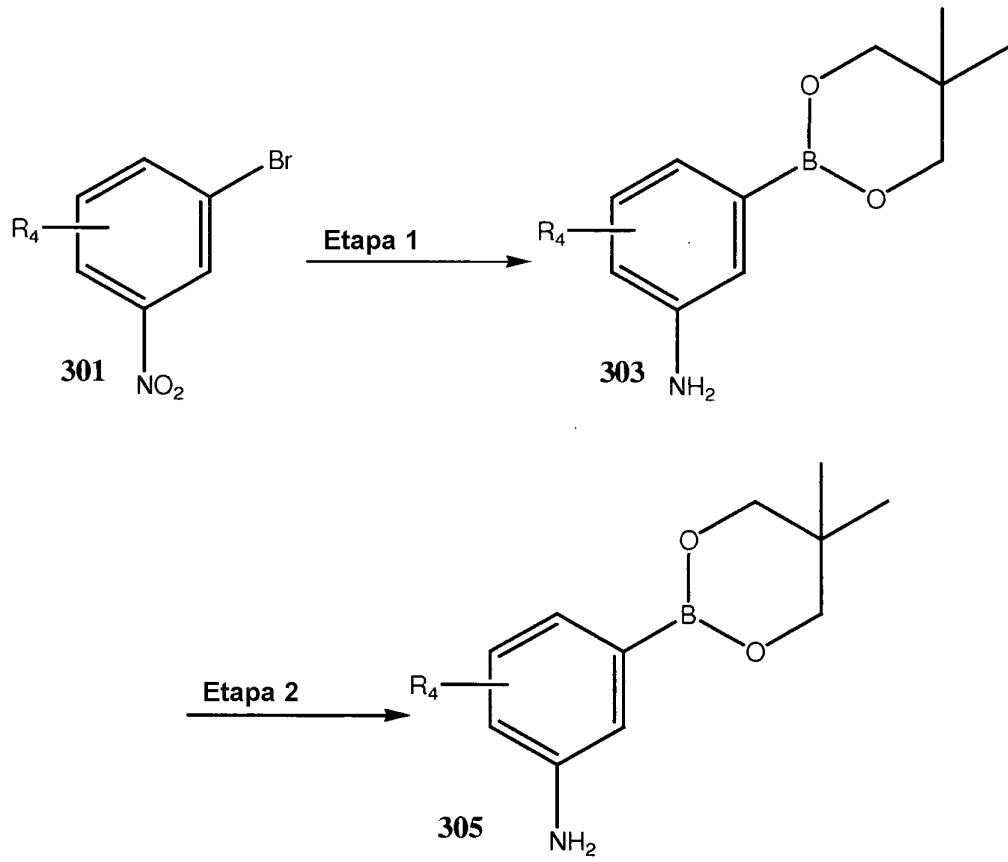


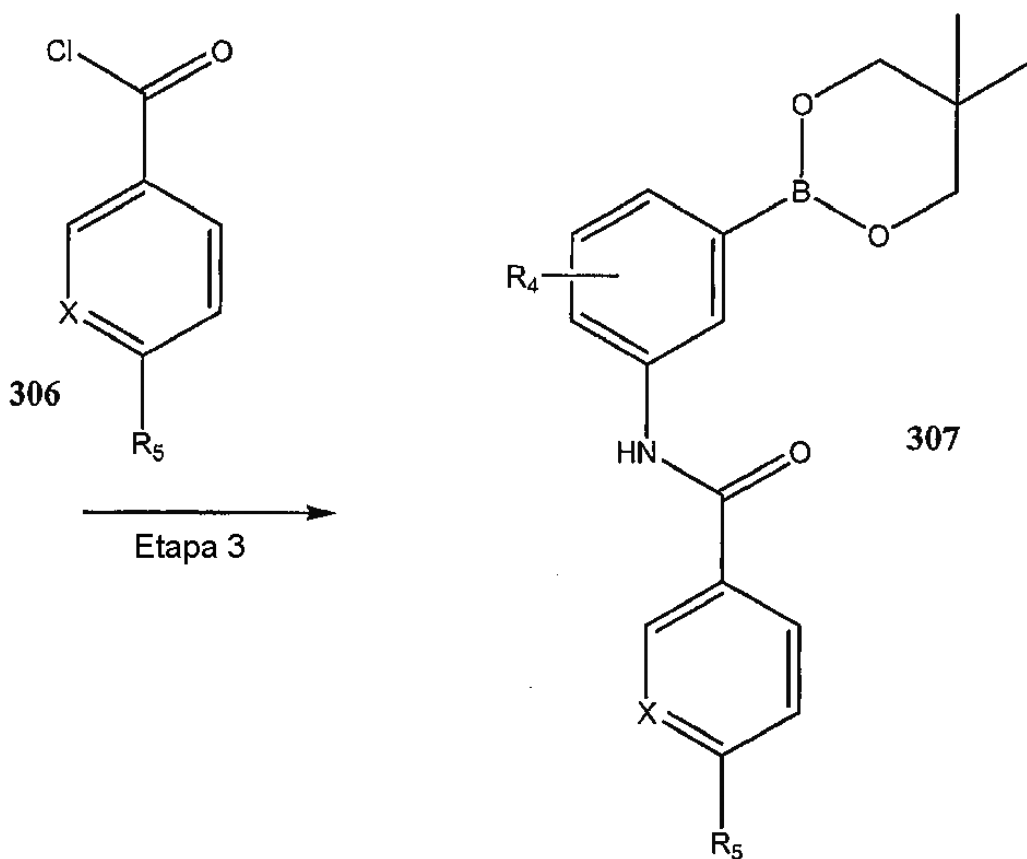
Haciendo referencia al Esquema de Reacción 2, Etapa 1, a una suspensión de un compuesto de fórmula 201, bis(pinacolato)diboro, y una base tal como acetato de potasio se le añaden alrededor de 0,03 equivalentes del complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1). Se calienta la reacción a alrededor de 85°C durante alrededor de 20 h. El producto, un compuesto de fórmula 203, se aísla y opcionalmente se purifica.

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 2, Etapa 2, se añade paladio al 10% sobre carbón a una mezcla de un compuesto de fórmula 203 en un disolvente prótico polar, tal como metanol. A la mezcla se le añade gas hidrógeno. Se agita la reacción a presión de balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante alrededor de 13 h. El producto, un compuesto de fórmula 205, se aísla y opcionalmente se purifica.

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 2, Etapa 3, se añade en porciones una disolución de alrededor de un equivalente de un compuesto de fórmula 206 en un disolvente inerte, tal como diclorometano, a una disolución de un compuesto de Fórmula 205 y una base, tal como trietilamina, en un disolvente inerte tal como diclorometano. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h. El producto, un compuesto de Fórmula 207, se aísla y opcionalmente se purifica.

Esquema de reacción 3



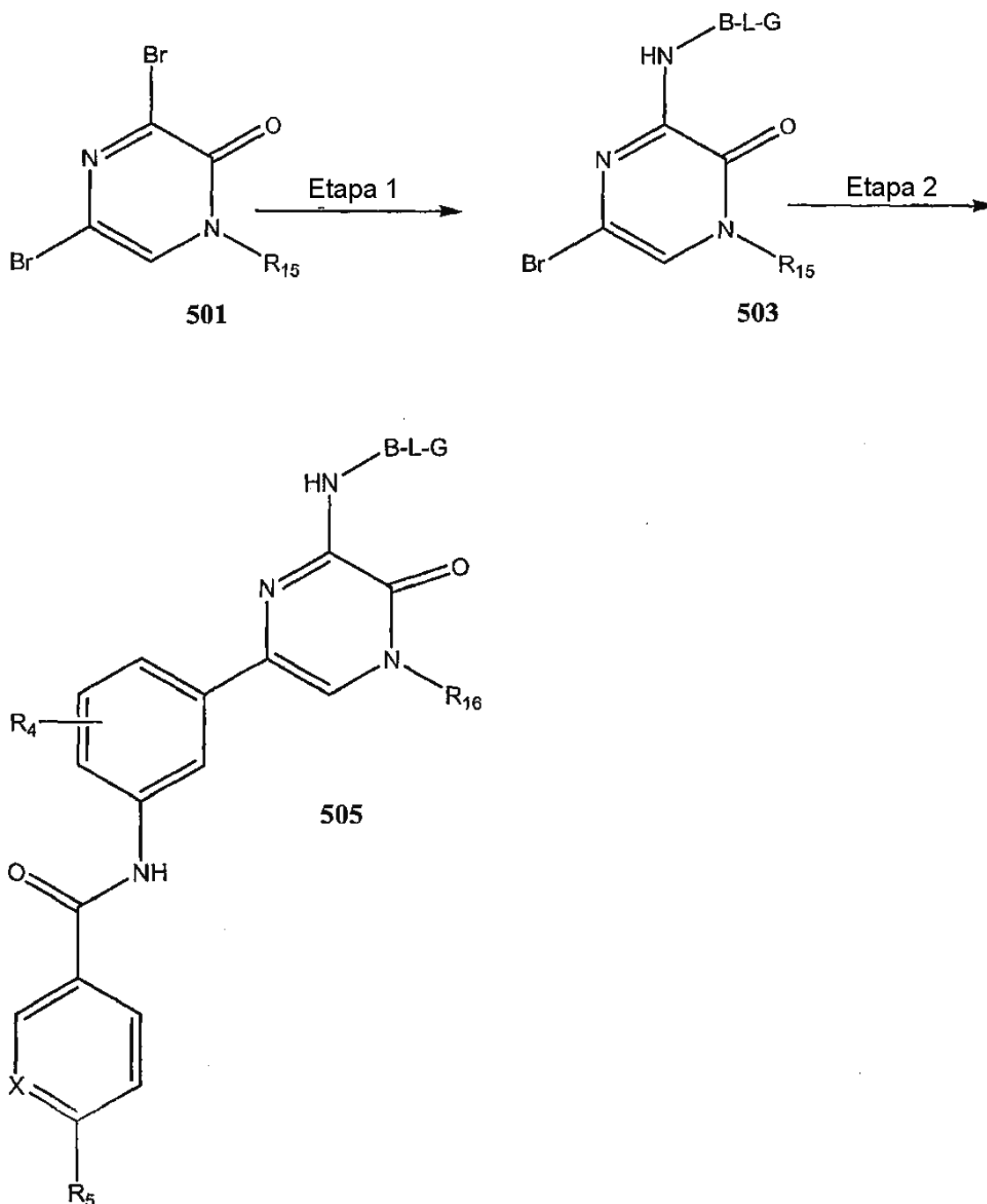


Haciendo referencia al Esquema de Reacción 3, Etapa 1, se calienta a reflujo durante alrededor de 3 h una mezcla de un compuesto de fórmula 301; un exceso (tal como de alrededor de 1,2 equivalentes) de bis(glicolato de neopentilo)diboro; y alrededor de 0,3 equivalentes de complejo 1:1 de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio con diclorometano; y una base tal como acetato de potasio en un disolvente inerte tal como dioxano. El producto, un compuesto de fórmula 303, se aísla y opcionalmente se purifica.

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 3, Etapa 2, se trata una mezcla de un compuesto de fórmula 303 y paladio al 10% sobre carbono en un disolvente inerte tal como acetato de etilo y metanol con 40 psi de hidrógeno durante alrededor de 2 h a temperatura ambiente. El producto, un compuesto de fórmula 305, se aísla y opcionalmente se purifica.

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 3, Etapa 3, se trata gota a gota una disolución de un compuesto de Fórmula 305 y una base, tal como trietilamina en un disolvente inerte tal como THF con alrededor de un equivalente de un cloruro de ácido de la fórmula 306, y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante alrededor de 15 min. El producto, un compuesto de Fórmula 307, se aísla y opcionalmente se purifica.

Esquema de reacción 4



Haciendo referencia al Esquema de Reacción 4, Etapa 1, se calienta a alrededor de 130°C durante alrededor de 1 h una mezcla de un compuesto de Fórmula 501, alrededor de un equivalente de un compuesto de NH₂-B-L-G, y una base inerte tal como 1-metil-2-pirrolidiona. El producto, un compuesto de Fórmula 503, se aísla y opcionalmente se purifica.

5

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 4, Etapa 2, se calienta a alrededor de 100°C en una vasija a presión cerrada herméticamente durante alrededor de 16 h una mezcla de un compuesto de Fórmula 503, un exceso (tal como alrededor de 1,2 equivalentes) de un compuesto de Fórmula 107, alrededor de 0,05 equivalentes de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, y una base tal como carbonato de sodio 1N en un disolvente inerte, tal como 1,2-dimetoxietano. El producto, un compuesto de Fórmula 505, se aísla y opcionalmente se purifica.

10

5 En algunas realizaciones, las entidades químicas descritas en la presente memoria se administran como una formulación o composición farmacéutica. Por consiguiente, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad química escogida de compuestos como se describen en la presente memoria y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas de los mismos, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable escogido de portadores, adyuvantes y excipientes.

10 Los vehículos farmacéuticamente aceptables deben presentar una pureza suficientemente alta y una toxicidad suficientemente baja para hacerlos adecuados para su administración al animal que está tratándose. El vehículo puede ser inerte o puede presentar beneficios farmacéuticos. La cantidad de vehículo empleada junto con la entidad química es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para su administración por dosis unitaria de la entidad química.

15 Portadores farmacéuticamente aceptables a modo de ejemplo o componentes de los mismos son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y metilcelulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, tales como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites sintéticos; aceites vegetales, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva y aceite de maíz; polioles tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ácido alginico; disoluciones de tampón de fosfato; emulsionantes, tales como TWEENS; agentes humectantes, tales como laurilsulfato de sodio; agentes colorantes; agentes aromatizantes; agentes de preparación de comprimidos; 20 estabilizantes; antioxidantes; conservantes; agua libre de pirógenos, disolución salina isotónica; y disoluciones de tampón de fosfato.

Pueden incluirse agentes activos opcionales en una composición farmacéutica, que no interfieren sustancialmente con la actividad de la entidad química de la presente invención.

25 Se mezclan concentraciones eficaces de al menos una entidad química escogida de compuestos como se describen en la presente memoria y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas de los mismos, con un vehículo farmacéutico aceptable adecuado. En casos en los que la entidad química presenta una solubilidad insuficiente, pueden utilizarse métodos para solubilizar compuestos. Tales métodos son conocidos por aquellos de pericia en la técnica, e incluyen de manera no limitativa la utilización de codisolventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), la utilización de tensioactivos, tales como TWEEN, o la disolución en bicarbonato de sodio acuoso. 30

Tras el mezclado o la adición de la entidad química descrita en la presente memoria, la mezcla resultante puede ser una disolución, suspensión, emulsión o similar. La forma de la mezcla resultante depende de varios factores, incluyendo el modo de administración previsto y la solubilidad de la entidad química en el vehículo escogido. La concentración eficaz suficiente para mejorar los síntomas de la enfermedad tratada se puede determinar empíricamente. 35

Las entidades químicas descritas en la presente memoria pueden administrarse por vía oral, por vía tópica, por vía parenteral, por vía intravenosa, mediante inyección intramuscular, mediante inhalación o pulverización, por vía sublingual, por vía transdérmica, mediante administración bucal, por vía rectal, como una disolución oftálmica o mediante otros medios, en formulaciones unitarias de dosificación.

40 Las formulaciones de dosificación adecuadas para la utilización oral incluyen, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a la utilización oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes, tales como agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones agradables y farmacéuticamente elegantes. En algunas realizaciones, las formulaciones orales contienen desde 0,1 hasta 99% de al menos una entidad química descrita en la presente memoria. En algunas realizaciones, las formulaciones orales contienen al menos un 5% (% en peso) de al menos una entidad química descrita en la presente memoria. Algunas realizaciones contienen desde 25% hasta 50% o desde 5% hasta 75% de al menos una entidad química descrita en la presente memoria. 45

50 Las composiciones administradas por vía oral incluyen también disoluciones líquidas, emulsiones, suspensiones, polvos, gránulos, elixires, tinturas, jarabes y similares. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de tales composiciones se conocen bien en la técnica. Las formulaciones orales pueden contener conservantes, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina, agentes de enmascaramiento del sabor y agentes colorantes.

55 Los componentes típicos de portadores para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un demulgente.

Las entidades químicas descritas en la presente memoria pueden incorporarse en preparaciones líquidas orales tales como suspensiones acuosas u oleosas, disoluciones, emulsiones, jarabes, o elixires, por ejemplo. Además, las formulaciones que contienen estas entidades químicas pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su utilización. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, glucosa/azúcar, jarabe, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábica), vehículos no acuosos, que pueden incluir aceites comestibles (por ejemplo, aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres silícicos, propilenglicol y alcohol etílico), y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo y ácido sórbico).

Para una suspensión, los agentes de suspensión típicos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, AVICEL RC-591, tragacanto y alginato de sodio; los agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80; y los conservantes típicos incluyen metilparabeno y benzoato de sodio.

Las suspensiones acuosas contienen el/los material(es) activo(s) en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica; agentes dispersantes o humectantes; fosfátidos que se producen de manera natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como sustituto de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo sustituto de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo los principios activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes pueden añadirse para proporcionar preparaciones orales agradables. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se producen de manera natural, por ejemplo goma arábica o goma tragacanto, fosfátidos que se producen de manera natural, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Se muestran a modo de ejemplo, agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados mediante los ya mencionados anteriormente.

Los comprimidos comprenden típicamente adyuvantes farmacéuticamente aceptables convencionales como diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa; aglutinantes tales como almidón, gelatina y sacarosa; disgregantes tales como almidón, ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Los deslizantes tales como dióxido de silicio se pueden utilizar para mejorar las características de flujo de la mezcla de polvo. Pueden añadirse agentes colorantes, tales como los colorantes FD&C, para mejorar el aspecto. Agentes edulcorantes y aromatizantes, tales como aspartamo, sacarina, mentol, menta y aromas de frutas, pueden ser adyuvantes útiles para comprimidos masticables. Las cápsulas (incluyendo formulaciones de liberación en el tiempo y de liberación sostenida) comprenden típicamente uno o más diluyentes sólidos descritos anteriormente. La selección de componentes portadores depende a menudo de consideraciones secundarias tales como sabor, coste y estabilidad durante el almacenamiento.

Tales composiciones pueden recubrirse también mediante métodos convencionales, típicamente con revestimientos dependientes del pH o del tiempo, de manera que la entidad química se libera en el tubo digestivo en las proximidades de la aplicación tópica deseada, o a diversos tiempos para extender la acción deseada. Tales formas de dosificación incluyen típicamente, pero no se limitan a, uno o más de acetato-ftalato de celulosa, acetato-ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, revestimientos de Eudragit, ceras y laca.

Las formulaciones para la utilización oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina duras en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín,

o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

5 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable puede ser también una suspensión o disolución inyectable estéril en un vehículo parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer, y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles, como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido
10 incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico pueden ser útiles en la preparación de inyectables.

15 Las entidades químicas descritas en la presente memoria pueden administrarse por vía parenteral en un medio estéril. La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intratecal, o técnicas de infusión. Las entidades químicas descritas en la presente memoria, dependiendo del vehículo y la concentración utilizada, pueden o bien suspenderse o bien disolverse en el vehículo. Ventajosamente, los adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tamponantes pueden disolverse en el vehículo. En muchas composiciones para administración parenteral, el portador comprende al menos 90% en peso de la composición total. En algunas realizaciones, el portador para administración parenteral se escoge de propilenglicol, oleato de etilo, pirrolidona, etanol y aceite de sésamo.

20 Las entidades químicas descritas en la presente memoria pueden administrarse también en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

25 Las entidades químicas descritas en la presente memoria pueden formularse para aplicación local o tópica, tal como para aplicación tópica a la piel y las membranas mucosas, tal como en el ojo, en forma de geles, cremas y lociones y para aplicación al ojo. Las composiciones tópicas pueden estar en cualquier forma, incluyendo, por ejemplo, disoluciones, cremas, pomadas, geles, lociones, leches, limpiadores, hidratantes, pulverizaciones, parches cutáneos y similares.

30 Tales disoluciones pueden formularse como disoluciones isotónicas al 0,01%-10%, pH 5-7, con sales apropiadas. Las entidades químicas descritas en la presente memoria pueden formularse también para administración transdérmica como un parche transdérmico.

35 Las composiciones tópicas que comprenden al menos una entidad química descrita en la presente memoria pueden mezclarse con una variedad de materiales portadores bien conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, agua, alcoholes, gel de aloe vera, alantoína, glicerina, aceites de vitamina A y E, aceite mineral, propilenglicol, propionato de miristilo PPG-2 y similares.

Otros materiales adecuados para su utilización en portadores tópicos incluyen, por ejemplo, emolientes, disolventes, humectantes, espesantes y polvos. Ejemplos de cada uno de estos tipos de materiales, que pueden utilizarse individualmente o como mezclas de uno o más materiales, son los siguientes:

40 Los emolientes representativos incluyen alcohol estearílico, monoricinooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, propano-1,2-diol, butano-1,3-diol, aceite de visón, alcohol cetílico, isoestearato de iso-propilo, ácido estearico, palmitato de iso-butilo, estearato de isocetilo, alcohol oleílico, laurato de isopropilo, laurato de hexilo, oleato de decilo, octadecan-2-ol, alcohol isocetílico, palmitato de cetilo, dimetilpolisiloxano, sebacato de di-n-butilo, miristato de iso-propilo, palmitato de iso-propilo, estearato de iso-propilo, estearato de butilo, polietilenglicol, trietilenglicol, lanolina, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de maní, aceite de ricino, alcoholes de lanolina
45 acetilados, petróleo, aceite mineral, miristato de butilo, ácido isoestearico, ácido palmítico, linoleato de isopropilo, lactato de Laurilo, lactato de miristilo, oleato de decilo y miristato de miristilo; propelentes, tales como propano, butano, iso-butano, éter dimetilico, dióxido de carbono y óxido nitroso; disolventes, tales como alcohol etílico, cloruro de metileno, iso-propanol, aceite de ricino, éter monoetilico de etilenglicol, éter monobutilico de dietilenglicol, éter monoetilico de dietilenglicol, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, tetrahidrofurano; humectantes, tales como glicerina,
50 sorbitol, 2-pirrolidona-5-carboxilato de sodio, colágeno soluble, ftalato de dibutilo y gelatina; y polvos, tales como caliza, talco, tierra de Fuller, caolín, almidón, gomas, dióxido de silicio coloidal, poliácido de sodio, esmectitas de tetraalquilamonio, esmectitas de trialkilamonio, silicato de aluminio y magnesio químicamente modificado, arcilla montmorillonítica modificada de manera orgánica, silicato de aluminio hidratado, sílice pirolizada, polímero de carboxivinilo, carboximetil celulosa sódica y monoestearato de etilenglicol.

55 Las entidades químicas descritas en la presente memoria pueden administrarse también por vía tópica en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina y fosfatidilcolinas.

- Otras composiciones útiles para lograr el suministro sistémico de la entidad química incluyen formas farmacéuticas sublinguales, bucales y nasales. Tales composiciones comprenden típicamente una o más sustancias de carga solubles tales como sacarosa, sorbitol y manitol, y aglutinantes tales como goma arábiga, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. También pueden incluirse agentes deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y aromatizantes descritos anteriormente.
- Las composiciones para inhalación típicamente pueden proporcionarse en forma de una disolución, suspensión o emulsión que pueden administrarse como un polvo seco o en forma de un aerosol utilizando un propelente convencional (por ejemplo, diclorodifluorometano o triclorofluorometano).
- Las composiciones de la presente invención pueden comprender también opcionalmente un potenciador de la actividad. El potenciador de la actividad puede elegirse de una amplia variedad de moléculas que funcionan de diferentes formas para potenciar o ser independientes de los efectos terapéuticos de las entidades químicas descritas en la presente memoria. Las clases particulares de potenciadores de la actividad incluyen potenciadores de la penetración en la piel y potenciadores de la absorción.
- Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener también agentes activos adicionales que pueden escogerse de una amplia variedad de moléculas, que pueden funcionar de diferentes formas para potenciar los efectos terapéuticos de al menos una entidad química descrita en la presente memoria. Estos otros agentes activos opcionales, cuando están presentes, se emplean típicamente en las composiciones de la invención a un nivel que oscila desde 0,01% hasta 15%. Algunas realizaciones contienen desde 0,1% hasta 10% en peso de la composición. Otras formas de realización contienen desde 0,5% hasta 5% en peso de la composición.
- La invención incluye formulaciones farmacéuticas envasadas. Tales formulaciones envasadas incluyen una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química escogida de compuestos de Fórmula 1 sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas de los mismos, e instrucciones para utilizar la composición para tratar a un mamífero (típicamente un paciente humano). En algunas realizaciones, las instrucciones son para utilizar la composición farmacéutica para tratar a un paciente que padece una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Btk y/o la inhibición de la actividad de células B. La invención puede incluir proporcionar información de prescripción; por ejemplo, a un paciente o profesional sanitario, o como un marcador en una formulación farmacéutica envasada. La información de prescripción puede incluir por ejemplo información sobre la eficacia, dosificación y administración, contraindicaciones, y reacciones adversas referente a la formulación farmacéutica.
- En todo lo anterior, las entidades químicas pueden administrarse solas, como mezclas o en combinación con otros agentes activos.
- Por consiguiente, la invención incluye un método de tratamiento de un paciente, por ejemplo un mamífero, tal como un ser humano, que tiene una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Btk, que comprende administrar al paciente que tiene tal enfermedad, una cantidad eficaz de al menos una entidad química escogida de compuestos como se describen en la presente memoria y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas de los mismos.
- Hasta el punto en el que Btk está implicada en la enfermedad, el alivio de la enfermedad, los síntomas de la enfermedad, el tratamiento preventivo y profiláctico están dentro del alcance de esta invención. En algunas realizaciones, las entidades químicas descritas en la presente memoria pueden inhibir también otras cinasas, de manera que el alivio de la enfermedad, los síntomas de la enfermedad, el tratamiento preventivo y profiláctico de estados asociados con estas cinasas están también dentro del alcance de esta invención.
- Los métodos de tratamiento incluyen también inhibir la actividad de Btk y/o inhibir la actividad de células B, inhibiendo la hidrólisis o unión de ATP mediante Btk o mediante algún otro mecanismo, *in vivo*, en un paciente que padece una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Btk, administrando una concentración eficaz de al menos una entidad química escogida de compuestos como se describen en la presente memoria y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas de los mismos. Un ejemplo de una concentración eficaz sería aquella concentración suficiente para inhibir la actividad de Btk *in vitro*. Una concentración eficaz puede averiguarse experimentalmente, por ejemplo sometiendo a ensayo la concentración en sangre de la entidad química o teóricamente, calculando la biodisponibilidad.
- En algunas realizaciones, la afección sensible a la inhibición de la actividad de Btk y/o actividad de células B es cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda.
- La invención incluye un método de tratamiento de un paciente que tiene cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda, administrando una cantidad eficaz de al menos una entidad química escogida de compuestos como se describen en la presente memoria y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, las afecciones y enfermedades que pueden verse afectadas utilizando las entidades químicas descritas en la presente memoria incluyen:

trastornos alérgicos, incluyendo pero sin limitarse a eczema, rinitis alérgica o coriza, fiebre del heno, asma bronquial, urticaria (ronchas) y alergias a alimentos, y otros estados atópicos;

5 enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias, incluyendo pero sin limitarse a psoriasis, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Sjogren, rechazo de injerto de tejido y rechazo hiperagudo de órganos transplantados, asma, lupus eritematoso sistémico (y glomerulonefritis asociada), dermatomiositis, esclerosis múltiple, esclerodermia, vasculitis (asociada a ANCA y otras vasculitis), estados trombocitopénicos y hemolíticos autoinmunitarios, síndrome de Goodpasture (y hemorragia pulmonar y

10 glomerulonefritis asociada), aterosclerosis, artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) crónica, enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes (tipo 1), choque séptico, miastenia grave, y similares,

reacciones inflamatorias agudas, incluyendo pero sin limitarse a quemaduras solares cutáneas, enfermedad pélvica inflamatoria, enfermedad inflamatoria del intestino, uretritis, uveitis, sinusitis, neumonía, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, apendicitis, pancreatitis y colicistitis, y

15

cáncer, incluyendo pero sin limitarse a linfoma de células B, linfoma (incluyendo linfoma de Hodgkin y linfoma de no Hodgkin), leucemia de células pilosas, mieloma múltiple, leucemia mielogenosa crónica y aguda, y leucemia linfocítica crónica y aguda.

20 Btk es un inhibidor conocido de la apoptosis en linfomas de células B. La apoptosis defectuosa contribuye a la patogénesis y resistencia farmacológica de linfomas y leucemias humanas. Por tanto, se proporciona además un método de promoción o inducción de la apoptosis en células que expresan Btk, que comprende poner en contacto la célula con al menos una entidad química escogida de compuestos como se describen en la presente memoria y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas de los

25 mismos.

La invención proporciona métodos de tratamiento en los que al menos una entidad química escogida de compuestos como se describen en la presente memoria y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas de los mismos, es el único agente activo administrado a un paciente, y también incluye métodos de tratamiento en los que al menos una entidad química escogida de compuestos como se describen en la presente memoria y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas de los mismos, se administra a un paciente en combinación con uno o más agentes activos adicionales.

30

Por tanto, en una realización, la invención proporciona un método de tratamiento del cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de al menos una entidad química escogida de compuestos como se describen en la presente memoria y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas de los mismos, junto con un segundo agente activo, que puede ser útil para tratar un cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda. Por ejemplo, el segundo agente puede ser un agente antiinflamatorio. El tratamiento con el segundo agente activo puede ser antes de, concomitante con, o después del tratamiento con al menos una entidad química escogida de compuestos como se describen en la presente memoria y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, al menos una entidad química escogida de compuestos como se describen en la presente memoria y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas de los

40 mismos, se combina con otro agente activo en una única forma farmacéutica. Los agentes terapéuticos antitumorales adecuados que pueden utilizarse en combinación con al menos una entidad química descrita en la presente memoria incluyen de manera no limitativa agentes quimioterapéuticos, por ejemplo mitomicina C, carboplatino, taxol, cisplatino, paclitaxel, etopósido, doxorubicina, o una combinación que comprende al menos uno de los agentes quimioterapéuticos anteriores. También pueden utilizarse agentes antitumorales radioterapéuticos, solos o en combinación con agentes quimioterapéuticos.

45

50

Las entidades químicas descritas en la presente memoria pueden ser útiles como agentes de quimiosensibilización, y, por tanto, pueden ser útiles en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, en particular, fármacos que inducen apoptosis.

También se proporciona en la presente memoria un método para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, que comprende administrar a un paciente que se somete a quimioterapia un agente quimioterapéutico junto con al menos una entidad química escogida de compuestos como se describen en la presente memoria y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos,

55

y mezclas de los mismos, en una cantidad suficiente para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas al agente quimioterapéutico.

5 Los ejemplos de otros fármacos quimioterapéuticos que pueden utilizarse en combinación con entidades químicas descritas en la presente memoria incluyen inhibidores de la topoisomerasa I (camptotesina o topotecán), inhibidores de la topoisomerasa II (por ejemplo daunomicina y etopósido), agentes de alquilación (por ejemplo ciclofosfamida, melfalán y BCNU), agentes dirigidos contra tubulina (por ejemplo taxol y vinblastina), y agentes biológicos (por ejemplo anticuerpos tales como anticuerpo anti-CD20, IDEC 8, inmunotoxinas y citocinas).

10 Se incluyen en la presente memoria métodos de tratamiento en los que al menos una entidad química escogida de compuestos como se describen en la presente memoria y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas de los mismos, se administra en combinación con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios incluyen pero no se limitan a AINEs, inhibidores de la enzima ciclooxigenasa específicos de COX-2 y no específicos, compuestos de oro, corticosteroides, metotrexato, receptor del factor de necrosis tumoral (TNF), antagonistas de receptores, inmunosupresores y metotrexato.

15 Los ejemplos de AINEs incluyen de manera no limitativa ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenaco, combinaciones de diclofenaco sódico y misoprostol, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolaco, fenoprofeno cálcico, cetoprofeno, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica e hidroxicloroquina. Los ejemplos de AINEs también incluyen inhibidores específicos de COX-2 (es decir, un compuesto que inhibe la COX-2 con una CI_{50} que es al menos 50 veces menor que la CI_{50} para la COX-1) tales como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib y/o rofecoxib.

20 En realización adicional, el agente antiinflamatorio es un salicilato. Los salicilatos incluyen pero no se limitan a ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato de sodio y salicilatos de magnesio y colina.

El agente antiinflamatorio también puede ser un corticosteroide. Por ejemplo, el corticosteroide puede escogerse de cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, fosfato sódico de prednisolona y prednisona.

25 En realizaciones adicionales, el agente terapéutico antiinflamatorio es un compuesto de oro tal como tiomolato sódico de oro o auranofina.

La invención también incluye realizaciones en las que el agente antiinflamatorio es un inhibidor metabólico tal como un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, tal como metotrexato, o un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa, tal como leflunomida.

30 Otras realizaciones de la invención se refieren a combinaciones en las que al menos un compuesto antiinflamatorio es un anticuerpo monoclonal anti-C5 (tal como eculizumab o pexelizumab), un antagonista del TNF, tal como entanercept, o infliximab, que es un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa.

Aún otras realizaciones de la invención se refieren a combinaciones en las que al menos un agente activo es un compuesto inmunosupresor tal como metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina o micofenolato mofetilo.

35 Los niveles de dosificación en el intervalo de, por ejemplo, 0,1 mg a 140 mg por kilogramo de peso corporal por día pueden ser útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente (0,5 mg a 7 g por paciente por día). La cantidad de principio activo que puede combinarse con el vehículo para producir una única forma farmacéutica variará dependiendo del hospedante tratado y el modo de administración particular. Las formas farmacéuticas unitarias adecuadas contendrán en general desde 1 mg hasta 500 mg de un principio activo.

40 La frecuencia de dosificación también puede variar dependiendo del compuesto utilizado y la enfermedad particular tratada. En algunas realizaciones, por ejemplo, para el tratamiento de un trastorno alérgico y/o enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria, se utiliza un régimen de dosificación de 4 veces al día o menos. En algunas realizaciones, se utiliza un régimen de dosificación de 1 ó 2 veces al día. Se apreciará, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular en el paciente que se somete a tratamiento.

45 Una forma marcada de un compuesto de la invención puede utilizarse como agente de diagnóstico para identificar y/u obtener compuestos que tienen la función de modular una actividad de una cinasa tal como se describe en la presente memoria. Los compuestos de la invención pueden utilizarse adicionalmente para validar, optimizar y estandarizar bioensayos.

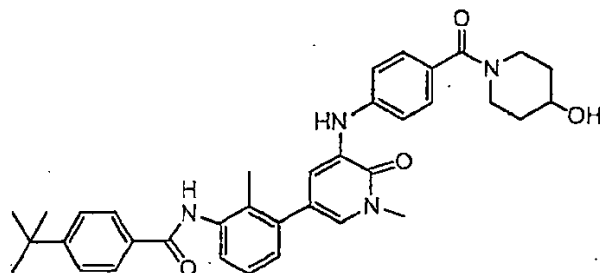
50 Por "marcado" en la presente memoria se entiende que el compuesto está marcado o bien directa o bien indirectamente con un marcador que proporciona una señal detectable, por ejemplo, radioisótopo, etiqueta fluorescente, enzima, anticuerpos, partículas tales como partículas magnéticas, etiqueta quimioluminiscente, o moléculas de unión específica, etc. Las moléculas de unión específica incluyen pares, tales como biotina y

estreptavidina, digoxina y antidigoxina, etc. Para los elementos de unión específica, el elemento complementario normalmente estará marcado con una molécula que proporciona la detección, según procedimientos conocidos, tal como se explicó de manera resumida anteriormente. El marcador puede proporcionar directa o indirectamente una señal detectable.

5 La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

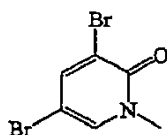
Ejemplo 1

4-terc-Butil-N-(3-{5-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil)-benzamida



(8)

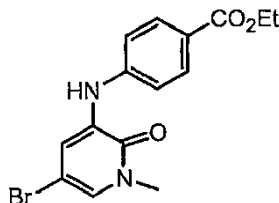
10 3,5-Dibromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (1)



(1)

Un matraz de 1 l de fondo redondo equipado con un agitador magnético se cargó con 3,5-dibromo-1H-piridin-2-ona (7,0 g, 27,7 mmoles), DMF anhidra (280 ml) y carbonato de potasio en polvo (malla -350, 8,4 g, 61,1 mmoles), y la suspensión se agitó durante 15 min. a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se añadió yoduro de metilo (4,3 g, 30,5 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante otras 18 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para dar un 84% de rendimiento (6,2 g) de 3,5-dibromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (1) como un sólido blanquecino: p.f. 87-88°C; MS (ESI+) *m/z* 266 (M+H).

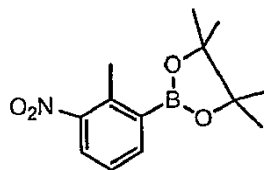
20 Éster etílico del ácido 4-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-benzoico (2)



(2)

Una disolución de 3,5-dibromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (1) (990 g; 3,7 mmoles) en tolueno (12 ml) se roció con argón durante 15 minutos. Después se añadieron 4-aminobenzoato de etilo (740 mg; 4,5 mmoles), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (170 mg, 0,28 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (170 mg, 0,19 mmoles) y carbonato de cesio (1,7 g, 5,2 mmoles). Después, el tubo de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 120°C durante 2 d. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente 9:1 - 1:1, hexanos/EtOAc) para dar éster etílico del ácido 4-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-benzoico (2) como un sólido marrón claro (380 mg).

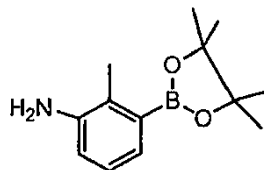
4,4,5,5-Tetrametil-2-(2-metil-3-nitro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano (3)



(3)

Un matraz de 1 l, de tres bocas, de fondo redondo equipado con un agitador mecánico y un termostato se purgó con nitrógeno, y se cargó con 2-bromo-6-nitrotolueno (60,2 g; 278 mmoles), bis(pinacolato)diboro (85,2 g; 336 mmoles), acetato de potasio (82,4 g; 840 mmoles) y DMSO (320 ml). Una corriente de nitrógeno se hizo pasar a través de la suspensión resultante durante 30 min., después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]dicloropalladio (II) con diclorometano (1:1) (7,60 g; 9,30 mmoles), y la reacción se calentó a 85°C durante 20 h. Después de este tiempo la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en una mezcla de agua (1300 ml) y MtBE (500 ml), y se trató con Cellpure P65 (150 cc). La suspensión resultante se filtró a través de una almohadilla de Cellpure P65 (200 cc) empaquetada sobre un embudo fritado (ID 185 mm). La torta del filtro se lavó con MtBE (3 x 180 ml), y la capa orgánica del filtrado se separó, se lavó con agua (3 x 1 l), y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar por filtración el sulfato de sodio, el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-3-nitrofenil)-[1,3,2]dioxaborolano (3) como un sólido amarillo claro: p.f. 52-53°C; MS (APCI+) m/z 264 (M+H).

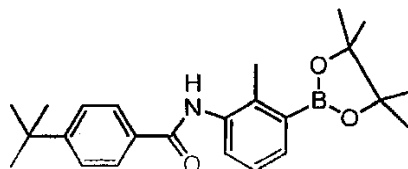
15 2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (4)



(4)

Un matraz de 500 ml de fondo redondo equipado con un agitador magnético se cargó con 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-3-nitro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano (3) (8,44 g; 32,1 mmoles) y metanol (150 ml). El matraz de reacción se vació dos veces y se volvió a llenar con argón. Después se añadió paladio al 10% sobre carbón (50% húmedo, 425 mg de peso seco) a la disolución, y el matraz de reacción se vació y se volvió a llenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó entonces en un balón de presión de hidrógeno a temperatura ambiente durante 13 h. Después de este tiempo, el matraz se vació dos veces y se volvió a llenar con argón, después se filtró a través de una almohadilla de Celite 521, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se secó a alto vacío durante 1 d para producir un rendimiento cuantitativo (8,16 g) de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (4) como un sólido blanco: p.f. 110-112°C; MS (ESI+) m/z 234 (M+H).

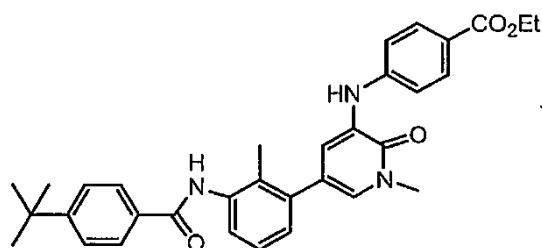
4-terc-Butil-N-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida (5)



(5)

Una disolución de cloruro de 4-terc-butilbenzoílo (5,24 g; 26,7 mmoles) en diclorometano (40 ml) se añadió en porciones a una disolución de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (4) (6,22 g; 26,7 mmoles) y trietilamina (5,6 ml; 40,1 mmoles) en diclorometano (60 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, y se evaporaron a presión reducida para dar 4-terc-butil-N-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida (5) como un sólido blanco (9,7 g).

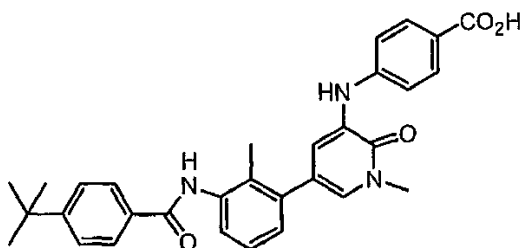
Éster etílico del ácido 4-{5-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metilfenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-benzoico (6)



(6)

5 Una mezcla de éster etílico del ácido 4-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-benzoico (2) (380 mg; 1,1 mmoles), 4-terc-butil-N-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida (5) (510 mg; 1,3 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (130 mg; 0,1 mmoles), carbonato de sodio 1N (1,6 ml; 3,2 mmoles), y 1,2-dimetoxietano (8 ml) se calentó a 100°C en una vasija a presión cerrada herméticamente durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se trató con agua (70 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1 x 40 ml) y con salmuera (1 x 40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron *a vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente 3:1-1:3, hexano/EtOAc) para dar éster etílico del ácido 4-{5-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metilfenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino}-benzoico (6) como un sólido marrón (460 mg).

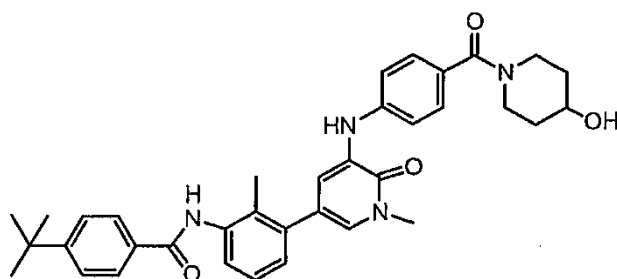
Ácido 4-{5-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metilfenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino}-benzoico (7)



(7)

15 Una mezcla de éster etílico del ácido 4-{5-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metilfenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino}-benzoico (6) (460 mg; 0,86 mmoles), NaOH 1N (10 ml), y etanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, la suspensión resultante se lavó con acetato de etilo (2 x 40 ml), y el acetato de etilo se separó por decantación. La suspensión acuosa se llevó hasta pH 5 con HCl 1N, se filtró, se lavó con agua y después con éter dietílico para producir ácido 4-{5-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino}-benzoico (7) como un sólido marrón claro (248 mg), MS 510,34 (M+H).

4-terc-Butil-N-(3-{5-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil)-benzamida (8)

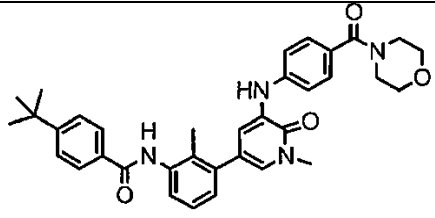
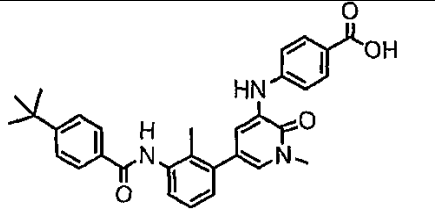
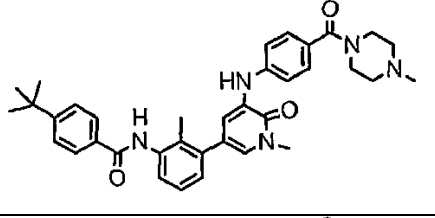
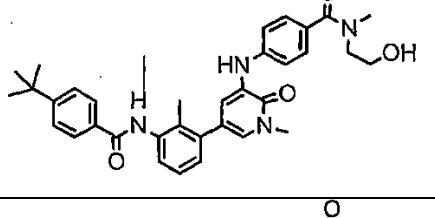
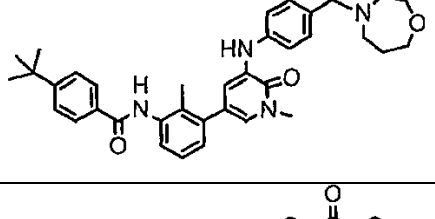
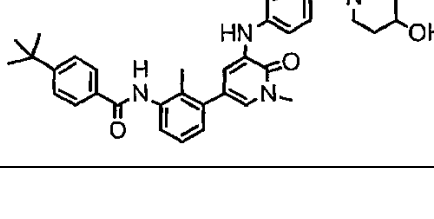


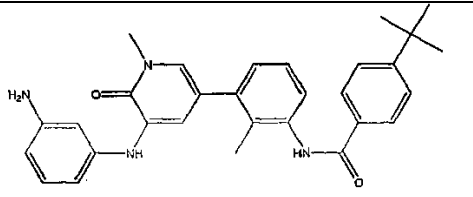
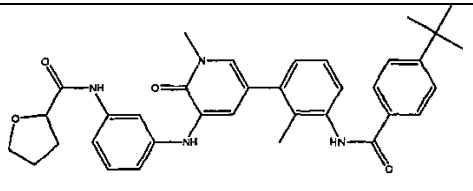
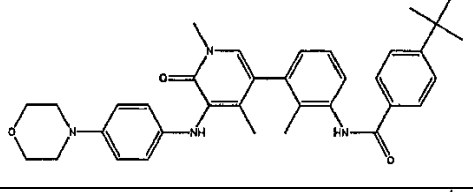
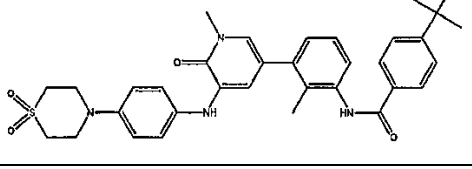
(8)

5 Una disolución de ácido 4-{5-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino}-benzoico (7) (56 mg; 0,11 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (58 mg; 0,13 mmoles) y N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió 4-hidroxipiperidina (56 mg; 0,55 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (15 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 30 ml) y con salmuera (1 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a vacío. El residuo se suspendió con éter dietílico y se filtró para dar 4-terc-butil-N-(3-{5-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-metil-fenil)-benzamida (8) como un sólido marrón claro (40 mg), MS 593,41 (M+H)

10 Ejemplo 2

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1.

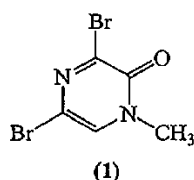
Estructura	Nombre MW	MS m/z
	4-terc-butil-N-(2-metil-3-{1-metil-5-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-benzamida 578,70	579,51
	Ácido 4-{5-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metilfenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-benzoico 509,60	510,34
	4-terc-butil-N-(2-metil-3-{1-metil-5-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-fenil)-benzamida 591,7	592,37
	4-terc-butil-N-(2-metil-3-{1-metil-5-[4-(N-metiletanolamin-2-carbonil)-fenilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-3-il}-fenil)-benzamida 566,69	567,32
	4-terc-butil-N-(2-metil-3-{1-metil-5-[4-([1,4]oxazepan-4-carbonil)-fenilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-benzamida 592,73	593,36
	4-terc-butil-N-(3-{5-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-metil-fenil)-benzamida 592,73	593,41

	N-{3-[5-(3-Aminofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida 480,25	481,17
	(3-{5-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metilfenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-fenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico 578,29	578,37
	4-terc-butil-N-{3-[1,4-dimetil-5-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metilfenil}-benzamida 564,31	565,37
	4-terc-butil-N-(3-{5-[4-(1,1-dioxo-1,1-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil)-benzamida 598,26	599,30

Ejemplo 3A

4-terc-Butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida

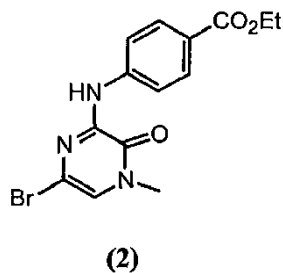
5 3,5-Dibromo-1-metil-2(1H)pirazinona (1)



(J. Heterocycl. Chem. 1983, 20, 919)

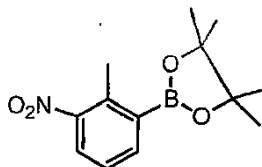
10 Un matraz de 250 ml, de tres bocas, de fondo redondo equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,2-diclorobenceno (100 ml) y bromuro de oxalilo (60,6 g; 281 mmoles). A la disolución se añadió metilaminoacetronitrilo (7,01 g; 65,8 mmoles), y la reacción se calentó en nitrógeno hasta 80°C. Después de 18 h, la mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir 3,5-dibromo-1-metil-2(1H)pirazinona (1) (2,87 g, 16%) como un sólido blanquecino: p.f. 94-95°C; MS (ESI+) *m/z* 267 (M+H).

Éster etílico del ácido 4-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-benzoico (2)



Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-2(1*H*)pirazinona (1) (21,3 g; 79,5 mmoles), 4-aminobenzoato de etilo (13,1 g; 79,5 mmoles), y 1-metil-2-pirrolidinona (10 ml) se calentó a 130 grados durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, y se filtró para dar un sólido marrón mate. Éste se suspendió con NaOH 0,5N, se filtró, y se lavó con agua y con éter dietílico para dar éster etílico del ácido 4-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-benzoico (2) como un sólido marrón claro (21,3 g).

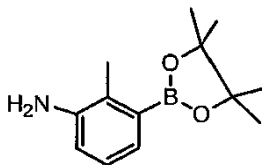
4,4,5,5-Tetrametil-2-(2-metil-3-nitro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano (3)



(3)

Un matraz de 1 l, de tres bocas, de fondo redondo equipado con un agitador mecánico y un termostato se purgó con nitrógeno, y se cargó con 2-bromo-6-nitrotolueno (60,2 g; 278 mmoles), bis(pinacolato)diboro (85,2 g; 336 mmoles), acetato de potasio (82,4 g; 840 mmoles) y DMSO (320 ml). Una corriente de nitrógeno se hizo pasar a través de la suspensión resultante durante 30 min., después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (7,60 g; 9,30 mmoles), y la reacción se calentó a 85°C durante 20 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en una mezcla de agua (1300 ml) y MtBE (500 ml) y se trató con Cellpure P65 (150 cc). La suspensión resultante se filtró a través de una almohadilla de Cellpure P65 (200 cc) empaquetada sobre un embudo fritado (ID 185 mm). La torta del filtro se lavó con MtBE (3 x 180 ml), y la capa orgánica del filtrado se separó, se lavó con agua (3 x 1 l) y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar por filtración el sulfato de sodio, el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-3-nitrofenil)-[1,3,2]dioxaborolano (3) como un sólido amarillo claro: p.f. 52-53°C; MS (APCI+) *m/z* 264 (M+H).

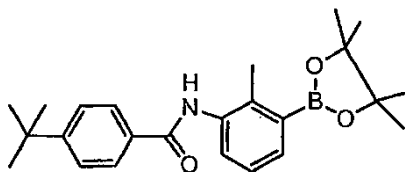
2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (4)



(4)

Un matraz de 500 ml de fondo redondo equipado con un agitador magnético se cargó con 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-3-nitro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano (3) (8,44 g; 32,1 mmoles) y metanol (150 ml). El matraz de reacción se vació dos veces y se volvió a llenar con argón. Después se añadió paladio al 10% sobre carbón (50% húmedo, 425 mg de peso seco) a la disolución, y el matraz de reacción se vació y se volvió a llenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó entonces en un balón de presión de hidrógeno a temperatura ambiente durante 13 h. Después de este tiempo, el matraz se vació dos veces y se volvió a llenar con argón, después se filtró a través de una almohadilla de Celite 521, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se secó a alto vacío durante 1 d para producir un rendimiento cuantitativo (8,16 g) de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (4) como un sólido blanco: p.f. 110-112°C; MS (ESI+) *m/z* 234 (M+H).

4-terc-Butil-N-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida (5)

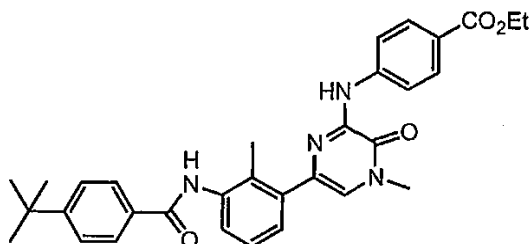


(5)

Una disolución de cloruro de 4-terc-butilbenzoílo (5,24 g; 26,7 mmoles) en diclorometano (40 ml) se añadió en porciones a una disolución de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (4) (6,22 g; 26,7

mmoles) y trietilamina (5,6 ml; 40,1 mmoles) en diclorometano (60 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, y se evaporaron a presión reducida para dar 4-terc-butil-N-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida (5) como un sólido blanco, 9,7 g.

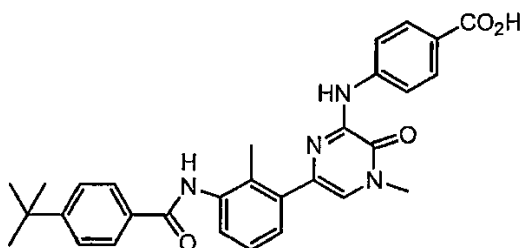
Éster etílico del ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico (6)



(6)

Una mezcla de éster etílico del ácido 4-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-benzoico (2) (340 mg; 0,97 mmoles), 4-terc-butil-N-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida (5) (457 mg; 1,16 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (56 mg; 0,05 mmoles), carbonato de sodio 1N (2,9 ml; 2,9 mmoles), y 1,2-dimetoxietano (30 ml) se calentó a 100 grados en una vasija a presión cerrada herméticamente durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se trató con agua (70 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 40 ml) y con salmuera (1 x 40 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se trituró con éter dietílico/diclorometano para dar éster etílico del ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico (6) como un sólido gris (330 mg), MS 539,49 (M+H).

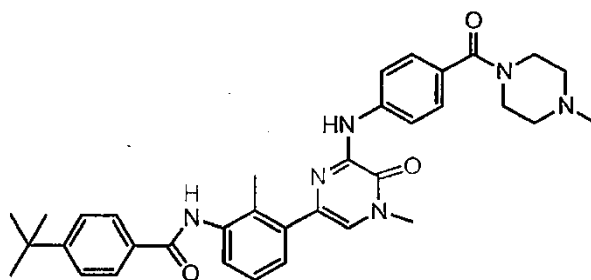
Ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico (7)



(7)

Una mezcla del éster etílico del ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico (6) (300 mg; 0,56 mmoles), NaOH 1N (5 ml), y etanol (5 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y la suspensión resultante se lavó con acetato de etilo (2 x 40 ml), y el acetato de etilo se separó por decantación. La suspensión acuosa se llevó hasta pH 5 con HCl 1N, se filtró, se lavó con agua y después con éter dietílico para dar ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico (7) como un sólido gris (110 mg), MS 511,46 (M+H).

4-terc-Butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-fenil)-benzamida (8)

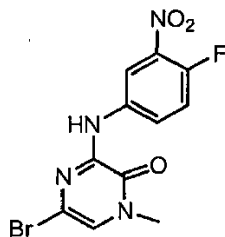


(8)

Una disolución de ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico (7) (80 mg; 0,16 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (69 mg; 0,16 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (0,09 ml; 0,48 mmoles), y N,N-dimetilformamida (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió N-metilpiperazina (80 mg; 0,8 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (30 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 30 ml) y con salmuera (1 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, y se evaporaron a presión reducida. El residuo se suspendió con éter dietílico y se filtró para dar 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida (8) como un sólido crema (50 mg), MS 593,35 (M+H)

Ejemplo 3B

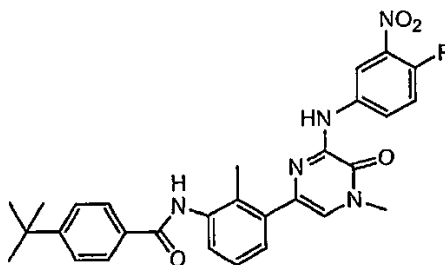
5-Bromo-3-(4-fluoro-3-nitro-fenilamino)-1-metil-1H-pirazin-2-ona (1)



(1)

Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-2(1H)pirazinona (10 g; 37,5 mmoles), 4-fluoro-3-nitroanilina (5,9 g; 37,5 mmoles), y 1-metil-2-pirrolidinona (30 ml) se calentó a 140 grados durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se filtró para dar 5-bromo-3-(4-fluoro-3-nitro-fenilamino)-1-metil-1H-pirazin-2-ona (1) como un sólido amarillo (8,9 g).

4-terc-Butil-N-{3-[6-(4-fluoro-3-nitro-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida (2)

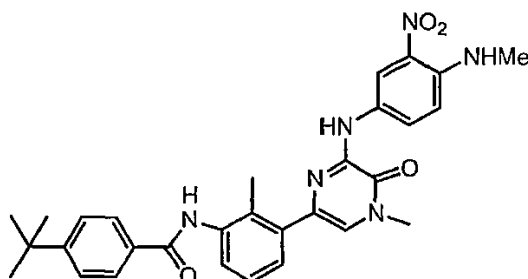


(2)

Una mezcla de 5-bromo-3-(4-fluoro-3-nitro-fenilamino)-1-metil-1H-pirazin-2-ona (1) (8,8 g; 25,7 mmoles), 4-terc-butil-N-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida (11,1 g; 28,3 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,48 g; 1,28 mmoles), carbonato de sodio 1N (77 ml; 77 mmoles), y 1,2-dimetoxietano (100 ml) se calentó a 100 grados en una vasija a presión cerrada herméticamente durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró, y el residuo se lavó con agua (3 x 60 ml). El sólido se suspendió con acetato de etilo durante 1 h, se filtró, y se lavó con éter dietílico para dar 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-fluoro-

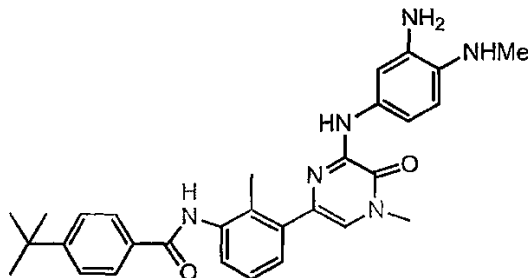
3-nitro-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil]-benzamida (2) como un sólido amarillo mate (13 g).

4-terc-Butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(4-metilamino-3-nitro-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil]-benzamida (3)



5 (3)
Una mezcla de la 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-fluoro-3-nitro-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil]-benzamida (2) dada (600 mg; 1,13 mmoles), metilamina (5 ml de una disolución 2M en THF), y 1-metil-2-pirrolidinona (10 ml) se calentó a 60 grados en una vasija a presión cerrada herméticamente durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se trató con agua (30 ml) y se filtró para dar 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(4-metilamino-3-nitro-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil]-benzamida (3) como un sólido rojo (501 mg).

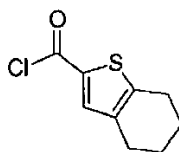
N-{3-[6-(3-Amino-4-metilamino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil]-4-terc-butil-benzamida (4)



15 (4)
Una mezcla de 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(4-metilamino-3-nitro-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil]-benzamida (3) (500 mg), paladio al 10% sobre carbono (100 mg), etanol (50 ml), y acetato de etilo (100 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente y 40 psi de hidrógeno durante 16 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita, lavando con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los filtrados combinados se evaporaron para dar N-{3-[6-(3-amino-4-metilamino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil]-4-terc-butil-benzamida (4) como un sólido amarillo (402 mg), m/z 512,08 (MH+).

Ejemplo 3C

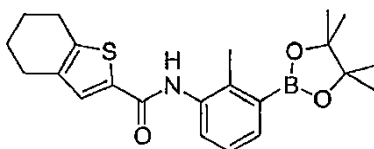
Cloruro de 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carbonilo (1):



25 Se disuelve ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (1,0 g, 5,50 mmoles) en diclorometano [DCM] (25 ml) que contiene 5 gotas de N,N-dimetilformamida [DMF] en nitrógeno, y se enfría hasta 0°C. Se añade cloruro de

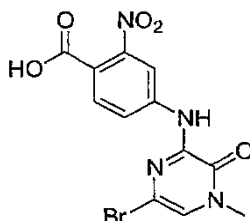
- 5 oxalilo (13,7 ml de una disolución 2,0M en DCM) vía una jeringuilla, y se deja calentar hasta RT durante 1 hora. Todos los disolventes se eliminan entonces a presión reducida, y el aceite resultante se reduce en tolueno (3 x 20 ml) para eliminar el cloruro de oxalilo residual. El residuo se disuelve entonces en acetato de etilo y se lava con bicarbonato de sodio saturado (1 x 100 ml), después se lava con cloruro de sodio saturado (1 x 100 ml) y se seca sobre sulfato de sodio. Después la disolución se filtra y se concentra a presión reducida para dar cloruro de 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carbonilo (1) como un sólido blanquecino (1,03 g).

[2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (2):



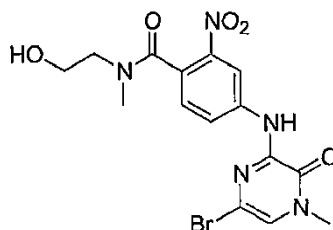
- 10 Se disuelven 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (1,20 g, 5,16 mmoles, 1,0 equiv.) y piridina (0,42 ml, 25,8 mmoles) en DCM (40 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. Después se añade cloruro de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carbonilo (1) (1,03 g, 5,16 mmoles) en porciones durante 5 min., y se deja reaccionar calentando hasta RT durante 60 min. Todos los disolventes se eliminan entonces a presión reducida, y el aceite resultante se reduce en tolueno (3 x 20 ml) para eliminar la piridina residual. El residuo se disuelve entonces
- 15 en acetato de etilo y se lava con hidróxido de sodio (1N, 1 x 100 ml), después se lava con cloruro de sodio saturado (1 x 100 ml) y se seca sobre sulfato de sodio. Después la disolución se filtra y se concentra a presión reducida para dar [2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (2) como un sólido blanquecino (1,87 g).

Ácido 4-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-2-nitro-benzoico (3):



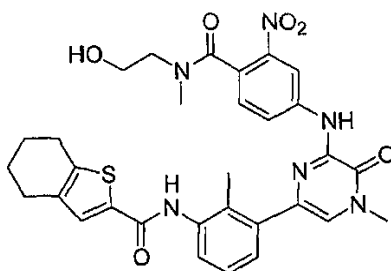
- 20 Se disuelven 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazin-2-ona (1,0 g, 3,73 mmoles) y ácido 4-amino-2-nitrobenzoico (0,68 g, 3,73 mmoles) en isopropanol (20 ml), y se calienta a 90°C durante 4 horas. La reacción se enfría hasta la temperatura ambiente, y la suspensión resultante se filtra. La torta del filtro se lava entonces con éter etílico (3 x 100 ml), y se seca con aire para dar ácido 4-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-2-nitro-benzoico (3) como un sólido bronceado (1,17 g).
- 25

4-(6-Bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-2-nitro-benzamida (4):



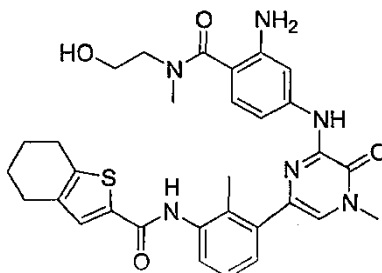
- 30 Se disuelven ácido 4-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-2-nitrobenzoico (3) (1,0 g, 2,72 mmoles), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio [BOP] (120 mg, 2,72 mmoles), diisopropiletilamina (1,42 ml, 8,15 mmoles) y 2-metilaminoetanol (0,33 ml, 4,07 mmoles) en DMF (25 ml) a temperatura ambiente, y se deja reaccionar durante 60 min. La reacción se paraliza mediante adición de agua (120 ml), y la suspensión resultante se dejó agitar durante 15 min. La suspensión se filtra entonces, se lava con agua (3 x 50 ml), y después se seca con aire para dar 4-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-2-nitro-benzamida (4) como un sólido amarillo (1,05 g).

- 35 [3-(6-{4-[(2-Hidroxi-etil)-metil-carbamoi]-3-nitro-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (5):



5 Se disuelven 4-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-2-nitro-benzamida (4) (250 mg, 0,59 mmoles, 1,0 equiv.), [2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (257 mg, 0,65 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (68 mg, 0,06 mmoles) en 1,4-dioxano (2,0 ml) y carbonato de sodio (1N, 1,0 ml), y se calienta en un reactor de vidrio de microondas durante 6 minutos a 140°C. Una vez terminada, la reacción se transfiere a un embudo de separación con acetato de etilo (50 ml) y se lava con bicarbonato de sodio saturado (1 x 100 ml), después se lava con cloruro de sodio saturado (1 x 100 ml) y se seca sobre sulfato de sodio. Después la disolución se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se tritura entonces con DCM y hexano para dar [3-(6-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil]-3-nitro-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (5) como un sólido amarillo claro (225 mg).

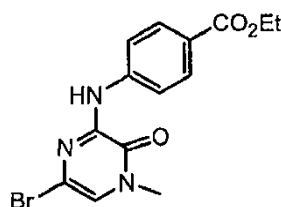
[3-(6-{3-Amino-4-[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (6):



15 Se disuelve [3-(6-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil]-3-nitro-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (5) (200 mg, 0,32 mmoles) en una mezcla de etanol (25 ml) y agua (5,0 ml). Después se añaden cloruro de amonio (200 mg, 3,81 mmoles) y hierro en polvo (200 mg, 3,58 mmoles), y la reacción se deja proseguir a 95°C durante 30 min. Los contenidos de la reacción se filtran entonces en caliente a través de celita, y después se transfieren a un embudo de separación con acetato de etilo (100 ml). La disolución bruta se lava entonces con bicarbonato de sodio saturado (1 x 100 ml), después se lava con cloruro de sodio saturado (1 x 100 ml) y se seca sobre sulfato de sodio. La disolución se filtra entonces, y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se tritura entonces con DCM y éter etílico para dar [3-(6-{3-amino-4-[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (6) como un sólido blanquecino (135 mg), m/z 587,20 (MH+).

25 Ejemplo 3D

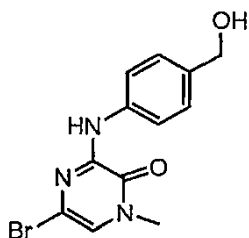
Éster etílico del ácido 4-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-benzoico (1)



(1)

30 Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-2(1H)pirazinona (21,3 g; 79 mmoles), 4-aminobenzoato de etilo (13,1 g; 79,5 mmoles), y 1-metil-2-pirrolidinona (10 ml) se calentó a 130 grados durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se filtró para dar un sólido marrón mate. Éste se suspendió con NaOH 0,5N, se filtró, y se lavó con agua y éter dietílico para dar éster etílico del ácido 4-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-benzoico (1) como un sólido marrón claro (21,3 g)

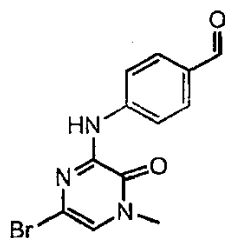
5-Bromo-3-(4-hidroximetil-fenilamino)-1-metil-1H-pirazin-2-ona (2)



(2)

Una suspensión de éster etílico del ácido 4-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-benzoico (1) (7,75 g; 22,02 mmoles) en CH₂Cl₂ (200 ml) se enfrió hasta -78°C en N₂. Una disolución de DIBAL-H (100 ml; 1,0 M en CH₂Cl₂) se añadió gota a gota durante 30 min. a la suspensión agitada, y la reacción se dejó calentar gradualmente hasta rt durante 30 min. La reacción se agitó durante 1 h a rt, y se monitorizó mediante LC-MS hasta que solamente se observó producto. La reacción se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo, y se paralizó mediante adición lenta de NaOH 1,0 N (75 ml). La bicapa de la reacción se extrajo con EtOAc (5 x 100 ml), y las capas de EtOAc se reunieron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ sólido. Después de separar por filtración los sólidos, el filtrado se evaporó hasta un aceite naranja-rojizo, que se volvió a disolver entonces en 3 ml de CH₂Cl₂ y se trituró lentamente con éter dietílico (20 ml) para proporcionar 5-bromo-3-(4-hidroximetil-fenilamino)-1-metil-1H-pirazin-2-ona (2) como un sólido naranja claro (3,1 g). MS 311,25 y 313,20 (M+H)

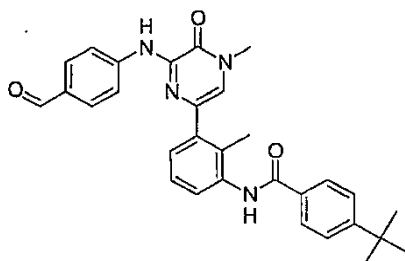
4-(6-Bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-benzaldehído (3)



(3)

El compuesto (2) (3,1 g; 10 mmoles) se disolvió en 150 ml de CH₂Cl₂ a rt en N₂. Se añadió I₂ sólido (5,1 g; 20 mmoles) en porciones a la reacción agitada, seguido de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi catalítico, radical libre (TEMPO; 0,23 g; 1,50 mmoles). Se añadió entonces una disolución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), y la reacción se dejó agitar toda la noche a rt en N₂. El sólido naranja claro resultante se separó por filtración y se lavó repetidamente con CH₂Cl₂ y con éter dietílico hasta que las extracciones pasaron transparentes e incoloras. Después de secar, se obtuvo 4-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-benzaldehído (3) en rendimientos casi cuantitativos (3,1 g), y se llevó directamente a la reacción siguiente. MS 308,01 y 310,01 (M+H)

4-terc-Butil-N-{3-[6-(4-formil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida (4)

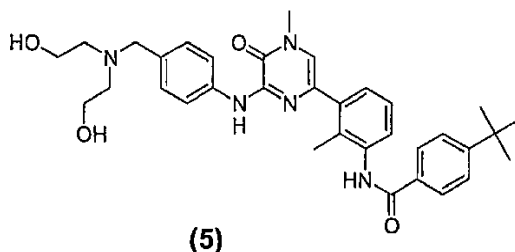


(4)

[0266] Una mezcla de 4-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-benzaldehído (3) (2,0 g; 6,51 mmoles), 4-terc-butil-N-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida (3,28 g; 7,8 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,75 g; 0,65 mmoles), carbonato de sodio 1N (16,0 ml), y 1,2-dimetoxietano (50 ml) se calentó a 95°C en una vasija a presión cerrada herméticamente durante 12 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se trató con agua (70 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 75 ml) y con salmuera (1 x 75 ml), se secaron sobre sulfato de sodio

sólido, y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se trituró con éter dietílico/diclorometano para dar 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-formil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida (4) como un sólido gris claro (3,6 g), MS 495,35 (M+H).

5 N-{3-[6-(4-[[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil]-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida (5)

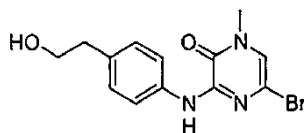


10 Se disolvió 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-formil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida (4) (110 mg; 0,22 mmoles) en metanol (10 ml), y se añadió 1 ml de 2-(2-hidroxi-etilamino)-etanol. A la disolución de la reacción agitada se añadieron entonces 0,25 ml de ácido acético glacial, seguido de 0,25 g de tamices moleculares en polvo (4Å; activados), y la suspensión resultante se dejó agitar a rt durante 4 h en N₂, y después se calentó hasta 50°C. Después de 3 h a 50°C, la reacción se enfrió hasta rt, y se añadió en porciones NaBH₄ en polvo en exceso (0,5 g) a la suspensión agitada. Después de que cesó la evolución gaseosa, la suspensión de la reacción se adsorbió entonces directamente sobre gel de sílice y se cromatografió usando metanol/CH₂Cl₂ (1:9) como eluyente para proporcionar N-{3-[6-(4-[[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil]-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida (5) (75 mg) como un sólido blanquecino. MS 584,24 (M+H).

15

Ejemplo 3E

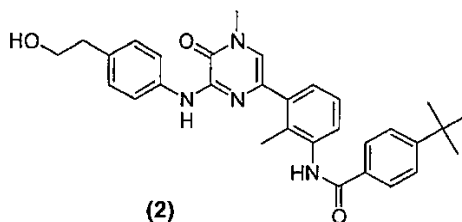
5-Bromo-3-[4-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-1-metil-1H-pirazin-2-ona (1)



20 Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-2(1H)pirazinona (2,0 g; 7,5 mmoles), 2-(4-amino-fenil)-etanol (1,0 g; 7,3 mmoles), y 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml) se calentó a 120°C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se filtró para dar un aceite marrón mate. Éste se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con NaOH 0,01N, y se secó sobre sulfato de sodio sólido. Después de filtrar y evaporar la capa de CH₂Cl₂, el sólido marrón resultante se cromatografió sobre sílice usando metanol/CH₂Cl₂ (1:9) como eluyente, para proporcionar 2,0 g de 5-bromo-3-[4-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-1-metil-1H-pirazin-2-ona (1) como un sólido bronceado claro. MS 324,23 (M+H).

25

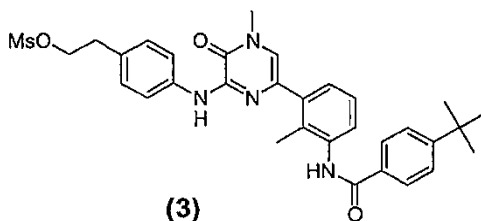
4-terc-Butil-N-(3-[6-(4-(2-hidroxi-etil)-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-benzamida (2)



30 Una mezcla de 5-bromo-3-[4-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-1-metil-1H-pirazin-2-ona (1) (1,0 g; 3,11 mmoles), 4-terc-butil-N-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida (1,5 g; 3,57 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (560 mg; 0,5 mmoles), carbonato de sodio 1N (8 ml), y 1,2-dimetoxietano (40 ml) se calentó a 95°C en una vasija a presión cerrada herméticamente durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se trató con agua (70 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 40 ml) y con salmuera (1 x 40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio sólido, y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre sílice, usando metanol/CH₂Cl₂ (1:9) como eluyente, para proporcionar 1,2 g de 5-bromo-3-[4-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-1-metil-1H-pirazin-2-ona (2) como un sólido bronceado claro. MS 511,23 (M+H).

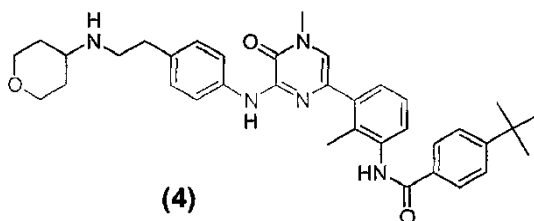
35

Éster 2-(4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-etilico del ácido metanosulfónico (3)



5 Una disolución de 5-bromo-3-[4-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-1-metil-1H-pirazin-2-ona (2) (1,2 g; 2,35 mmoles) en CH₂Cl₂ (30 ml) se enfrió hasta 0°C, y se añadieron 1,5 ml de diisopropiletilamina. Una segunda disolución que contiene 0,75 ml de cloruro de mesilo en 3 ml de CH₂Cl₂ se añadió gota a gota a la disolución de la reacción agitada en N₂, y la reacción y se deja calentar hasta rt durante 1 h. Se añadió entonces cuidadosamente hidróxido de sodio 0,1N a la reacción, y las capas se separaron. La capa de CH₂Cl₂ se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio sólido, después se filtró y se evaporó hasta un aceite rojo amarillado claro (1,5 g). El éster 2-(4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-etilico del ácido bruto metanosulfónico (3) se usó directamente en reacciones subsiguientes.

4-terc-Butil-N-[2-metil-3-(4-metil-5-oxo-6-{4-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-etil]-fenilamino}-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-fenil]-benzamida (4)

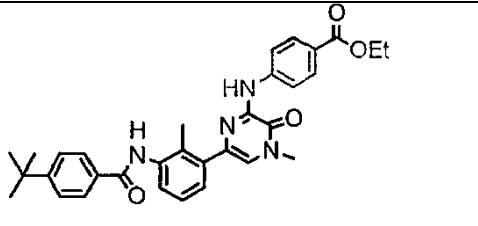
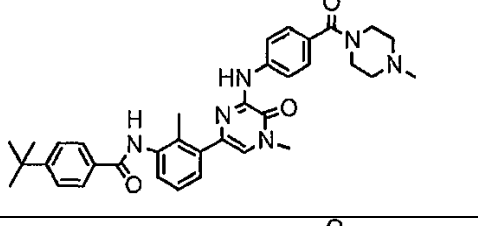
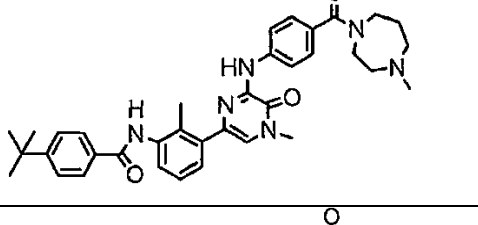
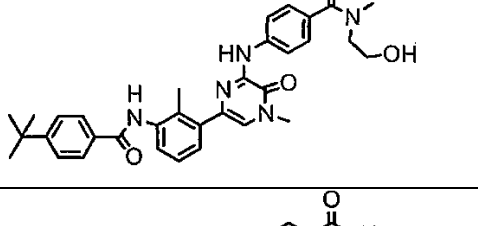
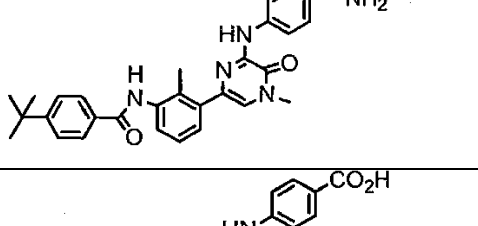
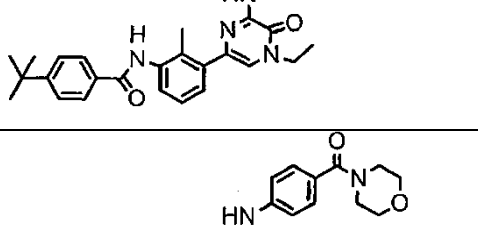
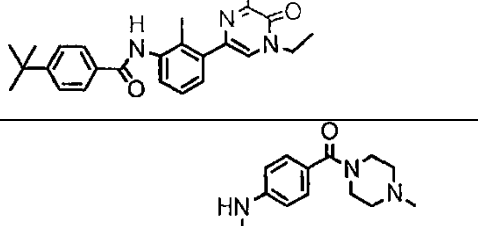
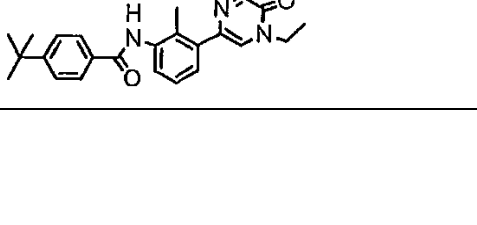


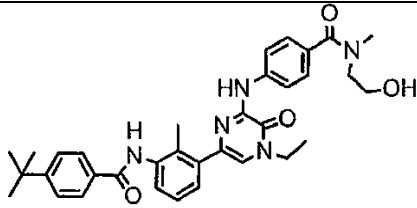
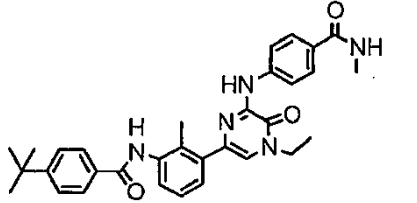
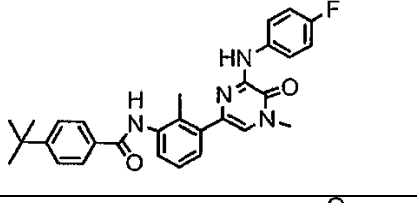
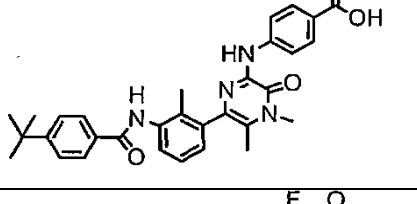
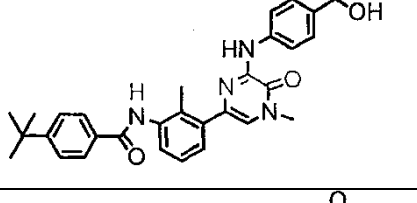
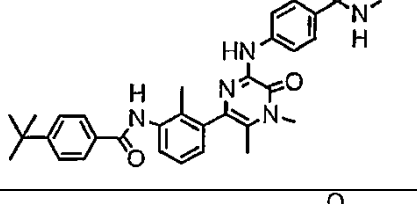
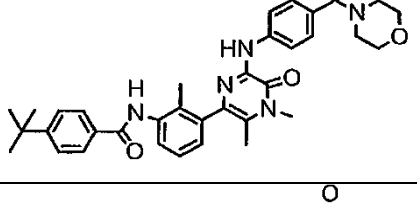
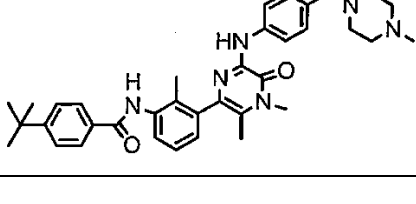
15 Se disolvió éster 2-(4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-etilico del ácido metanosulfónico (3) (0,2 g; 0,34 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) y se añadió 4-aminotetrahidropirano (0,25 ml) en exceso. La vasija de reacción se cerró herméticamente y se calentó hasta 90°C durante 4 h. Se añadió agua (10 ml) a la vasija de reacción, y la reacción se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas de EtOAc se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio sólido y se filtraron. El filtrado se adsorbió entonces directamente sobre sílice, y se cromatografió usando metanol/CH₂Cl₂ (1:9) como eluyente, para proporcionar 75 mg de 4-terc-butil-N-[2-metil-3-(4-metil-5-oxo-6-{4-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-etil]-fenilamino}-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-fenil]-benzamida (4) como un sólido bronceado claro. MS 594,33 (M+H).

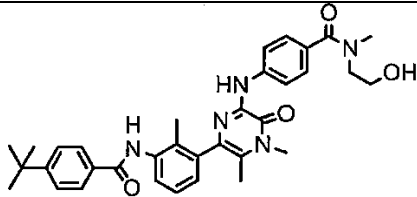
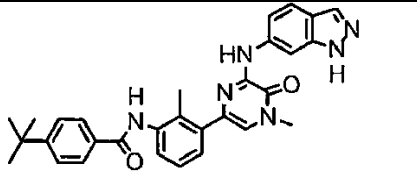
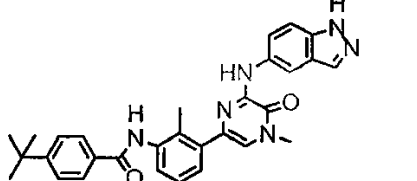
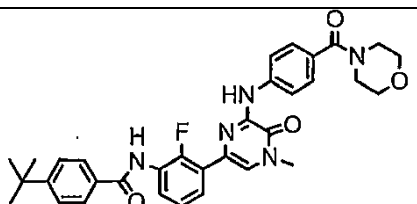
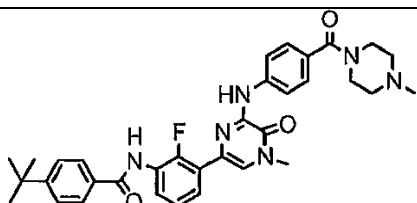
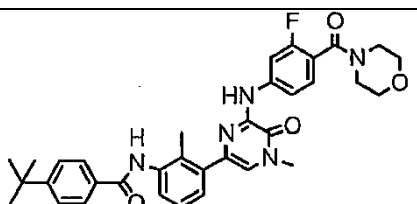
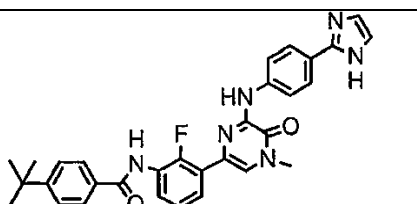
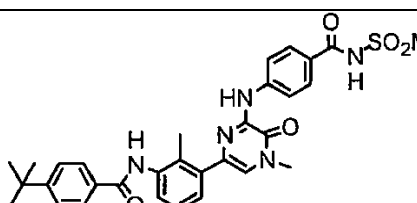
Ejemplo 4

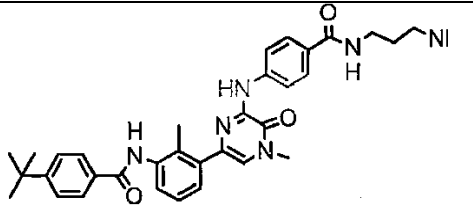
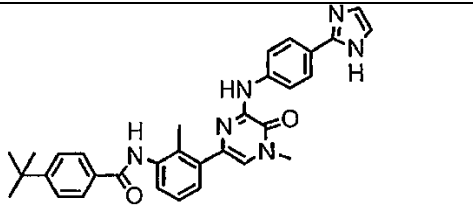
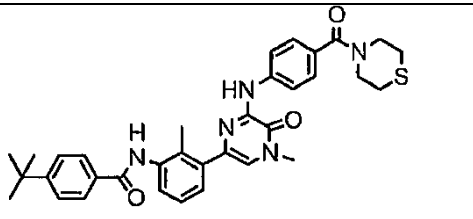
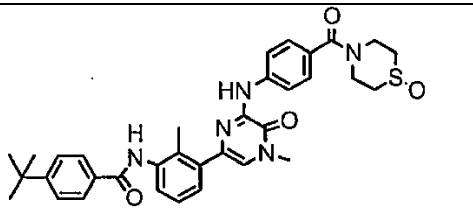
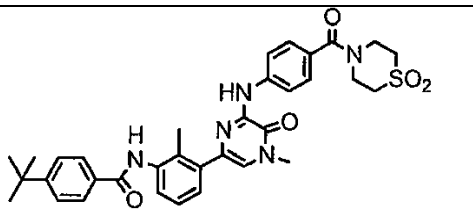
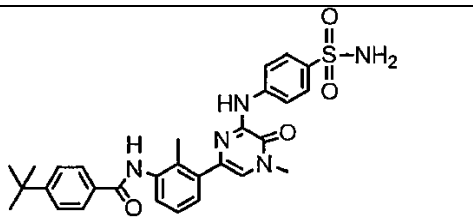
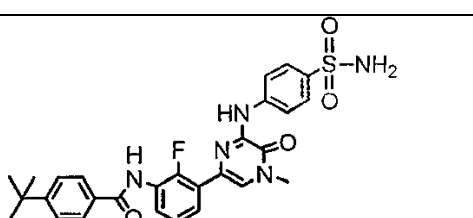
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 3A-E.

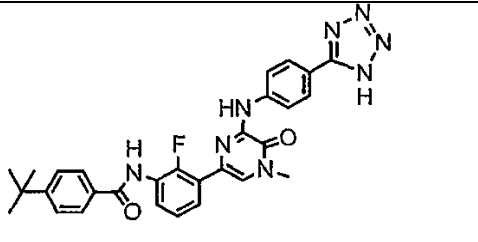
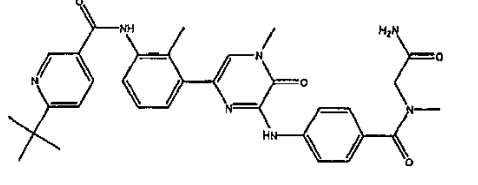
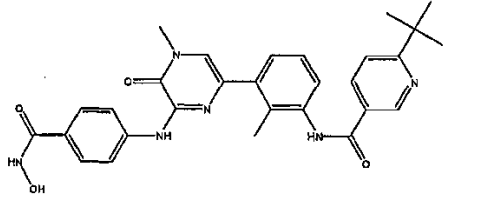
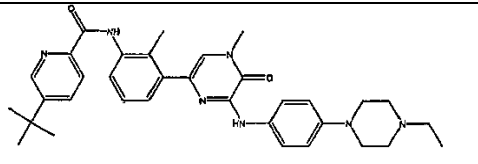
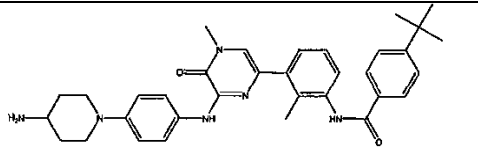
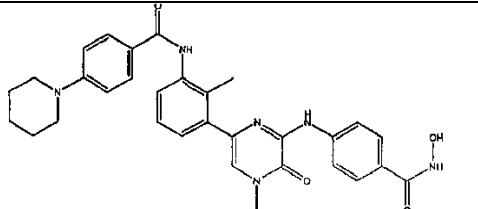
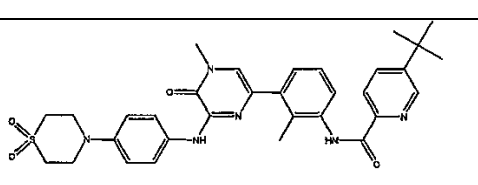
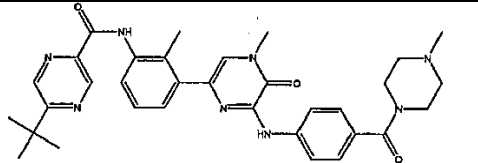
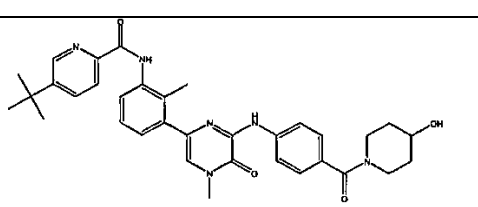
Estructura	Nombre MW	MS m/z
	Ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico 510,23	511,46
	4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-fenil)-benzamida 579,28	590,52

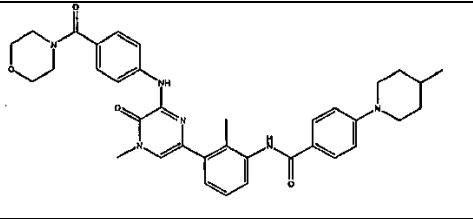
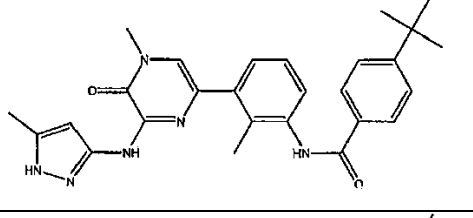
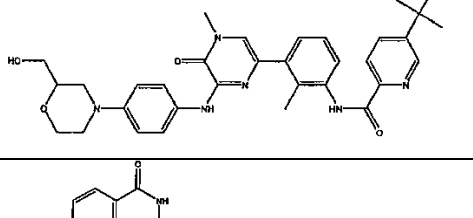
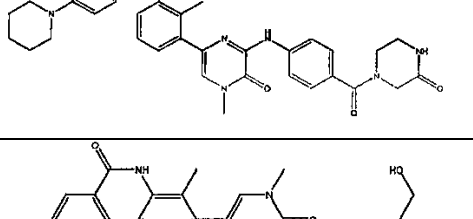
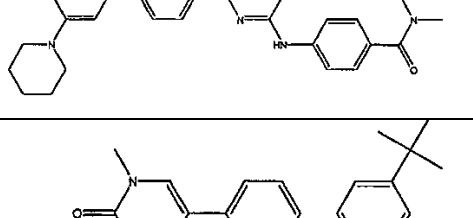
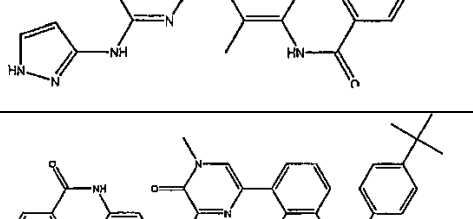
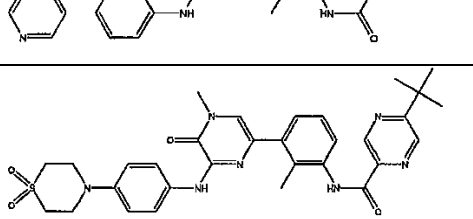
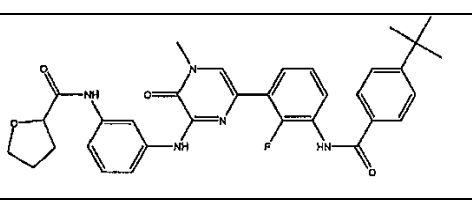
	<p>Éster etílico del ácido 4-{6-[3-(4-tert-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico</p> <p>538,26</p>	539,46
	<p>4-tert-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida</p> <p>592,3</p>	593,35
	<p>4-tert-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida</p> <p>606,33</p>	607,35
	<p>4-tert-butil-N-(3-{4-metil-6-[4-(2-hidroxi-etil-metilcarbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida</p> <p>567,28</p>	568,48
	<p>4-{6-[3-(4-tert-butyl-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzamida</p> <p>509,24</p>	510,38
	<p>Ácido 4-{6-[3-(4-tert-butyl-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico</p> <p>524,24</p>	525,44
	<p>4-tert-butyl-N-(3-{4-etil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida</p> <p>593,30</p>	594,51
	<p>4-tert-butyl-N-(3-{4-etil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida</p> <p>606,33</p>	607,36

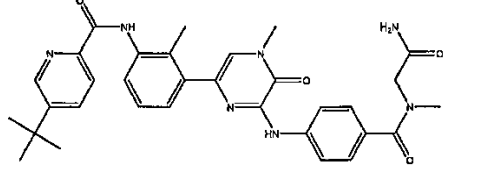
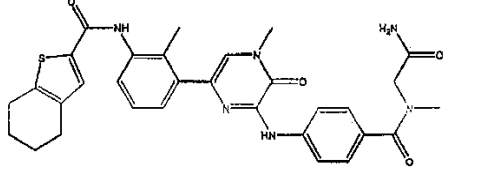
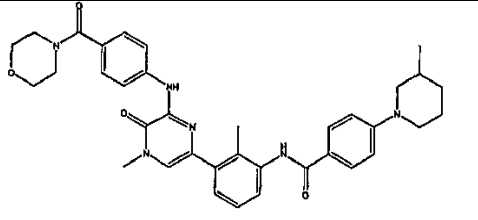
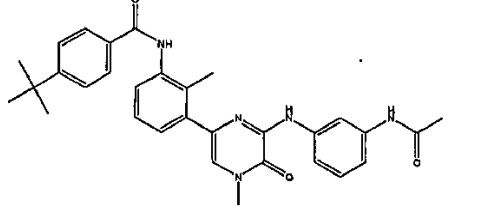
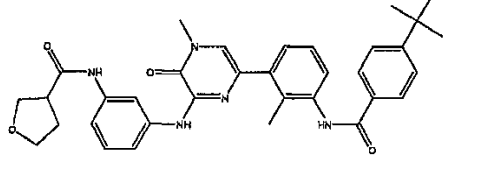
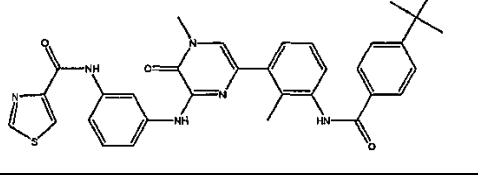
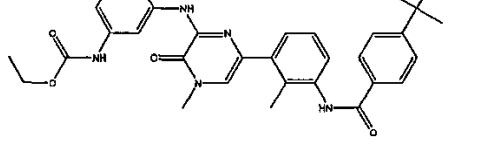
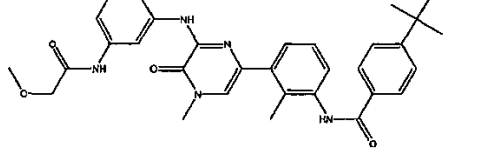
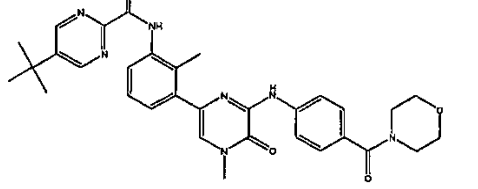
	4-tert-butil-N-(2-metil-3-{4-etil-6-[4-(N-metiletanolamin-2-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida 581,30	582,46
	4-tert-butil-N-(3-{4-etil-6-[4-(metil-carbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida 537,27	538,48
	4-tert-butil-N-(3-[6-(4-fluorofenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-benzamida 484,23	485,42
	Ácido 4-{6-[3-(4-tert-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4,5-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico 524,61	525,42
	Ácido 4-{6-[3-(4-tert-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-2-fluoro-benzoico 528,57	529,44
	4-tert-butil-N-(3-{3,4-dimetil-6-[4-(metil-carbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida 537,65	538,45
	4-tert-butil-N-(3-{3,4-dimetil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida 593,72	594,47
	4-tert-butil-N-(3-{3,4-dimetil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida 606,76	607,41

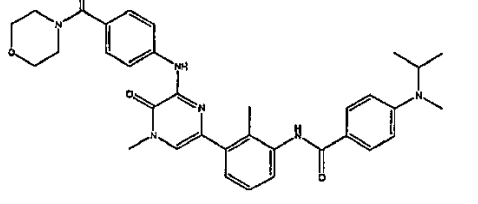
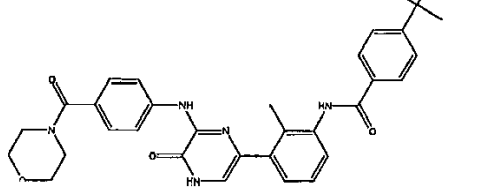
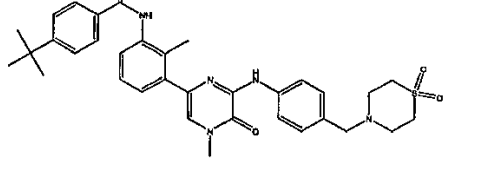
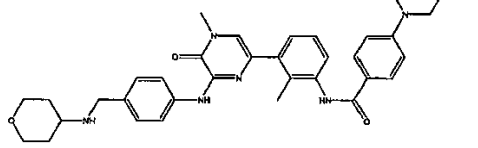
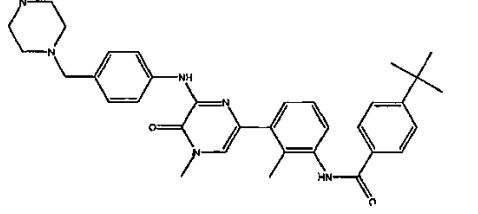
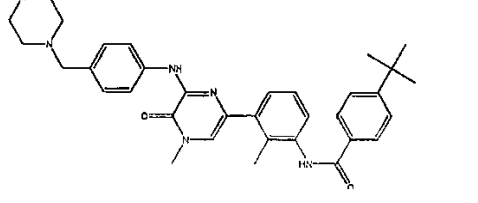
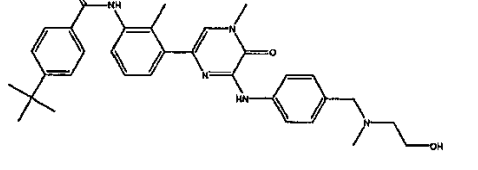
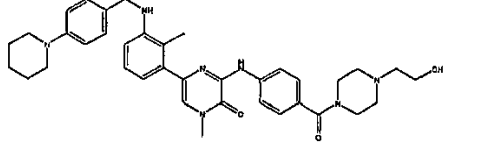
	4-terc-butil-N-(3-{3,4-dimetil-6-[4-(2-hidroxi-etil-metil-carbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida 581,70	582,45
	4-terc-butil-N-{3-[6-(1H-indazol-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida 506,60	507,47
	4-terc-butil-N-{3-[6-(1H-indazol-5-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida 506,60	507,43
	4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida 583,65	584,47
	4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida 596,69	597,29
	4-terc-butil-N-(3-{6-[3-fluoro-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida 597,68	598,45
	4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida 536,60	537,35
	4-terc-butil-N-{3-[6-(4-metanosulfonilaminocarbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil}-benzamida 587,69	588,52

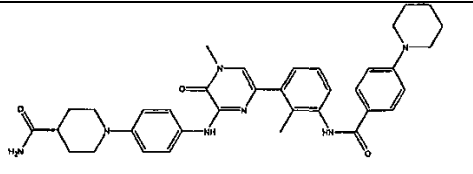
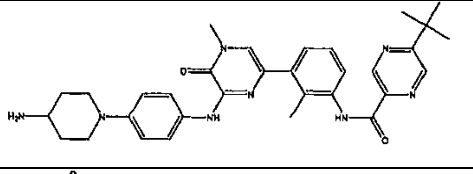
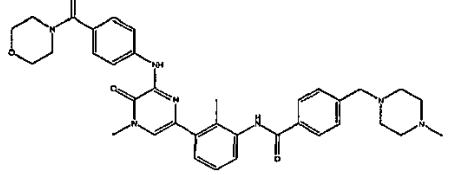
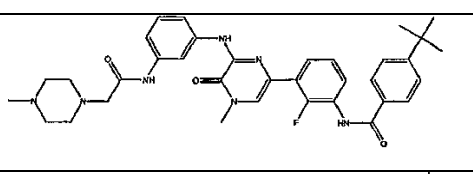
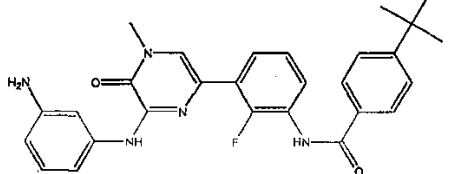

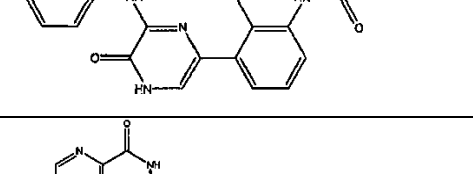
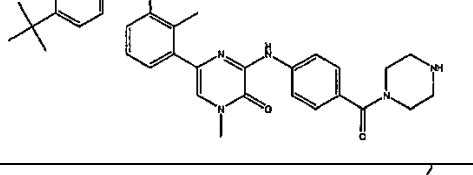
	4-tert-butil-N-(3-{4-metil-6-[4-(3-aminopropil-carbamoi)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida 566,69	567,40
	4-tert-butil-N-(3-{6-[4-(1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida 532,64	533,36
	4-tert-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(tiomorfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida 595,76	596,49
	4-tert-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-114-tiomorfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida 611,75	612,49
	4-tert-butil-N-(3-{6-[4-(1,1-dioxo-116-tiomorfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida 627,75	628,45
	4-tert-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(4-sulfamoil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-fenil)-benzamida 545,21	546,40
	4-tert-butil-N-(2-fluoro-3-[4-metil-5-oxo-6-(4-sulfamoil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-fenil)-benzamida 549,18	550,39

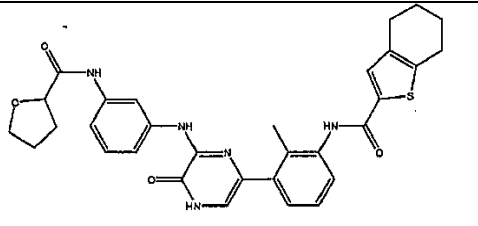
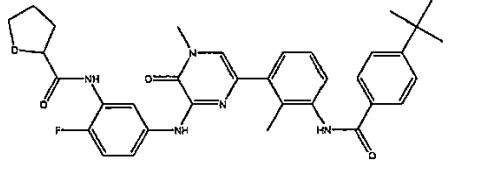
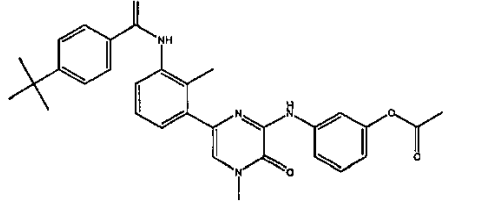
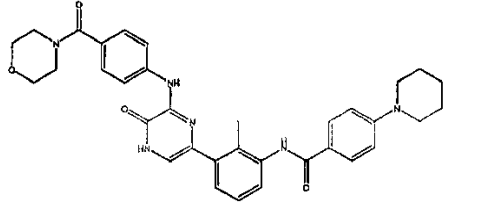
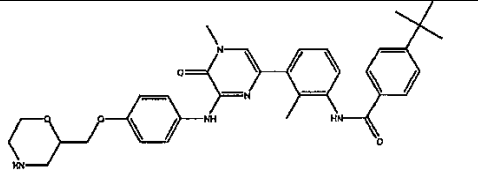
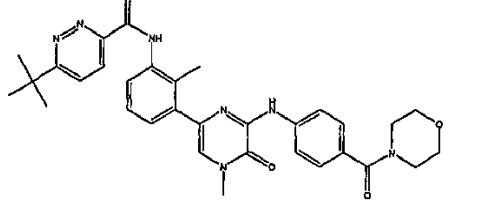
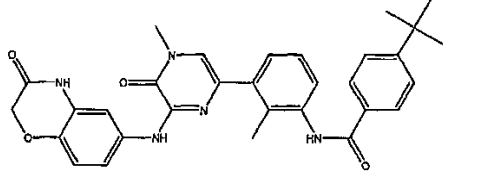
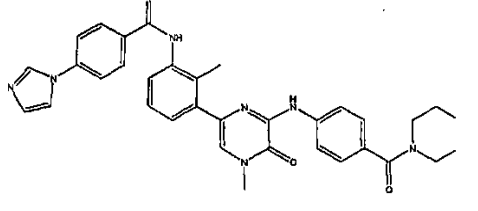
	4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida 538,22	539,38
	6-terc-butil-N-(3-{6-[4-(carbamoilmetil-metil-carbamoil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-nicotinamida 581,28	582,29
	6-terc-butil-N-{3-[6-(4-hidroxicarbamoil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-nicotinamida 526,23	505,21
	(3-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico 579,33	580,32
	N-(3-{6-[4-(4-Amino-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida 564,32	565,31
	Ácido 4-{6-[3-(4-(1-piperidinil)-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzohidroxámico 552,25	531,26
	(3-{6-[4-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico 600,25	601,23
	(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-pirazin-2-carboxílico 594,31	595,27
	(3-{6-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico 594,30	595,26

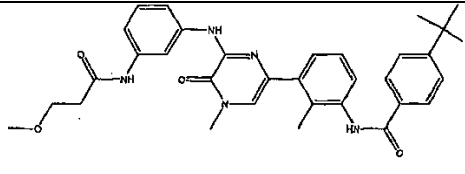
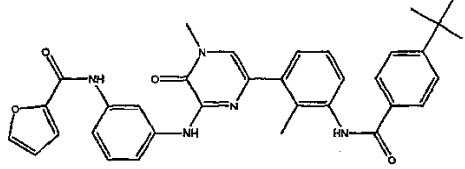
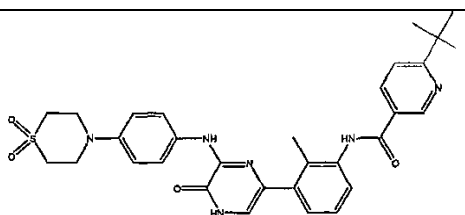
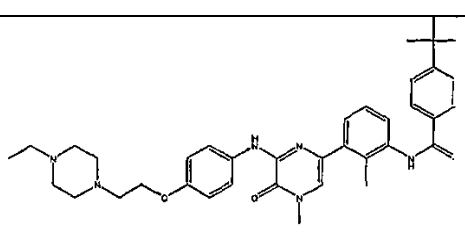
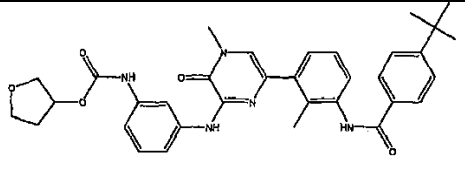
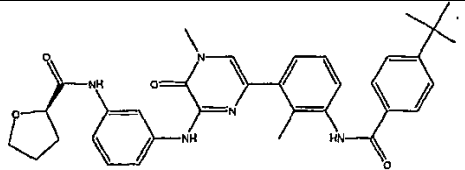
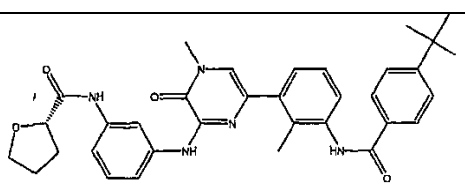
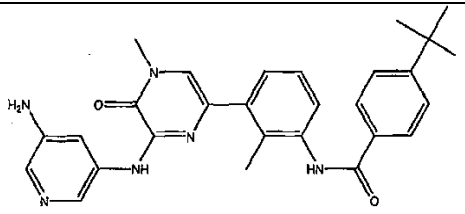
	N-(2-Metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-(4-metil-piperidin-1-il)-benzamida 620,31	621,30
	4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida 470,24	471,13
	(3-{6-[4-(2-hidroxi-metil-morfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico 582,30	583,24
	N-(2-Metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(3-oxo-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida 619,29	620,28
	4-(1-Piperidinil)-N-(3-{4-metil-6-[4-(2-hidroxi-etil-metil-carbamoi)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida 594,29	595,26
	4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(1H-pirazol-3-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida 456,23	457,10
	N-(3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-isonicotinamida 586,27	587,24
	(3-{6-[4-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-pirazin-2-carboxílico 601,25	602,22
	(3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-fluoro-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico 583,25	585,12

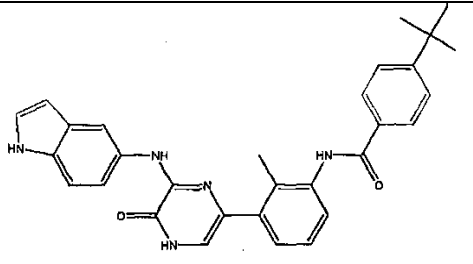
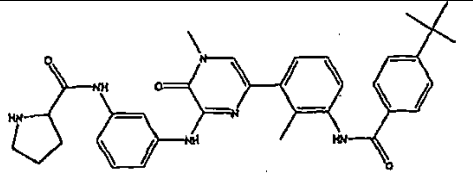
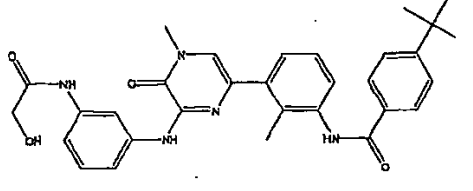
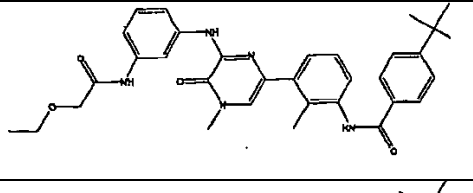
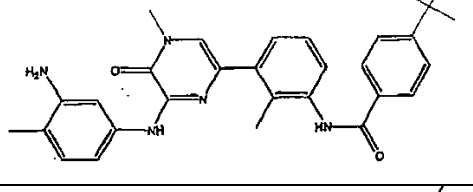
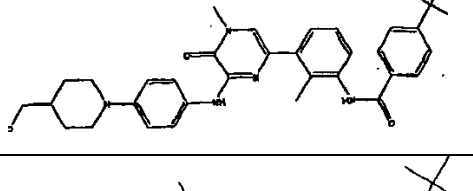
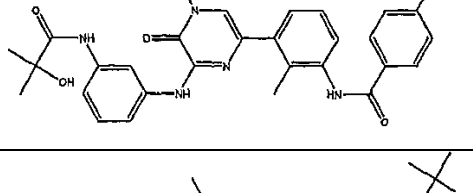
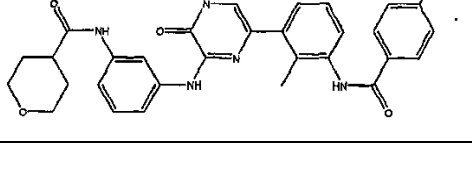
	<p>(3-{6-[4-(carbamoylmetil-metil-carbamoyl)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico</p> <p>581,27</p>	<p>583,12</p>
	<p>(3-{6-[4-(carbamoylmetil-metil-carbamoyl)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico</p> <p>584,22</p>	<p>585,22</p>
	<p>N-(2-Metil-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-4-(3-metil-piperidin-1-il)-benzamida</p> <p>620,31</p>	<p>621,30</p>
	<p>N-{3-[6-(3-Acetilamino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida</p> <p>523,26</p>	<p>524,20</p>
	<p>(3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico</p> <p>579,28</p>	<p>580,30</p>
	<p>(3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido tiazol-4-carboxílico</p> <p>592,22</p>	<p>593,26</p>
	<p>Éster etílico del ácido (3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-carbámico</p> <p>553,27</p>	<p>554,25</p>
	<p>4-terc-butil-N-(3-{6-[3-(2-metoxi-acetilamino)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida</p> <p>553,27</p>	<p>554,26</p>
	<p>(2-metil-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-pirimidin-2-carboxílico</p> <p>581,27</p>	<p>582,28</p>

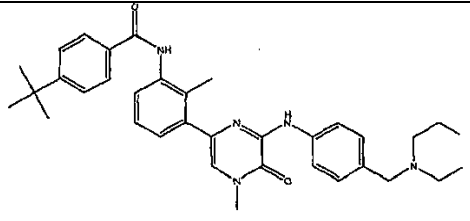
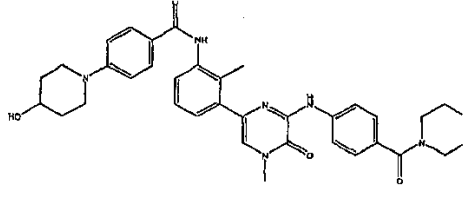
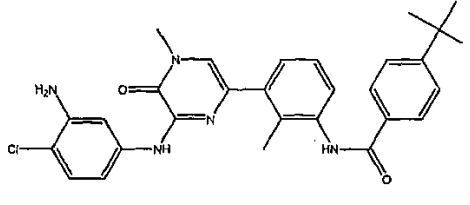
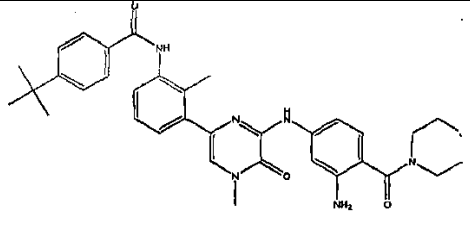
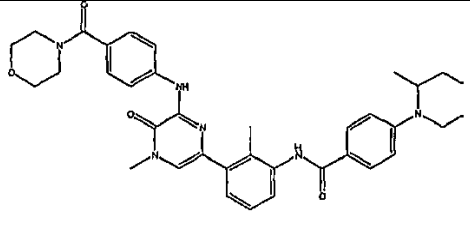
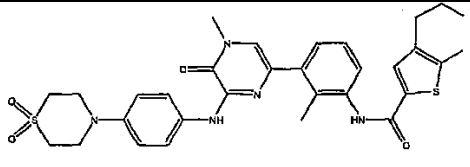
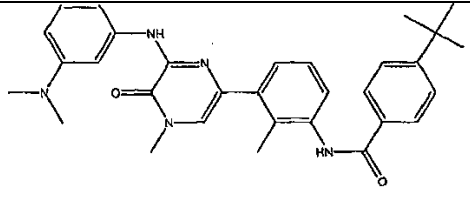
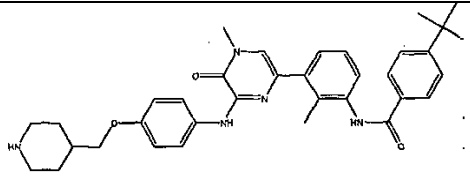
	<p>4-(Isopropil-metil-amino)-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida</p> <p>594,29</p>	595,30
	<p>4-terc-butil-N-(2-metil-3-{6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida</p> <p>565,27</p>	566,31
	<p>4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida</p> <p>613,27</p>	614,33
	<p>N-[2-Metil-3-(4-metil-5-oxo-6-[4-[(tetrahidro-piran-4-ilamino)-metil]-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-fenil]-4-piperidin-1-il-benzamida</p> <p>606,33</p>	607,38
	<p>4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida</p> <p>578,33</p>	579,33
	<p>4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida</p> <p>592,35</p>	593,36
	<p>4-terc-butil-N-{3-[6-(4-[[2-(hidroxi-etil)-metil-amino]-metil]-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida</p> <p>553,30</p>	554,29
	<p>N-[3-(6-[4-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-4-piperidin-1-il-benzamida</p> <p>649,34</p>	650,40

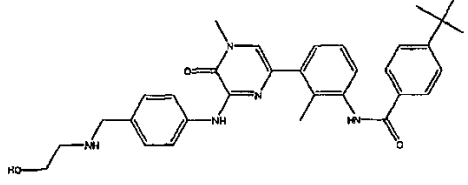
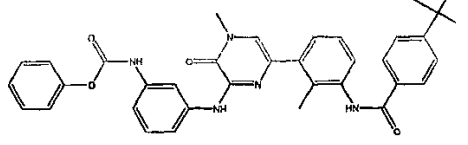
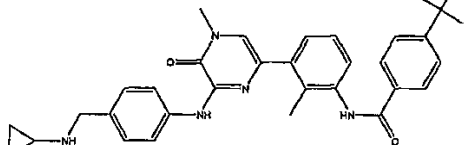
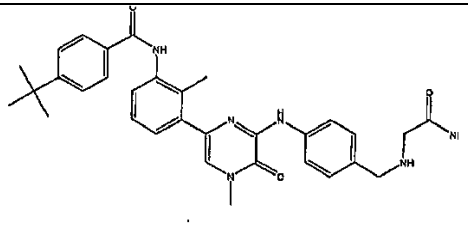
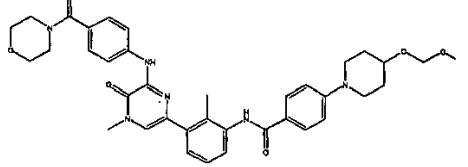
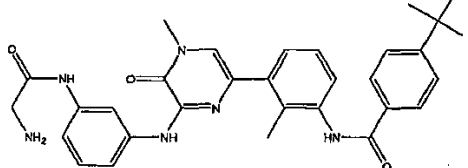
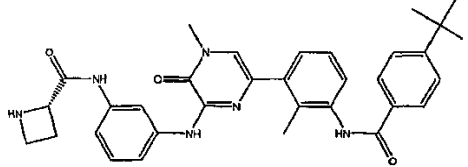
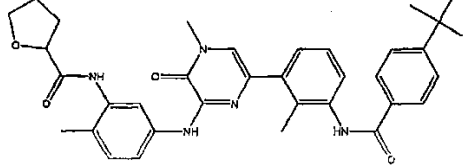
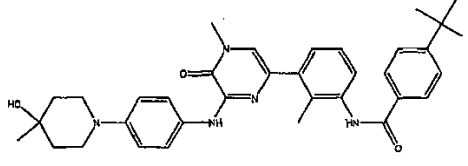
	amida del ácido 1-(4-{4-Metil-6-[2-metil-3-(4-piperidin-1-il)-benzoilamino]-fenil}-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-fenil)-piperidin-4-carboxílico 619,32	620,36
	(3-{6-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-pirazin-2-carboxílico 566,31	567,34
	N-(2-Metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida 635,32	636,36
	4-terc-butil-N-[2-fluoro-3-(4-metil-6-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetilamino]-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-fenil]-benzamida 625,31	626,33
	N-{3-[6-(3-Amino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-fenil}-4-terc-butil-benzamida 485,22	486,15
	N-{3-[6-(3-Amino-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida 467,23	468,97
	(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico 579,30	581,18
	(3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido tetrahydrofuran-2-carboxílico 565,27	567,16

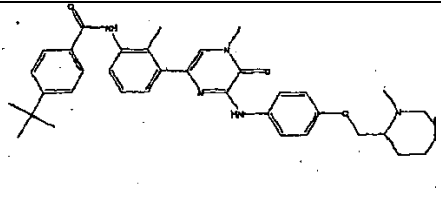
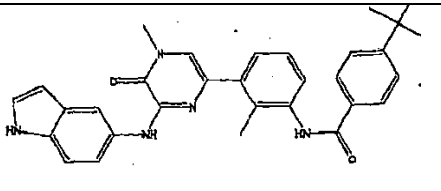
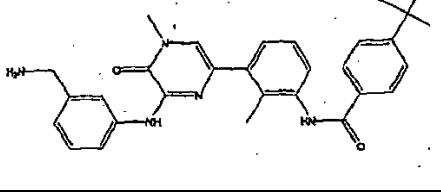
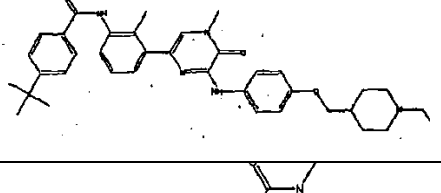
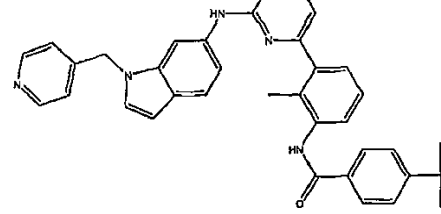
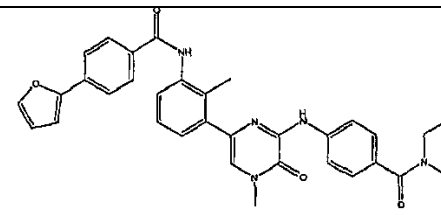
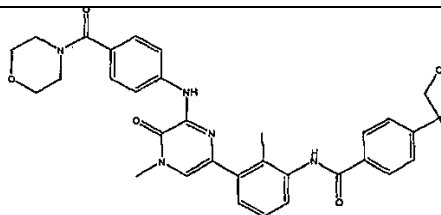
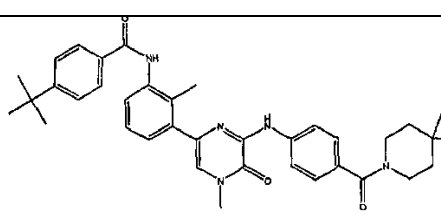
	[3-(6-(2-metil-3-((4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-carbonil)-amino)-fenil)-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-fenil]-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico 569,21	571,10
	(5-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-2-fluorofenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico 597,27	599,21
	Éster 3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenílico del ácido acético 524,24	525,20
	N-(2-Metil-3-{6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida 592,28	593,25
	4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida 581,3	582,33
	(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 6-terc-butil-piridazin-3-carboxílico 581,27	582,26
	4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida 537,23	538,18
	4-Imidazol-1-il-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida 589,24	589,29

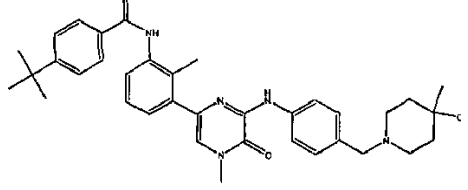
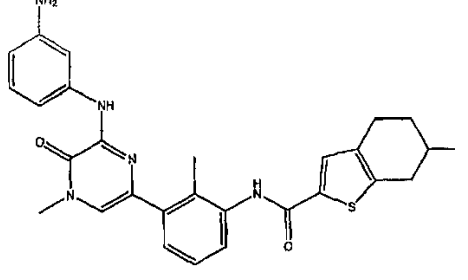
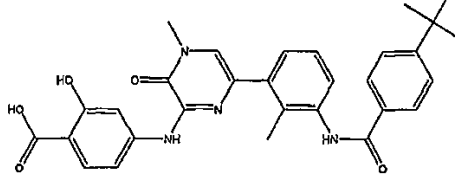
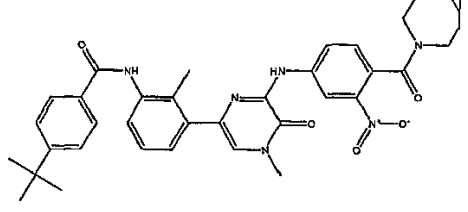
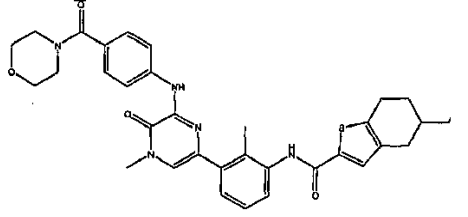
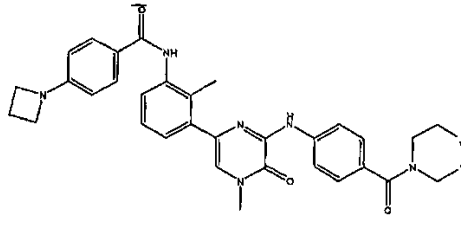
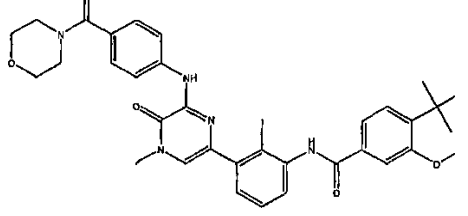
	4-tert-butyl-N-(3-{6-[3-(3-methoxy-propionilamino)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida 567,28	567,34
	(3-{6-[3-(4-tert-butyl-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido furan-2-carboxílico 575,25	575,33
	6-tert-butyl-N-(3-{6-[4-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-nicotinamida 586,23	587,22
	4-tert-butyl-N-[3-(6-{4-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida 622,36	622,39
	Éster tetrahidro-furan-3-ílico del ácido (3-{6-[3-(4-tert-butyl-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-carbámico 595,28	595,34
	(3-{6-[3-(4-tert-butyl-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico 579,28	579,36
	(3-{6-[3-(4-tert-butyl-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico 579,28	579,37
	N-(3-[6-(5-Amino-piridin-3-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-4-tert-butyl-benzamida 482,24	483,25

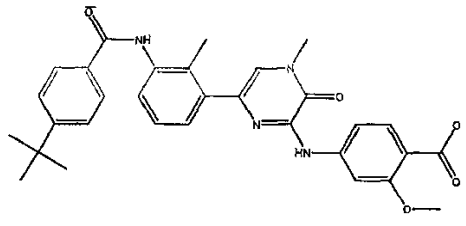
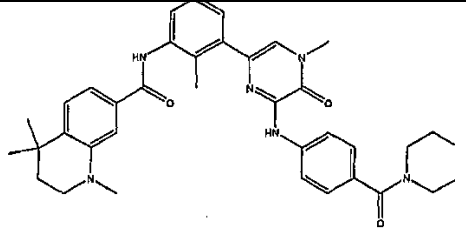
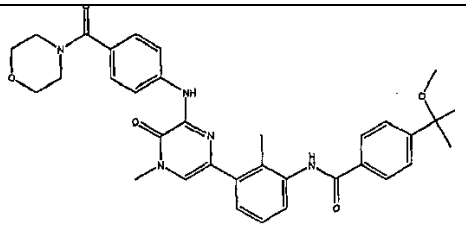
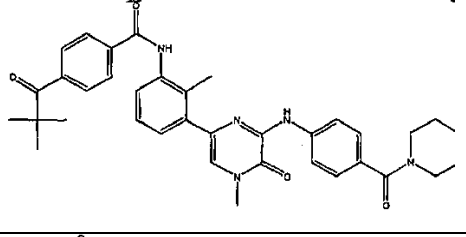
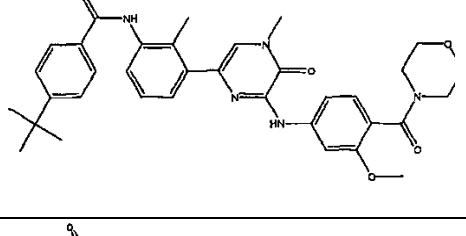
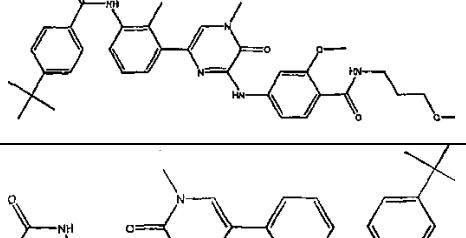
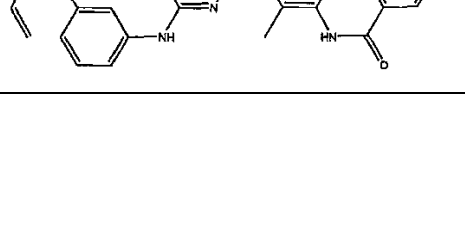
	4-terc-butil-N-{3-[6-(1H-indol-5-ilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida 491,23	492,21
	(3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico 578,30	579,37
	4-terc-butil-N-(3-{6-[3-(2-hidroxi-acetilamino)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida 539,25	539,36
	4-terc-butil-N-(3-{6-[3-(2-etoxi-acetilamino)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida 567,28	567,29
	N-(3-[6-(3-Amino-4-metil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida 495,26	495,39
	4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida 579,32	58029
	4-terc-butil-N-(3-{6-[3-(2-hidroxi-2-metil-propionilamino)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida 567,28	568,30
	(3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido tetrahydro-piran-4-carboxílico 593,3	594,36

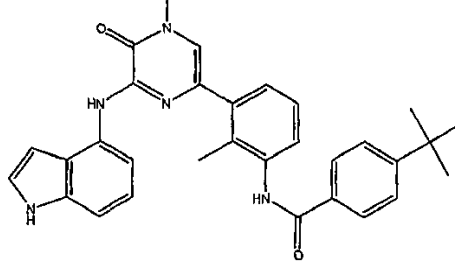
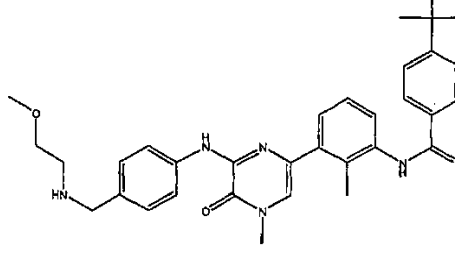
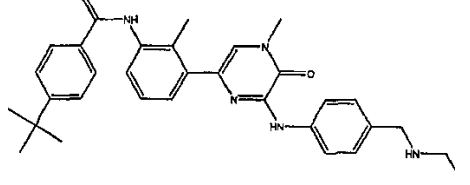
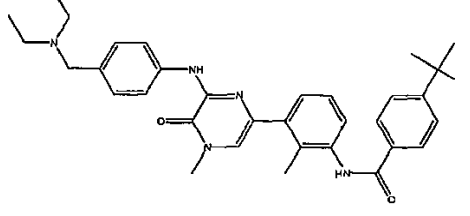
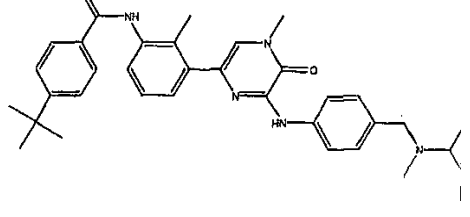
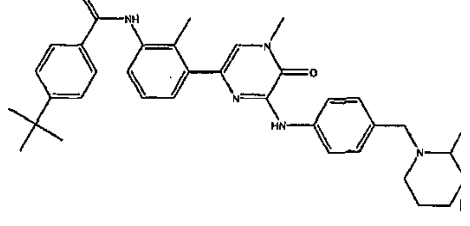
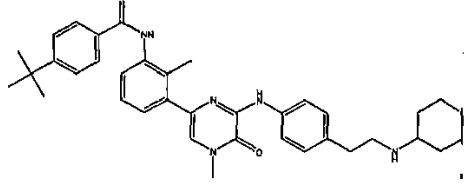
	<p>4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida 581,28</p>	<p>582,32</p>
	<p>4-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-N-(2-metil-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida 622,29</p>	<p>623,33</p>
	<p>N-{3-[6-(3-Amino-4-clorofenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilfenil}-4-terc-butil-benzamida 515,21</p>	<p>515,32</p>
	<p>N-(3-[6-[3-Amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida 594,29</p>	<p>595,32</p>
	<p>N-(2-Metil-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-4-(2-metil-piperidin-1-il)-benzamida 620,31</p>	<p>621,41</p>
	<p>(3-[6-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico 603,19</p>	<p>604,15</p>
	<p>4-terc-butil-N-{3-[6-(3-dimetilamino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida 509,28</p>	<p>510,30</p>
	<p>4-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-[4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida 579,32</p>	<p>580,32</p>

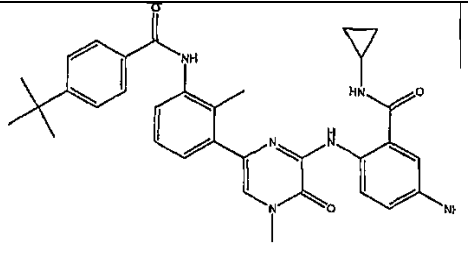
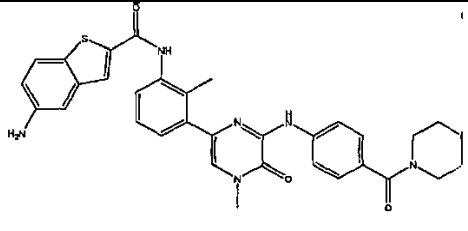
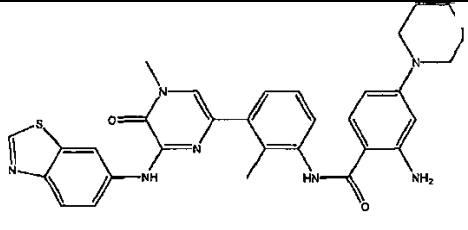
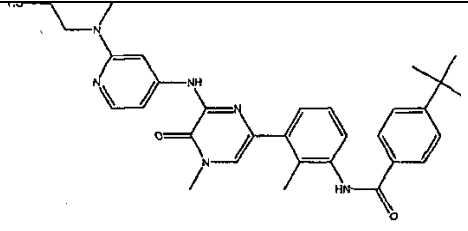
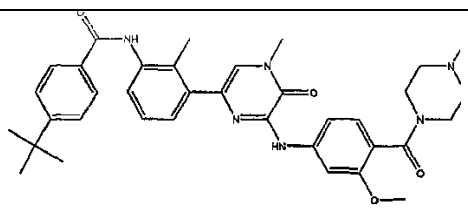
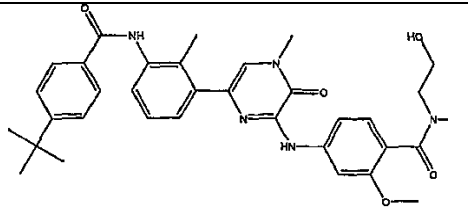
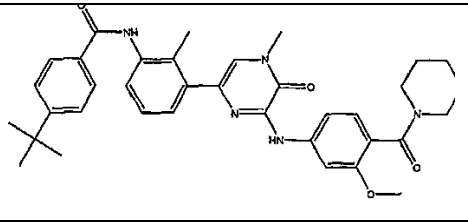
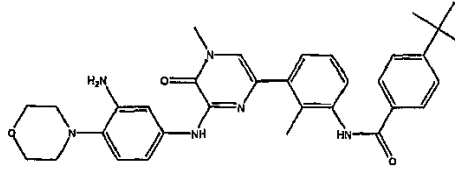
	<p>4-tert-butyl-N-[3-(6-{4-[(2-hidroxi-etilamino)-metil]-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil]-benzamida</p> <p>539,29</p>	<p>540,19</p>
	<p>Éster fenílico del ácido (3-{6-[3-(4-tert-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-carbámico</p> <p>601,26</p>	<p>602,29</p>
	<p>4-tert-butyl-N-[3-[6-(4-ciclopropilaminometil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil]-benzamida</p> <p>535,29</p>	<p>536,28</p>
	<p>4-tert-butyl-N-[3-(6-{4-[(carbamoilmetil-amino)-metil]-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil]-benzamida</p> <p>552,28</p>	<p>553,31</p>
	<p>4-(4-Metoximetoxi-piperidin-1-il)-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida</p> <p>666,31</p>	<p>666,29</p>
	<p>N-(3-{6-[3-(2-Amino-acetilamino)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-tert-butil-benzamida</p> <p>538,26</p>	<p>539,38</p>
	<p>(3-{6-[3-(4-tert-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido azetidín-2-carboxílico</p> <p>564,28</p>	<p>656,37</p>
	<p>(5-{6-[3-(4-tert-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-2-metil-fenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico</p> <p>593,3</p>	<p>594,29</p>
	<p>4-tert-butyl-N-(3-{6-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-benzamida</p> <p>579,32</p>	<p>580,31</p>

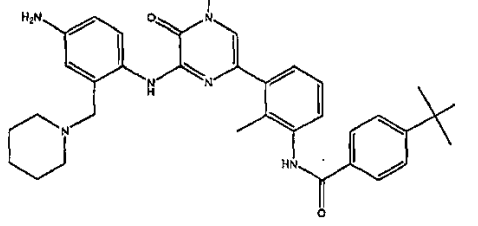
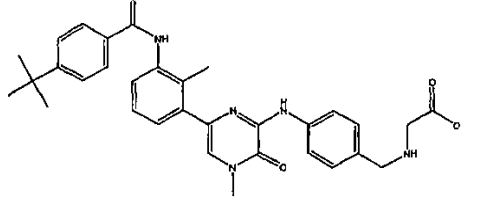
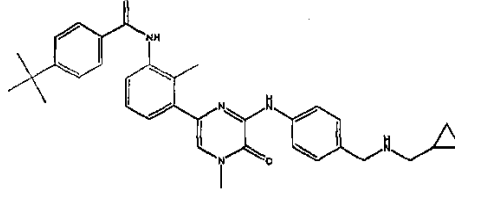
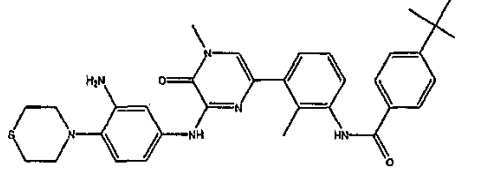
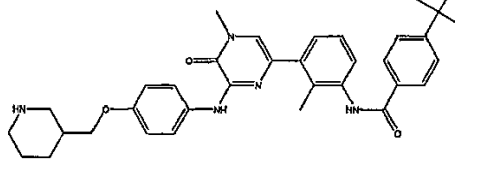
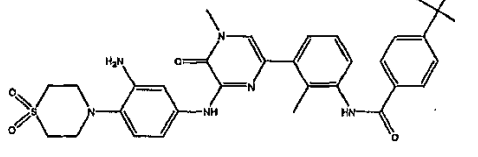
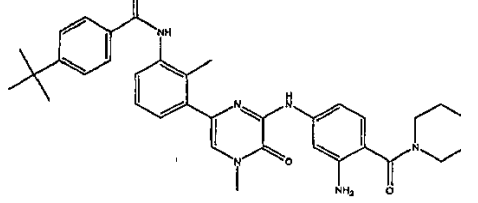
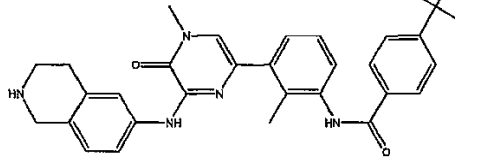
	4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(1-metil-piperidin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida 593,33	594,38
	4-terc-butil-N-{3-[6-(1H-indol-5-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida 505,24	506,17
	N-{3-[6-(3-Aminometil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilfenil}-4-terc-butil-benzamida 49526	496,19
	4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(1-etil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida 607,35	608,37
	4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-6-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida 596,29	597,28
	4-Furan-2-il-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida 589,23	590,25
	4-(2-Metoxi-1,1-dimetil-etil)-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida 609,29	610,31
	4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida 607,31	608,33

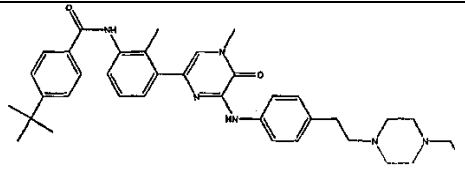
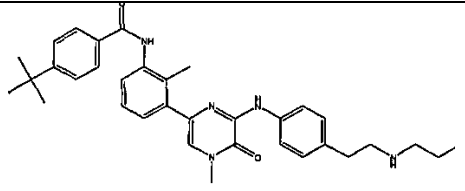
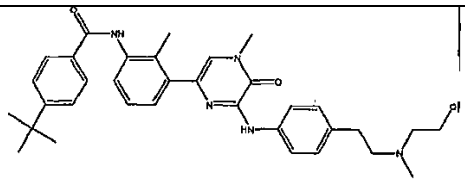
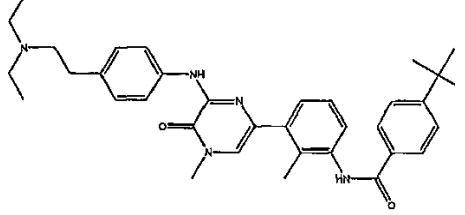
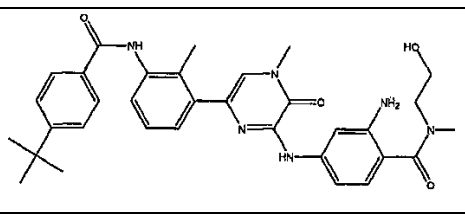
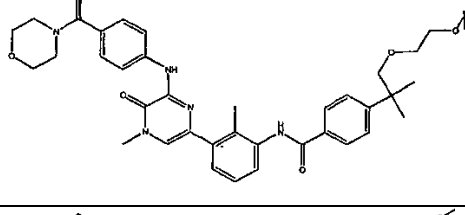
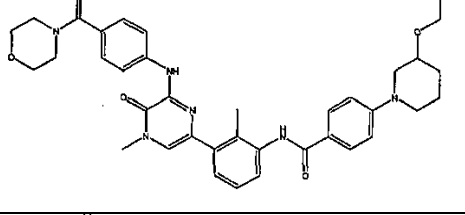
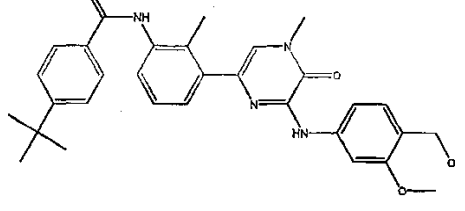
	<p>4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida</p> <p>593,33</p>	<p>594,38</p>
	<p>{3-[6-(3-amino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-amida del ácido 6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico</p> <p>499,20</p>	<p>500,13</p>
	<p>Ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino]-2-hidroxi-benzoico</p> <p>526,22</p>	<p>527,19</p>
	<p>4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-3-nitro-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida</p> <p>624,26</p>	<p>625,32</p>
	<p>(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico</p> <p>611,25</p>	<p>612,28</p>
	<p>4-Azetidin-1-il-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida</p> <p>578,26</p>	<p>579,27</p>
	<p>4-terc-butil-3-metoxi-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida</p> <p>609,29</p>	<p>610,31</p>

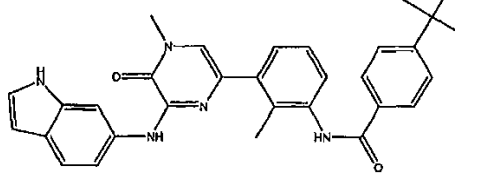
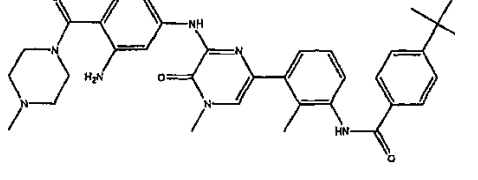
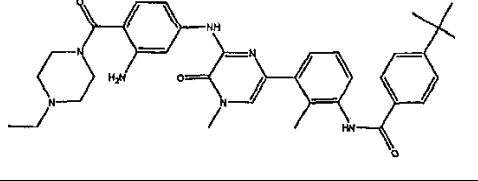
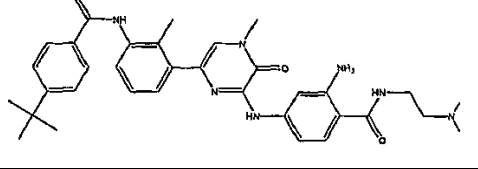
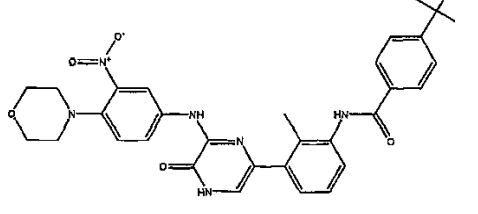
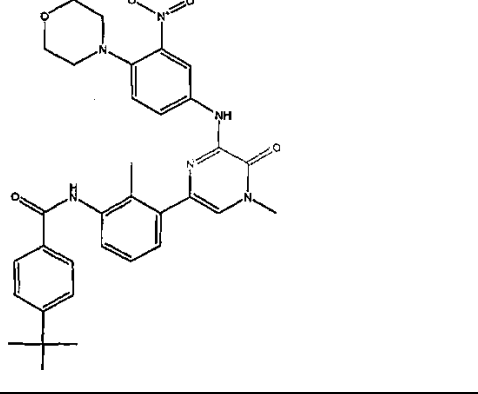
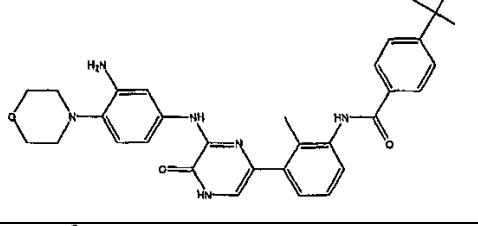
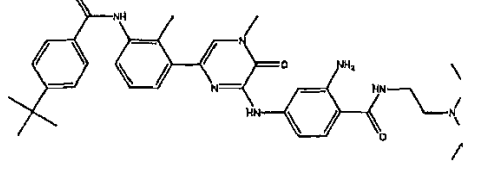
	<p>Ácido 4-{6-[3-(4-tert-butyl-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-2-metoxi-benzoico</p> <p>540,23</p>	541,20
	<p>(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carboxílico</p> <p>620,31</p>	621,32
	<p>4-(1-Metoxi-1-metil-etil)-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida</p> <p>595,28</p>	496,19
	<p>4-(2,2-Dimetil-propionil)-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida</p> <p>607,28</p>	608,30
	<p>4-tert-butyl-N-(3-{6-[3-metoxi-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida</p> <p>609,29</p>	610,33
	<p>4-{6-[3-(4-tert-butyl-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-2-metoxi-N-(3-metoxi-propil)-benzamida</p> <p>611,31</p>	612,31
	<p>N-{3-[6-(3-Aciloilamino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-tert-butyl-benzamida</p> <p>535,26</p>	536,20

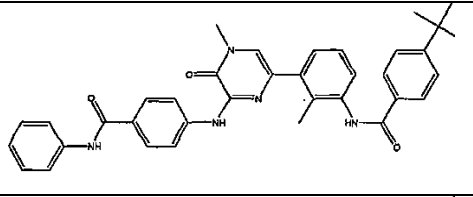
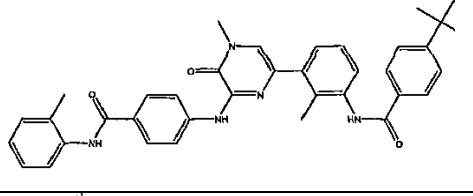
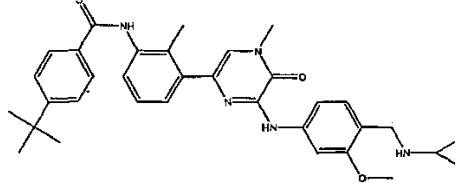
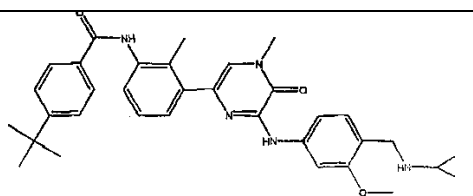
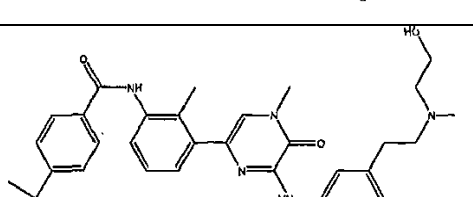
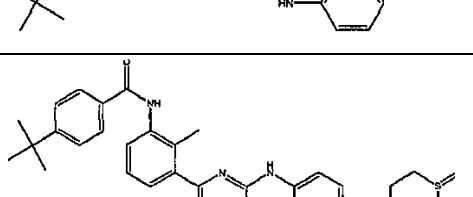
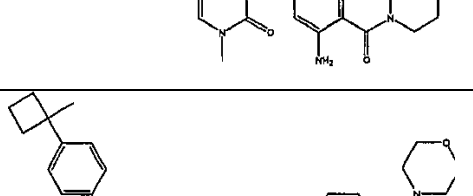
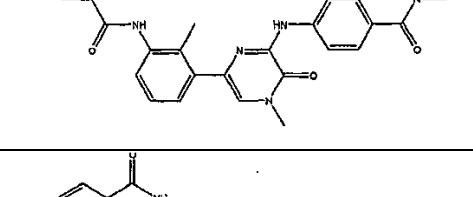
	<p>4-terc-butil-N-{3-[6-(1H-indol-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida</p> <p>505,24</p>	506,23
	<p>4-terc-butil-N-[3-(6-{4-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida</p> <p>553,30</p>	554,27
	<p>4-terc-butil-N-{3-[6-(4-etilaminometil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida</p> <p>523,29</p>	524,26
	<p>4-terc-butil-N-{3-[6-(4-dietilaminometil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida</p> <p>551,32</p>	552,30
	<p>4-terc-butil-N-[3-(6-{4-[(isopropil-metil-amino)-metil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida</p> <p>551,32</p>	552,26
	<p>4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(2-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida</p> <p>577,34</p>	578,32
	<p>4-terc-butil-N-[2-metil-3-(4-metil-5-oxo-6-{4-[2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-etil]-fenilamino}-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-fenil]-benzamida</p> <p>593,33</p>	594,33

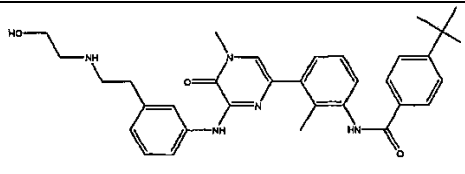
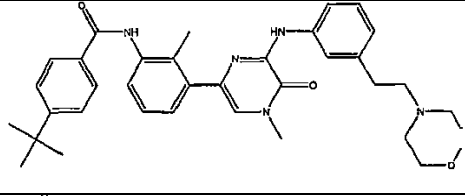
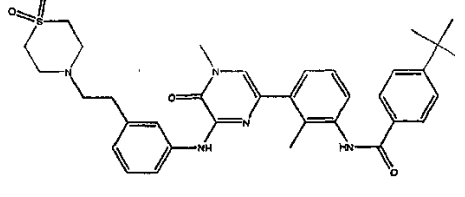
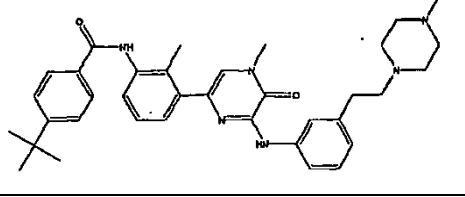
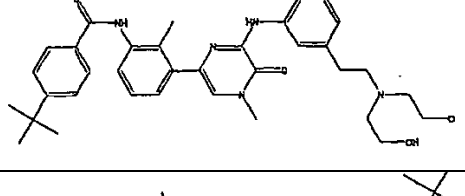
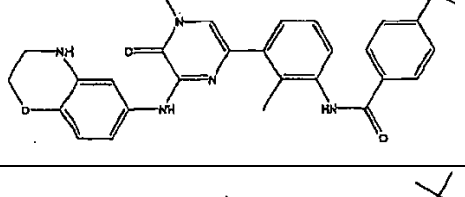
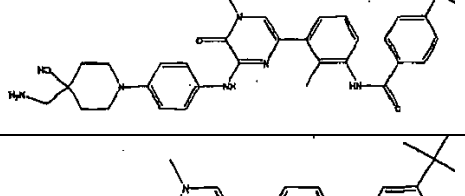
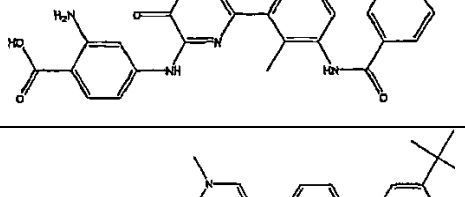
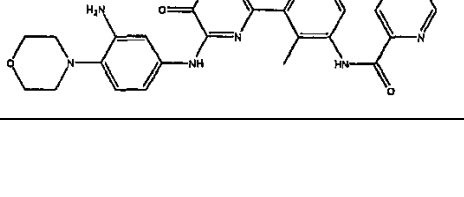
	<p>5-Amino-2-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N-ciclopropil-benzamida</p> <p>564,28</p>	<p>565,27</p>
	<p>(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5-amino-benzo[b]tiofen-2-carboxílico</p> <p>594,20</p>	<p>595,19</p>
	<p>2-Amino-N-{3-[6-(benzotiazol-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-piperidin-1-il-benzamida</p> <p>565,22</p>	<p>566,21</p>
	<p>4-terc-butil-N-[3-(6-{2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-piridin-4-ilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida</p> <p>540,28</p>	<p>541,23</p>
	<p>4-terc-butil-N-(3-{6-[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida</p> <p>622,32</p>	<p>623,33</p>
	<p>4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N-(2-hidroxi-etil)-2-metoxi-N-metil-benzamida</p> <p>597,29</p>	<p>598,32</p>
	<p>4-terc-butil-N-(3-{6-[3-metoxi-4-(piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida</p> <p>607,31</p>	<p>608,32</p>
	<p>N-(3-[6-(3-Amino-4-morfolin-4-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida</p> <p>566,30</p>	<p>567,10</p>

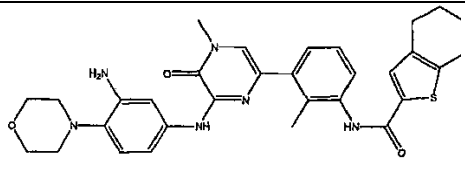
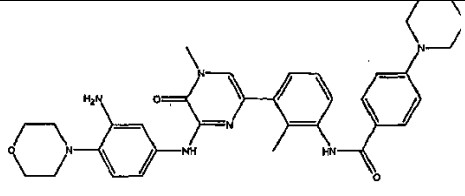
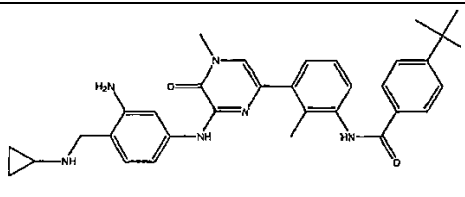
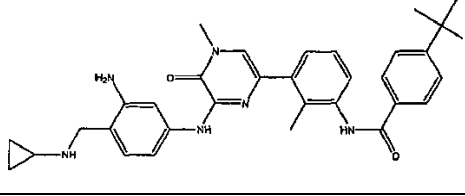
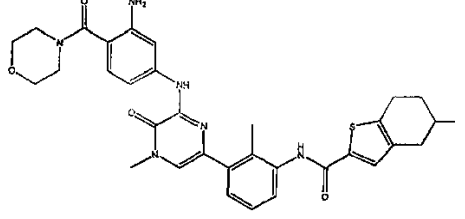
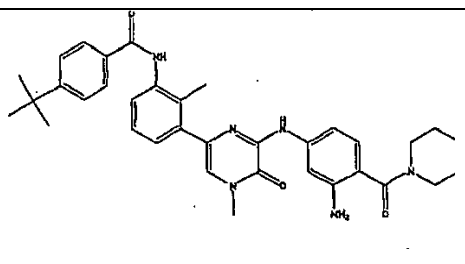
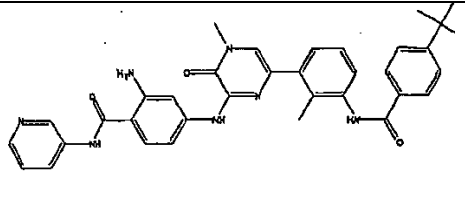
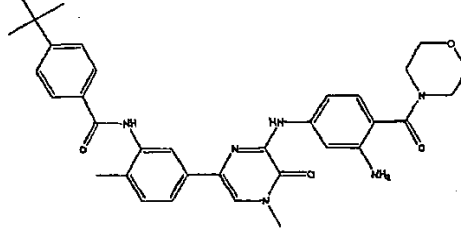
	<p>N-{3-[6-(4-Amino-2-piperidin-1-ilmetil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida</p> <p>578,33</p>	<p>579,38</p>
	<p>Ácido (4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzilamino)-acético</p> <p>553,26</p>	<p>576,28</p>
	<p>4-terc-butil-N-[3-(6-{4-[(ciclopropilmetil-amino)-metil]-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil]benzamida</p> <p>549,31</p>	<p>550,31</p>
	<p>N-{3-[6-(3-Amino-4-tiomorfolin-4-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida</p> <p>582,27</p>	<p>583,37</p>
	<p>4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(piperidin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida</p> <p>579,32</p>	<p>580,45</p>
	<p>N-(3-{6-[3-Amino-4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida</p> <p>614,26</p>	<p>615,33</p>
	<p>N-(3-{6-[3-Amino-4-(piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida</p> <p>592,31</p>	<p>593,36</p>
	<p>4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida</p> <p>521,28</p>	<p>522,25</p>

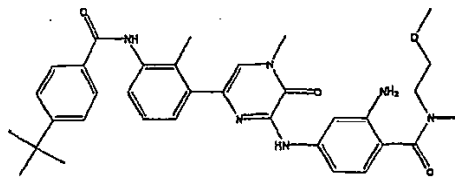
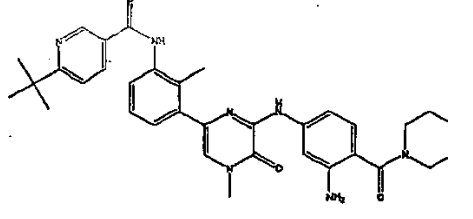
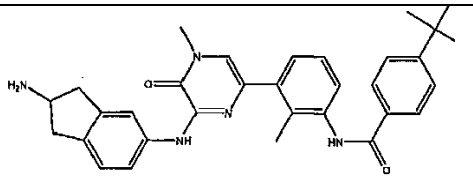
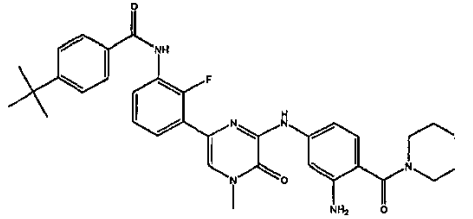
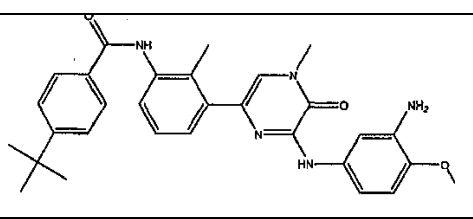
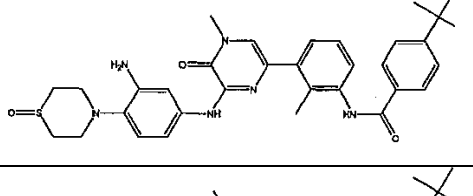
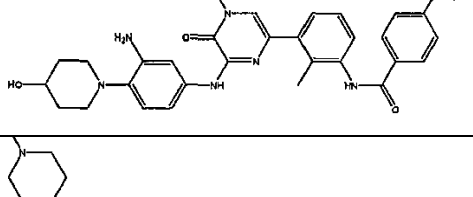
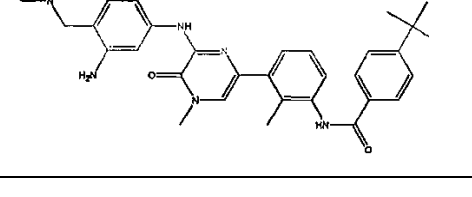
	4-tert-butyl-N-[3-(6-{4-[2-(4-ethyl-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida 606,36	607,42
	4-tert-butyl-N-[3-(6-{4-[2-(2-hidroxi-etilamino)-etil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida 553,30	554,30
	4-tert-butyl-N-[3-(6-{4-[2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-etil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida 567,32	568,33
	4-tert-butyl-N-[3-(6-{4-[2-(di-etilamino)-etil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida 565,34	566,34
	2-Amino-4-(6-[3-(4-tert-butyl-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-benzamida 582,29	583,30
	4-[2-(2-Metoksi-etoksi)-1,1-dimetil-etil]-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida 653,32	654,40
	4-(3-Metoximetoksi-piperidin-1-il)-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida 666,31	667,57
	4-tert-butyl-N-[3-(6-{4-(4-hidroximetil-3-metoksi-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida 526,25	527,23

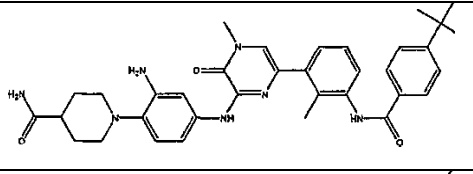
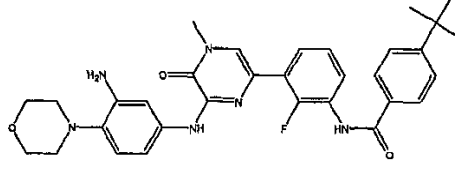
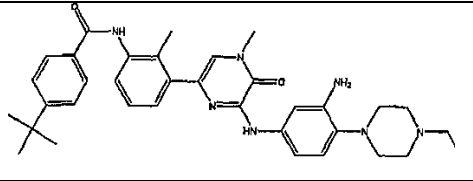
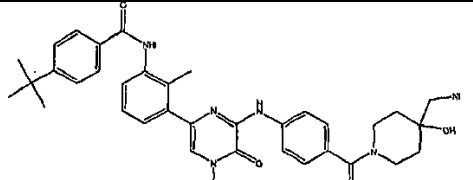
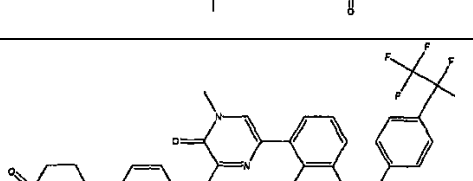
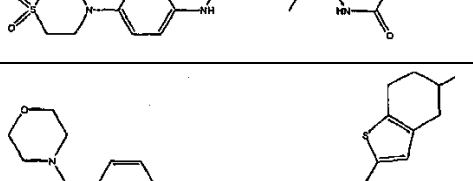
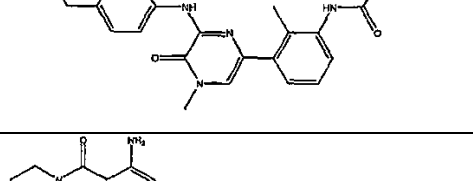
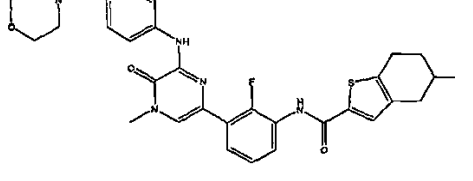
	<p>4-tert-butyl-N-{3-[6-(1H-indol-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida</p> <p>505,24</p>	506,19
	<p>N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-tert-butyl-benzamida</p> <p>607,32</p>	608,38
	<p>N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-tert-butyl-benzamida</p> <p>621,34</p>	622,35
	<p>2-Amino-4-{6-[3-(4-tert-butyl-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida</p> <p>595,32</p>	596,31
	<p>4-tert-butyl-N-{2-metil-3-[6-(4-morfolin-4-il-3-nitro-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]fenil}-benzamida</p> <p>582,26</p>	583,32
	<p>4-tert-butyl-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(4-morfolin-4-il-3-nitro-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]fenil}-benzamida</p> <p>596,27</p>	597,28
	<p>N-(3-[6-(3-Amino-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-4-tert-butyl-benzamida</p> <p>552,28</p>	553,19
	<p>2-Amino-4-{6-[3-(4-tert-butyl-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N-(2-dietilamino-etil)-benzamida</p> <p>623,36</p>	624,34

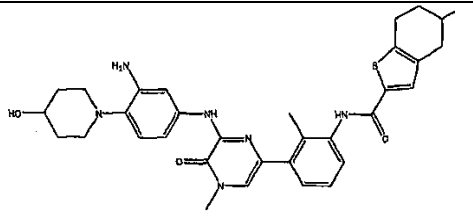
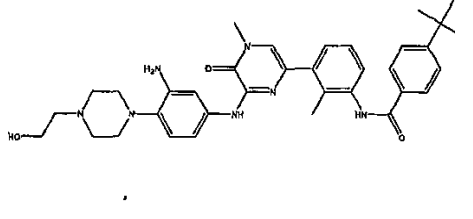
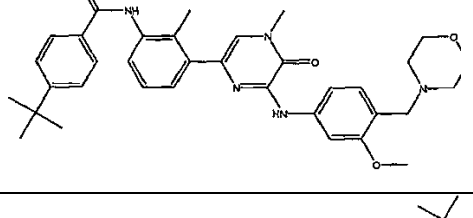
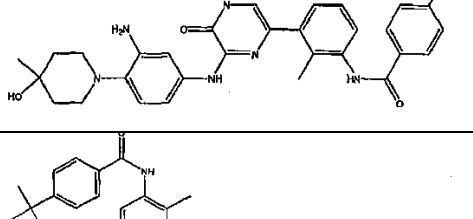
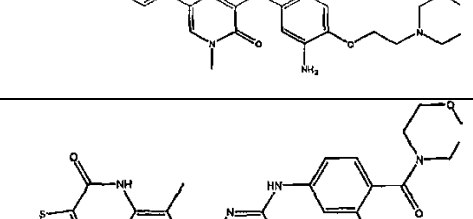
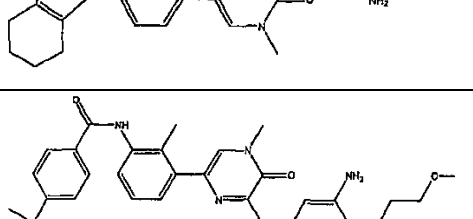
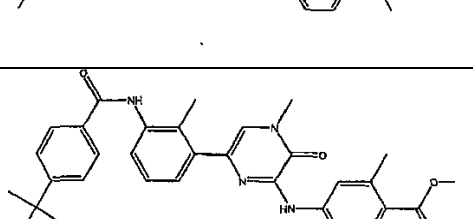

	4-terc-butil-N-(3-{4-etil-6-[4-(fenil-carbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida 585,27	586,29
	4-terc-butil-N-(3-{4-etil-6-[4-(2-metil-fenil-carbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida 599,29	600,33
	4-terc-butil-N-{3-[6-(4-ciclopropilaminometil-3-metoxi-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida 565,30	566,26
	4-terc-butil-N-{3-[6-(4-ciclopropilaminometil-3-metoxi-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida 642,26	643,49
	4-terc-butil-N-{3-[6-(3-{2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-etil}-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida 567,32	568,33
	N-(3-[6-[3-Amino-4-(1-oxo-1λ ⁴ -tiomorfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida 626,26	627,50
	4-(1-Metil-ciclobutil)-N-(2-metil-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida 591,28	592,33
	N-(3-[6-(4-{[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil}-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida 583,31	584,24

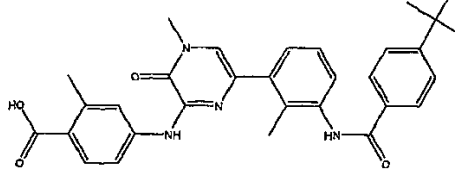
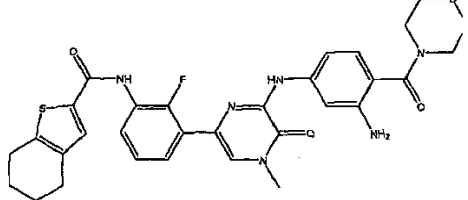
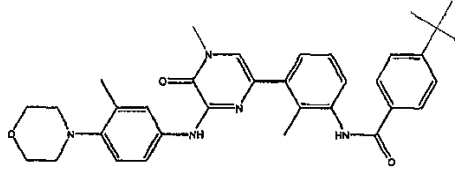
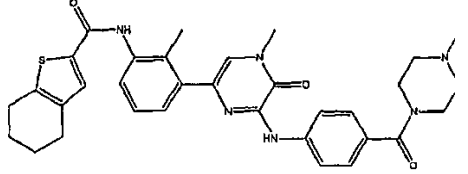
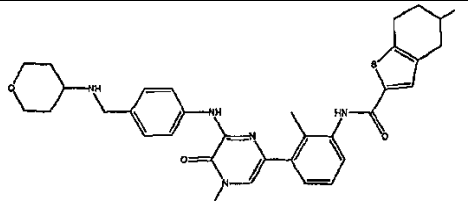
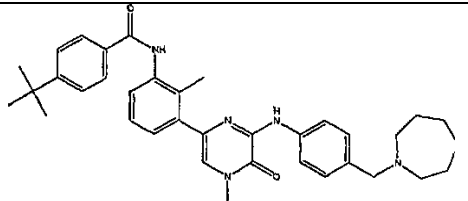
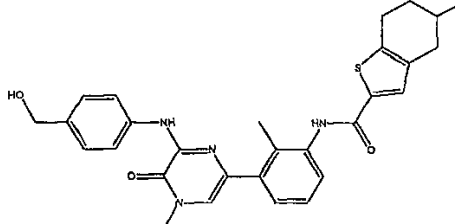
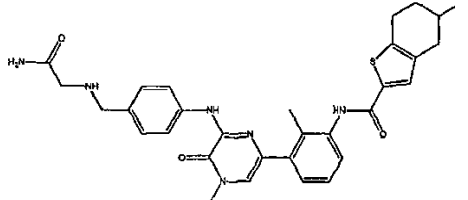
	4-tert-butyl-N-[3-(6-{3-[2-(2-hidroxi-etilamino)-etil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida 553,30	554,19
	4-tert-butyl-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-fenil)-benzamida 579,32	580,20
	4-tert-butyl-N-[3-(6-{3-[2-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-etil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida 627,28	628,25
	4-tert-butyl-N-[3-(6-{3-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida 606,36	607,28
	N-[3-[6-(3-{2-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-etil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-4-tert-butyl-benzamida 597,33	598,25
	4-tert-butyl-N-[3-[6-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida 523,25	524,10
	N-[3-[6-[4-(4-Aminometil-4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-4-tert-butyl-benzamida 594,33	595,38
	Ácido 2-amino-4-{6-[3-(4-tert-butyl-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico 525,23	526,28
	{3-[6-(3-amino-4-morfolin-4-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 5-tert-butyl-piridin-2-carboxílico 567,29	568,21

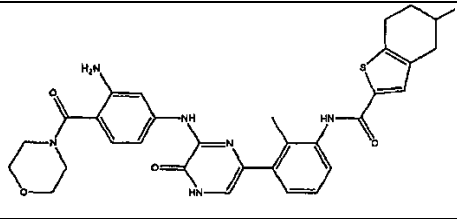
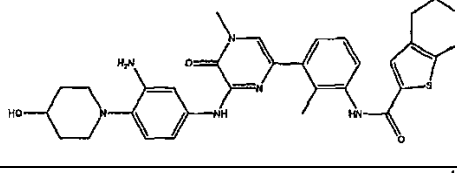
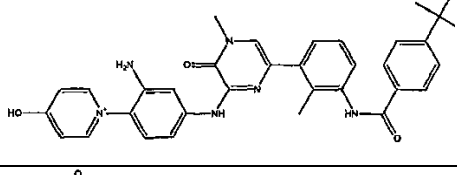
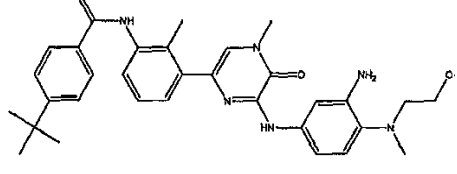
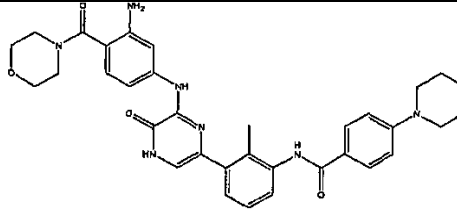
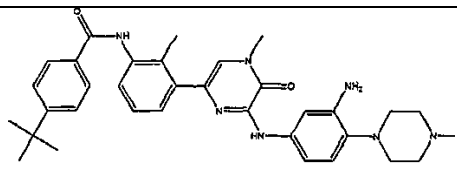
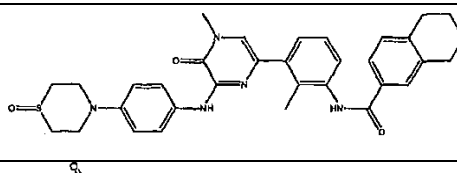
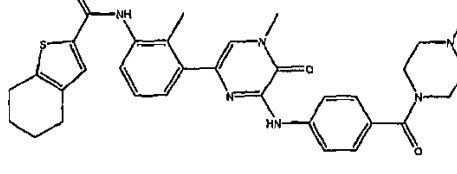
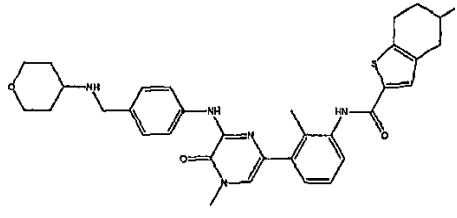
	{3-[6-(3-amino-4-morfolin-4-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico 570,24	571,31
	N-{3-[6-(3-Amino-4-morfolin-4-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-piperidin-1-il-benzamida 593,31	594,26
	N-(2-Metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-metilsulfanil-benzamida 569,21	570,15
	N-{3-[6-(3-Amino-4-ciclopropilaminometil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilfenil}-4-terc-butil-benzamida 550,30	551,41
	(3-{6-[3-amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilfenil}-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico 612,25	613,21
	N-(3-{6-[3-Amino-4-(tiomorfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida 610,27	611,44
	2-Amino-4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N-piridin-3-il-benzamida 601,28	602,36
	N-(5-{6-[3-Amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida 594,29	595,46

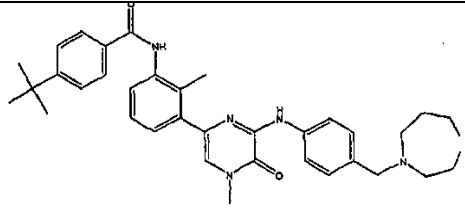
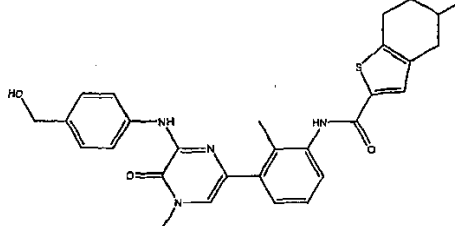
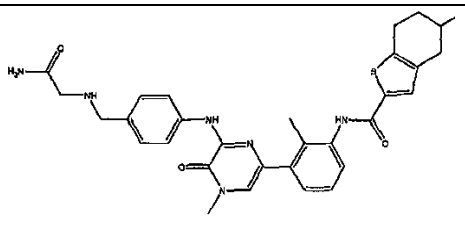
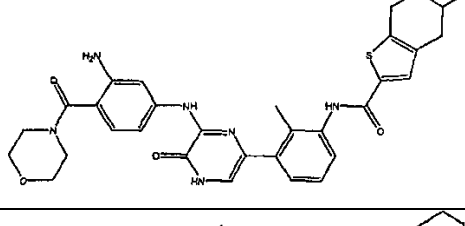
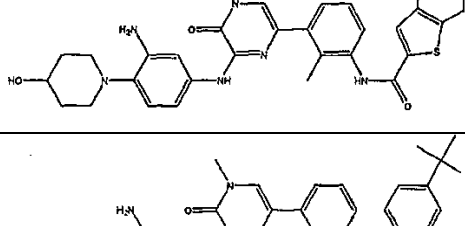
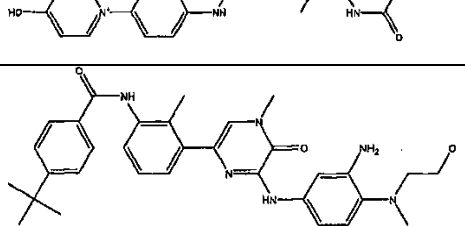
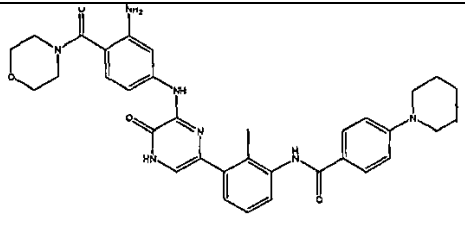

	2-Amino-4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-benzamida 596,31	597,37
	N-(3-{6-[3-Amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-6-terc-butil-nicotinamida 595,29	596,40
	N-{3-[6-(2-Amino-indan-5-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida 521,28	522,26
	N-(3-{6-[3-Amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-fluoro-fenil)-4-terc-butil-benzamida 598,27	599,43
	N-(3-{6-[3-Amino-4-metoxi-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida 511,25	512,34
	N-(3-{6-[3-Amino-4-(1-oxo-1λ ⁴ -tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida 598,27	599,38
	N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida 580,31	581,35
	N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida 607,3632	608,53

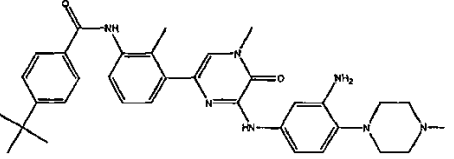
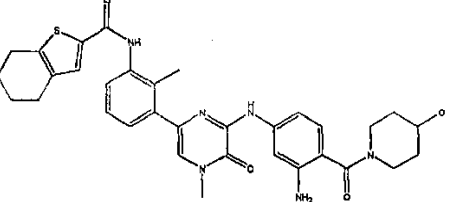
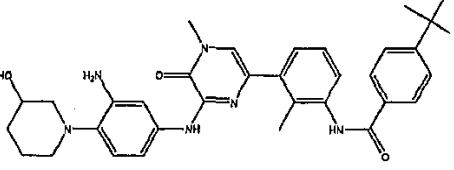
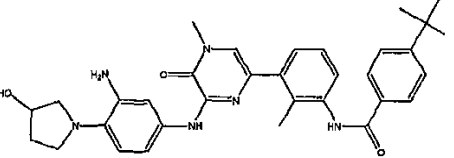
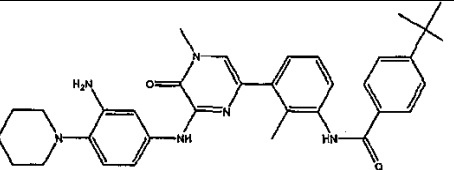
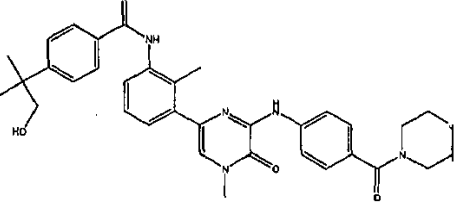
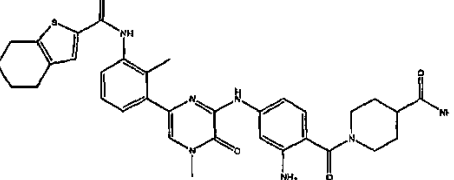
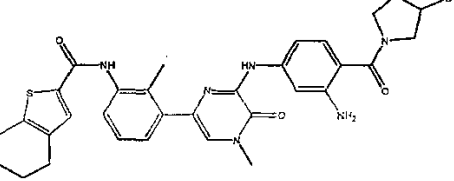
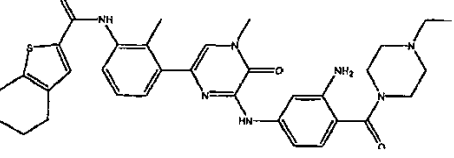
	Amida del ácido 1-(2-Amino-4-{6-[3-(4-terc-butilbenzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilamino}-fenil)-piperidin-4-carboxílico 607,32	608,43
	N-{3-[6-(3-Amino-4-morfolin-4-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-fenil}-4-terc-butilbenzamida 570,27	571,39
	N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butilbenzamida 593,34	594,39
	N-(3-{6-[4-(4-Aminometil-4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butilbenzamida 622,32	623,70
	N-(3-{6-[4-(1,1-Dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-pentafluoroetilbenzamida 661,17	662,32
	5-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiefen-2-carboxílico acid {2-metil-3-[4-metil-6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-amida 583,26	584,28
	5-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiefen-2-carboxílico acid (3-{6-[3-amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-fluoro-fenil)-amida 616,22	617,39
	N-{3-[6-(3-Amino-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butilbenzamida 580,31	581,32

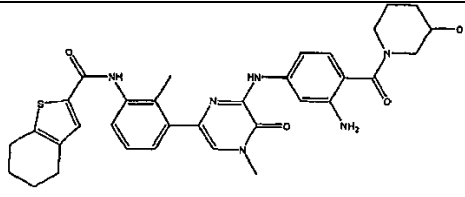
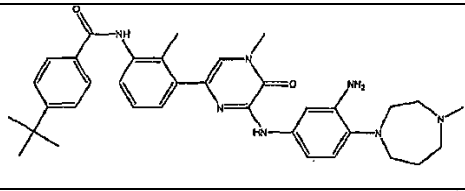
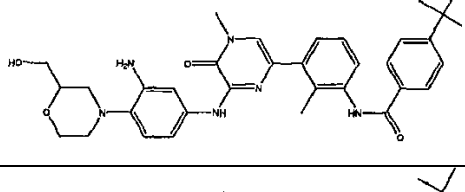
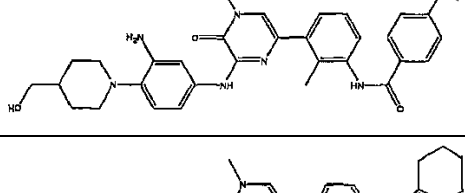
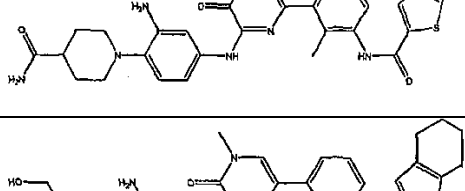
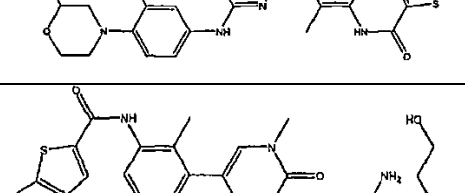
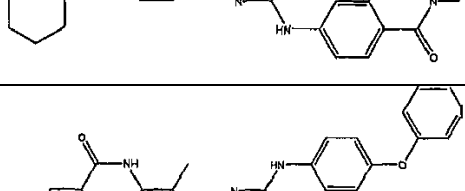
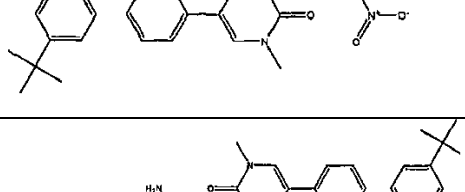
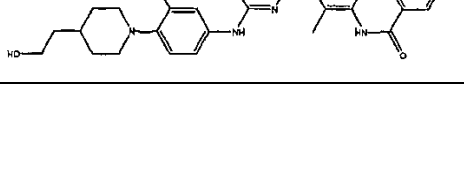
	(3-{6-[3-amino-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico 598,27	600,30
	N-[3-(6-{3-Amino-4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida 609,34	611,40
	4-terc-butil-N-{3-[6-(3-metoxi-4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida 595,31	596,21
	N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida 594,33	596,31
	N-(3-{6-[3-Amino-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida 610,32	612,40
	(3-{6-[3-amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico 598,23	599,10
	N-[3-(6-{3-Amino-4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida 568,31	569,21
	Éster metílico del ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-2-metil-benzoico 538,25	539,36

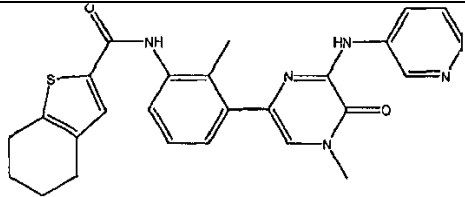
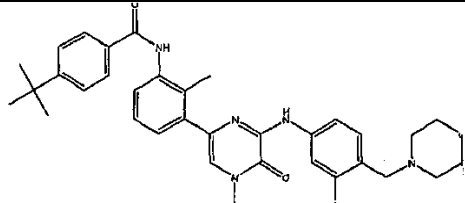
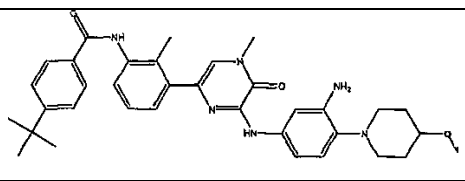
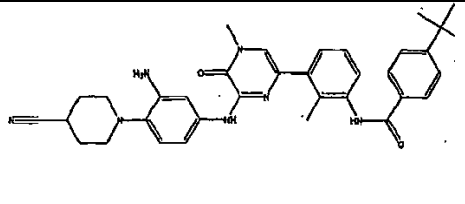
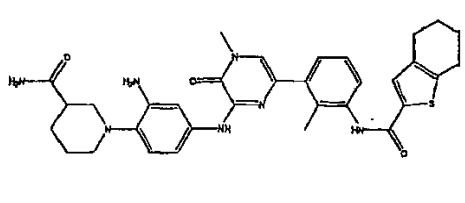
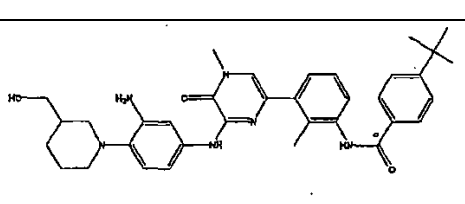
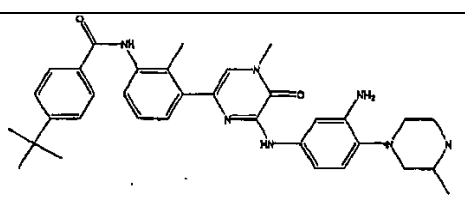
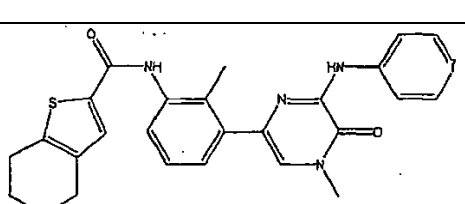
	<p>Ácido 4-{6-[3-(4-tert-butyl-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-2-metil-benzoico</p> <p>524,24</p>	<p>525,33</p>
	<p>(3-{6-[3-amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-fluoro-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo [b]tiofen-2-carboxílico</p> <p>602,21</p>	<p>604,31</p>
	<p>4-tert-butyl-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(3-metil-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida</p> <p>565,30</p>	<p>566,33</p>
	<p>(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico</p> <p>596,26</p>	<p>597,20</p>
	<p>[2-metil-3-(4-metil-5-oxo-6-{4-[(tetrahidro-piran-4-ilamino)-metil]-fenilamino}-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico</p> <p>597,28</p>	<p>598,17</p>
	<p>4-tert-butyl-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(4-[1,4]oxazepan-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida</p> <p>579,32</p>	<p>580,17</p>
	<p>{3-[6-(4-hidroximetil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico</p> <p>514,20</p>	<p>515,23</p>
	<p>[3-(6-{4-[(carbamoilmetil-amino)-metil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico</p> <p>570,24</p>	<p>571,20</p>

	(3-{6-[3-amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico 598,23	599,24
	(3-{6-[3-amino-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico 584,26	585,17
	1-(2-Amino-4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-4-hidroxi-piridinio 575,28	575,23
	N-[3-(6-{3-Amino-4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-4-terc-butil-benzamida 554,30	555,18
	N-(3-{6-[3-Amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida 607,29	608,22
	N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida 579,33	580,24
	(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ ⁴ -tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico 581,25	582,25
	(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico 596,26	597,21
	[2-metil-3-(4-metil-5-oxo-6-{4-[(tetrahidro-piran-4-ilamino)-metil]-fenilamino}-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico 597,28	598,17

	4-tert-butyl-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(4-[1,4]oxazepan-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida 579,32	580,17
	{3-[6-(4-hidroxi-metil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico 514,20	515,23
	[3-(6-[4-[(carbamoilmetil-amino)-metil]-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico 570,24	571,20
	(3-{6-[3-amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil}-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico 598,24	599,23
	(3-{6-[3-amino-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil}-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico 584,26	585,16
	1-(2-Amino-4-{6-[3-(4-tert-butyl-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-4-hidroxi-piridinio 575,28	575,23
	N-[3-(6-{3-Amino-4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-4-tert-butyl-benzamida 554,30	555,25
	N-(3-{6-[3-Amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida 607,29	608,13

	<p>N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida</p> <p>579,33</p>	<p>580,26</p>
	<p>(3-{6-[3-amino-4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico</p> <p>612,25</p>	<p>613,18</p>
	<p>N-(3-{6-[3-Amino-4-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida</p> <p>580,32</p>	<p>581,23</p>
	<p>N-(3-{6-[3-Amino-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida</p> <p>566,30</p>	<p>567,23</p>
	<p>N-(3-{6-(3-Amino-4-piperidin-1-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida</p> <p>564,32</p>	<p>565,23</p>
	<p>4-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida</p> <p>595,28</p>	<p>596,19</p>
	<p>Amida del ácido 1-[2-Amino-4-(4-metil-6-{2-metil-3-[(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carbonil)-amino]-fenil}-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-benzoil]-piperidin-4-carboxílico</p> <p>639,26</p>	<p>640,18</p>
	<p>(3-{6-[3-amino-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico</p> <p>598,24</p>	<p>599,18</p>
	<p>(3-{6-[3-amino-4-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico</p> <p>625,28</p>	<p>626,19</p>

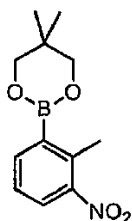
	(3-{6-[3-amino-4-(3-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico 612,25	613,17
	N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida 593,35	594,25
	N-(3-{6-[3-Amino-4-(2-hidroxi-metil-morfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida 596,31	597,22
	N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-hidroxi-metil-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida 594,33	595,30
	Amida del ácido 1-[2-amino-4-(4-metil-6-{2-metil-3-[(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carbonil)-amino]-fenil}-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-fenil]-piperidin-4-carboxílico 611,26	612,16
	(3-{6-[3-amino-4-(2-hidroxi-metil-morfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico 600,25	601,15
	[3-(6-[3-amino-4-[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoi]-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico 586,24	587,20
	4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[3-nitro-4-(piridin-3-iloxi)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida 604,24	605,26
	N-(3-{6-[3-Amino-4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida 608,35	609,26

	{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(piridin-3-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico 471,17	472,13
	4-terc-butil-N-{3-[6-(3-fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida 583,30	584,27
	N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-metoxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida 594,33	595,25
	N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-ciano-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida 589,32	590,23
	amida del ácido 1-[2-amino-4-(4-metil-6-{2-metil-3-[(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carbonil)-amino]-fenil}-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-fenil]-piperidin-3-carboxílico 611,27	612,2
	N-(3-{6-[3-Amino-4-(3-hidroximetil-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida 594,33	595,3
	N-(3-{6-[3-Amino-4-(3-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida 579,33	580,3
	{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(piridin-4-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico 471,17	472,07

Ejemplo 5 (Ejemplo de referencia)

Síntesis de 4-terc-Butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-fenil)-benzamida

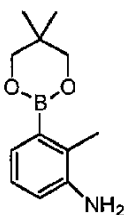
ETAPA 1: 2-(2-Metil-3-nitrofenil)-5,5-dimetil[1,3,2]dioxaborinano



- 5 Una mezcla de 2-bromo-6-nitrotolueno (3,2 g; 14,8 mmoles), bis(neopentilglicolato)diboro (4 g; 17,7 mmoles), complejo 1:1 de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio con diclorometano (362 mg; 0,44 mmoles), acetato de potasio (7,3 g; 73,8 mmoles), y dioxano (75 ml) se calienta a reflujo durante 3 h.

- 10 La mezcla se enfría entonces hasta la temperatura ambiente, se trata con agua (100 ml), y se extrae con acetato de etilo (3 x 80 ml). Los extractos se lavan con agua (2 x 50 ml) y con salmuera (1 x 50 ml), se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con hexano/EtOAc 95/5 - 6/1, gradiente) para producir 2-(2-metil-3-nitrofenil)-5,5-dimetil[1,3,2]dioxaborinano como un sólido blanco (3,3 g)

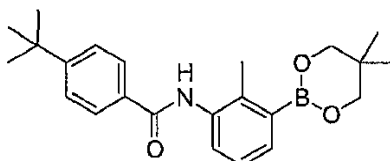
ETAPA 2: 3-(5,5-Dimetil[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2-metilnilina



- 15 Una mezcla de 2-(2-metil-3-nitrofenil)-5,5-dimetil[1,3,2]dioxaborinano (6,7 g; 27,7 mmoles), paladio al 10% sobre carbono (670 mg), acetato de etilo (75 ml) y metanol (75 ml) se trata con 40 psi de hidrógeno durante 2 h a temperatura ambiente.

La mezcla se filtra a través de celita, lavando con DCM (2 x 100 ml), y el filtrado se concentra a vacío para producir 3-(5,5-dimetil[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2-metilnilina como un sólido blanco (6,0 g)

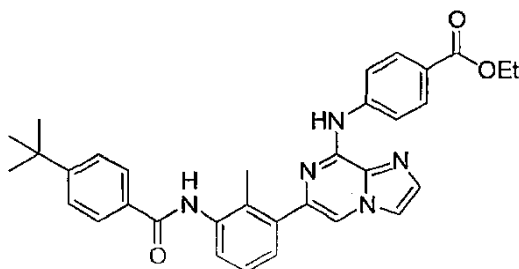
- 20 ETAPA 3: 4-t-Butil-N-[3-(5,5-dimetil[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2-metilfenil]-benzamida



[0283] Una disolución de 3-(5,5-dimetil[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2-metilnilina (3,1 g; 14,2 mmoles) y trietilamina (3,0 ml; 21,2 mmoles) en THF (110 ml) se trata gota a gota de con cloruro 4-(t-butil)benzoilo (2,6 ml; 14,2 mmoles) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 min.

- 25 La mezcla se filtra entonces a través de Celite, y se lava con EtOAc, el filtrado se concentra a vacío para producir 4-t-butil-N-[3-(5,5-dimetil[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2-metilfenil]-benzamida como un sólido blanco (4,0 g).

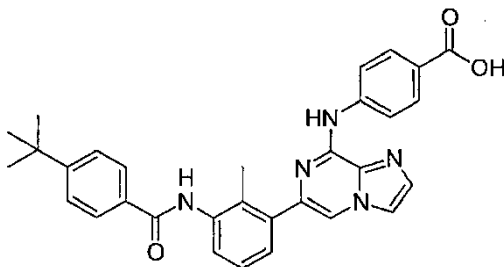
ETAPA 4: Éster etílico del ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metilfenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico



5 Una mezcla de éster etílico del ácido 4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-benzoico (687 mg; 1,9 mmoles), 4-t-butil-N-[3-(5,5-dimetil[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2-metilfenil]-benzamida (866 mg; 2,3 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (220 mg; 0,19 mmoles), carbonato de sodio acuoso 1N (3 ml), y DME (13 ml) se calienta a 95°C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h.

La mezcla se enfría entonces hasta la temperatura ambiente, se trata con agua (30 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 40 ml). Los extractos se lavan con salmuera (1 x 50 ml), se secan sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentran a vacío. El residuo se tritura con hexano y se filtra para producir éster etílico del ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metilfenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico como un sólido amarillo oscuro (600 mg).

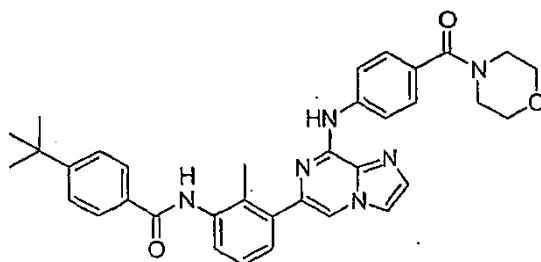
10 ETAPA 5: Ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metilfenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico



Una mezcla de éster etílico del ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metilfenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico (600 mg; 1,1 mmoles), etanol (50 ml) e hidróxido de sodio acuoso 1N (50 ml) se calienta a reflujo durante 1 h.

15 La mezcla se enfría entonces hasta la temperatura ambiente, se ajusta hasta pH 6 con HCl 1N y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos se lavan con salmuera (1 x 50 ml), se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran a vacío. El residuo se tritura con acetato de etilo para producir ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metilfenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico como un sólido blanco (300 mg).

ETAPA 6: 4-terc-Butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida

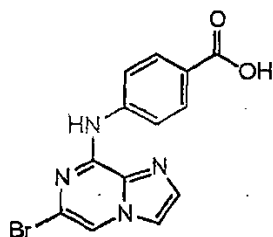


20 Una mezcla de ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metilfenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico (52 mg; 0,1 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (49 mg; 0,11 mmoles), diisopropiletilamina (0,05 ml; 0,3 mmoles), y DMF (1,7 ml) se agita a temperatura ambiente durante 20 min. Se añade morfolina (0,04 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h.

25 Después se añade agua (10 ml), y la mezcla se filtra para producir 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida como un sólido blanco (40 mg).

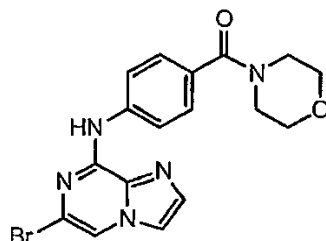
Ejemplo 6 (Ejemplo de referencia)

Síntesis de 6-terc-Butil-N-{2-metil-3-[8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-nicotinamida



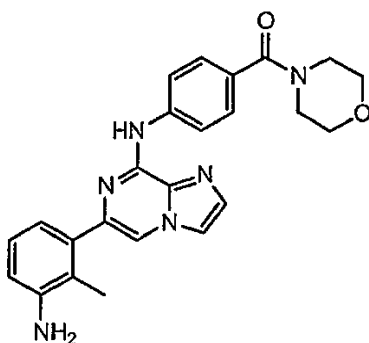
ETAPA 1: Ácido 4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-benzoico

- 5 Se disuelve éster etílico del ácido 4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-benzoico (10,0 g; 27,7 mmoles) en 200 ml de etanol (200 pruebas), y se añaden 100 ml de NaOH 1 N. La reacción se pone a reflujo durante 2 horas y después se enfría hasta rt. El sólido resultante se filtra y se recoge, después se suspende en HCl 0,1 N (75 ml) y se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 75 ml). Las capas de CH₂Cl₂ reunidas se lavan con salmuera, después se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran a vacío para proporcionar ácido 4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-benzoico como un sólido blanco (8 g).



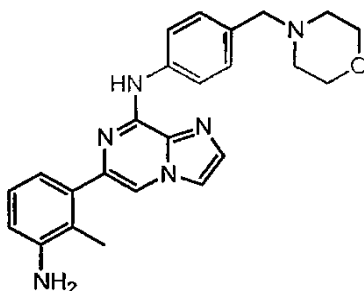
10 ETAPA 2: [4-(6-Bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona

- Una mezcla de ácido 4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-benzoico (4,0 g, 12,0 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (6,0 g; 13,6 mmoles), y diisopropiletilamina (6 ml; 34,4 mmoles) se disuelve en dimetilacetamida (50 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 20 min. Se añade morfolina (5 ml; 57 mmoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h.
- 15 Se añade agua (100 ml), y la mezcla se filtra para dar [4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona como un sólido de color crema (2,65 g)



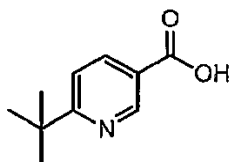
ETAPA 3: {4-[6-(3-Amino-2-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-fenil}-morfolin-4-il-metanona

- 20 Una mezcla de [4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona (500 mg; 1,24 mmoles), 3-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2-metil-fenilamina (340 mg; 1,6 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (200 mg; 0,17 mmoles), carbonato de sodio 1M (10 ml), y DME (25 ml) se calienta a 95° en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h.
- 25 La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, se trata con agua (75 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 80 ml). Los extractos se lavan con agua (2 x 100 ml) y con salmuera (1 x 100 ml), se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentra a vacío. El residuo se tritura con éter y se filtra para dar {4-[6-(3-amino-2-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-fenil}-morfolin-4-il-metanona como un sólido bronceado (540 mg).



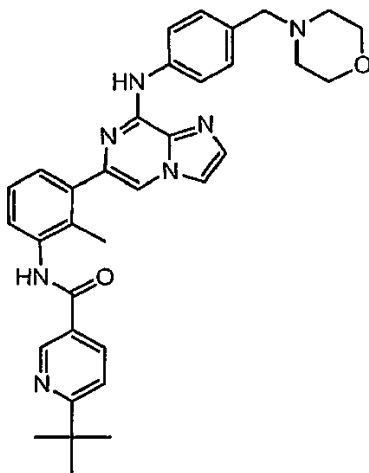
ETAPA 4: [6-(3-Amino-2-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-amina

- Se disuelve {4-[6-(3-amino-2-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-fenil}-morfolin-4-il-metanona (350 mg; 0,82 mmoles) en THF anhidro (50 ml) en nitrógeno a rt. Se añade hidruro de litio y aluminio sólido (0,5 g) en porciones a la reacción agitada, y la reacción se pone a reflujo en nitrógeno durante 2 h. La reacción se enfría hasta 0°C en un baño de hielo, y se paraliza cuidadosamente mediante adición gota a gota de agua (0,5 ml), después 15% de NaOH_(ac) (0,5 ml), y finalmente mediante más agua (5 ml). La reacción se agita a 0°C durante 15 minutos, y después la suspensión se filtra a través de celita, para eliminar las sales de aluminio. El filtrado se reparte entre agua y acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo se lava con agua (1 x 50 ml), y con salmuera (1 x 50 ml), después se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra *a vacío* para proporcionar [6-(3-amino-2-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-amina como un sólido bronceado (300 mg), que suficientemente pura para su uso en etapas posteriores.



ETAPA 5: Ácido 6-*tert*-butil-nicotínico

- Se disuelve ácido nicotínico (1,0 g; 7,3 mmoles) en una mezcla de agua (10 ml) y H₂SO₄ conc. (0,5 ml) con agitación. Se añade ácido *tert*-butilcarboxílico, y la suspensión cristalina resultante se agita en nitrógeno. Después se añaden AgNO₃ catalítico y persulfato de amonio (140 mg; 0,61 mmoles), el matraz se envuelve en papel de aluminio para protegerlo de la luz, y la reacción se calienta hasta 90°C durante 3 h. La reacción se enfría hasta 0°C, se basifica hasta pH 10, y se extrae con EtOAc (4 x 50 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavan con carbonato de sodio saturado (2 x 50 ml) y con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran *a vacío*. El aceite resultante se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar ácido 6-*tert*-butil-nicotínico (1,1 g) como un sólido blanco.



ETAPA 6: 6-*tert*-Butil-N-{2-metil-3-[8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-nicotinamida

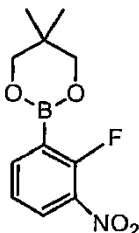
- Una mezcla de [6-(3-amino-2-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-amina (150 mg; 0,36 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (450 mg; 1,0 mmoles), y diisopropiletilamina (0,3 ml; 1,7 mmoles) se disuelve en dimetilacetamida (1 ml) y se agita a temperatura ambiente

durante 20 min. Se añade ácido 6-*tert*-butil-nicotínico (200 mg; 1,1 mmoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h.

- 5 Se añade agua (10 ml), y la mezcla se filtra para dar 6-*tert*-butil-N-{2-metil-3-[8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-nicotinamida sólido bronceado bruto (120 mg). El sólido bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto final como un sólido de color crema pálido (100 mg)

Ejemplo 7

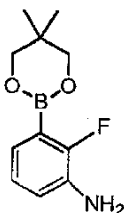
Síntesis de 3-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2-fluoro-fenilamina



- 10 ETAPA 1: 2-(2-Fluoro-3-nitro-fenil)-5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinano

Una mezcla de 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenceno (800 mg; 3,63 mmoles), bis(neopentilglicolato)diboro (900 mg; 3,98 mmoles), complejo 1:1 de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio con diclorometano (100 mg; 0,12 mmoles), acetato de potasio (1,0 g; 10,2 mmoles), y dioxano (20 ml) se calentó a reflujo durante 16 h.

- 15 La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, se trata con agua (100 ml), y se extrae con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos se lavan con agua (2 x 25 ml) y con salmuera (1 x 25 ml), se secan sobre sulfato de sodio, y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con éter/hexano 1/2) para dar 2-(2-fluoro-3-nitro-fenil)-5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinano como un sólido amarillo pálido (350 mg)



- 20 ETAPA 2: 3-(5,5-Dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2-fluoro-fenilamina

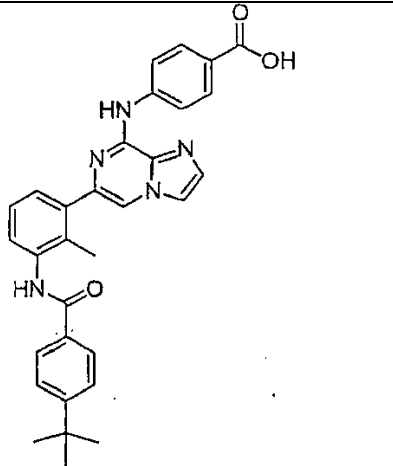
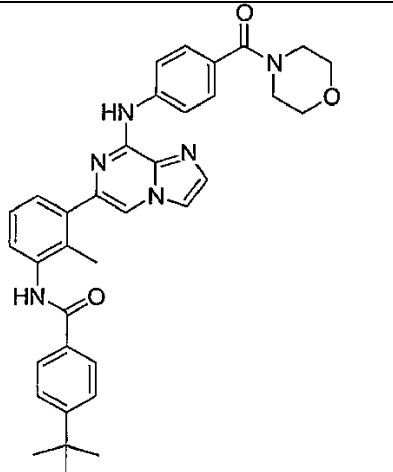
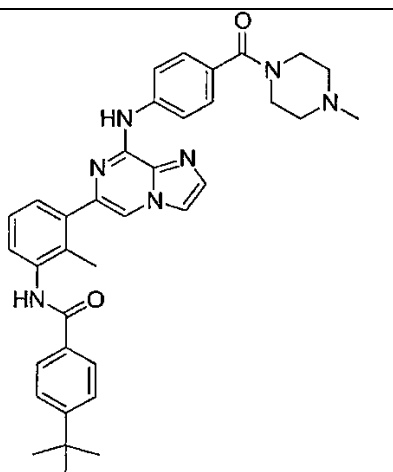
Una mezcla de 2-(2-fluoro-3-nitro-fenil)-5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinano (240 mg, 1,1 mmoles), paladio al 10% sobre carbono (100 mg) y acetato de etilo (75 ml) se hidrogena a temperatura ambiente y 40 psi de hidrógeno durante 2 h.

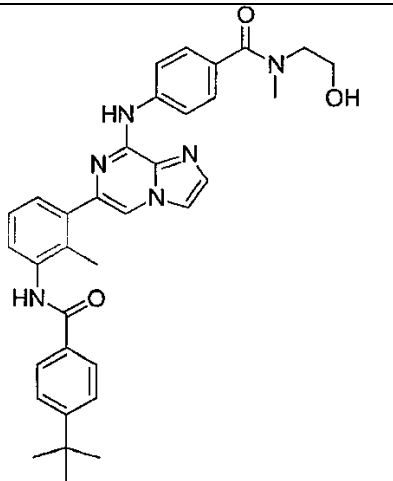
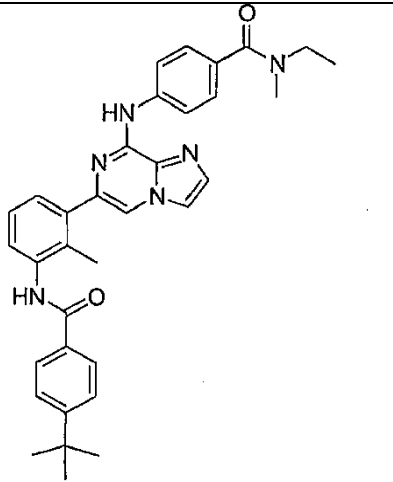
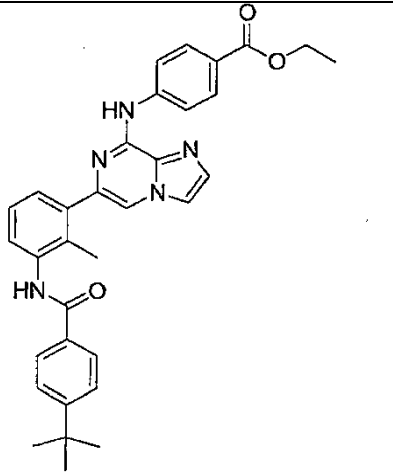
La mezcla se filtra a través de celita, se lava con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml), y el filtrado se evapora para dar 3-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2-fluoro-fenilamina como un sólido bronceado (200 mg)

- 25 **Ejemplo 8 (Ejemplo de referencia)**

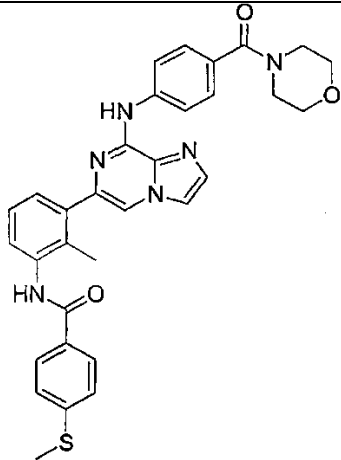
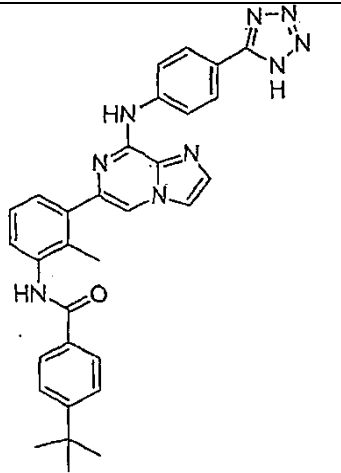
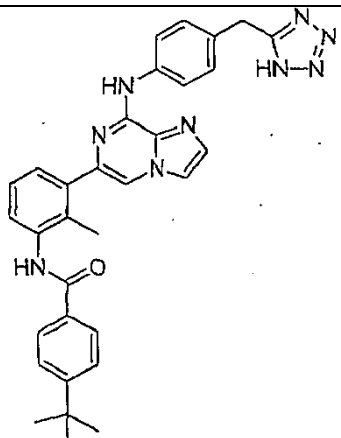
[0309] Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 5-7.

Estructura	Nombre MW	M+

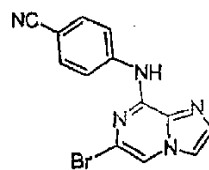
	<p>Ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico</p> <p>$C_{31}H_{29}N_5O_3$</p> <p>Peso mol.: 519,59</p>	520,2
	<p>4-terc-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida</p> <p>$C_{35}H_{36}N_6O_3$</p> <p>Peso mol.: 588,70</p>	589,2
	<p>4-terc-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida</p> <p>$C_{36}H_{39}N_7O_2$</p> <p>Peso mol.: 601,74</p>	602,3

	<p>4-terc-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metilhidroxietyl-1-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida</p> <p>$C_{34}H_{36}N_6O_3$</p> <p>Peso mol.: 576,69</p>	577,1
	<p>4-terc-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metiletil-1-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida</p> <p>$C_{34}H_{36}N_6O_2$</p> <p>Peso mol.: 560,69</p>	561,3
	<p>Éster etílico del ácido 4-{6-[3-(4-terc-butyl-benzoilamino)-2-metilfenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-benzoico</p> <p>$C_{33}H_{33}N_5O_3$</p> <p>Peso mol.: 547,65</p>	548,3

	<p>4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida</p> <p>$C_{34}H_{33}FN_6O_3$</p> <p>Peso mol.: 592,66</p>	<p>593,3</p>
	<p>4-terc-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida</p> <p>$C_{35}H_{36}N_6O_3$</p> <p>Peso mol.: 588,70</p>	<p>534,5</p>
	<p>4-terc-butil-N-(2-metil-3-[8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil)-benzamida</p> <p>$C_{35}H_{38}N_6O_2$</p> <p>Peso mol.: 574,72</p>	<p>575,3</p>

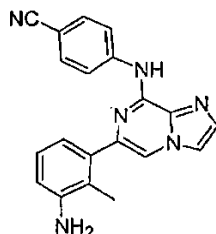
	<p>N-(2-Metil-3-{8-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-4-metilsulfanil-benzamida</p> <p>$C_{32}H_{30}N_6O_3S$</p> <p>Peso mol.: 578,69</p>	<p>579,5</p>
	<p>4-terc-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida</p> <p>$C_{31}H_{29}N_9O$</p> <p>Peso mol.: 543,62</p>	<p>544,2</p>
	<p>4-terc-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida</p> <p>$C_{32}H_{31}N_9O$</p> <p>Peso mol.: 557,65</p>	<p>558,4</p>

Ejemplo 9 (Ejemplo de referencia)



4-(6-Bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-benzonitrilo

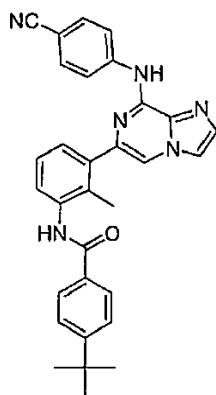
Una mezcla de 4-aminobenzonitrilo (220 mg; 1,89 mmoles) y 6,8-dibromo-imidazo[1,2-a]pirazina (500 mg; 1,81 mmoles) se suspende en DMF (1 ml) y se calienta hasta 140°C durante 20 minutos. La reacción se deja enfriar, y cuando el baño alcanza 75°C, se añade acetato de etilo (40 ml), y la suspensión se agita para romper grandes masas sólidas en polvo fino. El 4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-benzonitrilo en polvo se filtra, se lava con éter dietílico (2 x 50 ml), y se seca a vacío hasta un sólido naranja/bronceado (600 mg).



4-[6-(3-Amino-2-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-benzonitrilo

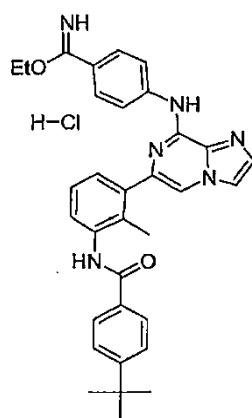
Una disolución de 4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-benzonitrilo (1,02 g; 3,27 mmoles) se suspende en éter dimetílico del etilenglicol (DME; 60 ml), y se burbujea gas nitrógeno a través de la reacción durante 15 minutos con agitación a rt.

Se añaden 3-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2-metil-fenilamina (950 mg; 3,63 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (500 mg; 0,43 mmoles), y se burbujea nitrógeno a través de la suspensión de la reacción durante otros 10 minutos a rt. Se añaden 20 ml de una disolución 1,0N de carbonato de sodio, y la mezcla bifásica se calienta hasta 95°C durante 16 h con agitación vigorosa en nitrógeno. La mezcla se reparte entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se reúnen, se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. El filtrado se concentra entonces a vacío, y el aceite bruto se disuelve en un volumen mínimo de CH₂Cl₂. Se añade éter dietílico, y el precipitado resultante se filtra y se lava con éter dietílico para proporcionar 4-[6-(3-amino-2-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-benzonitrilo como un sólido bronceado pálido (650 mg).



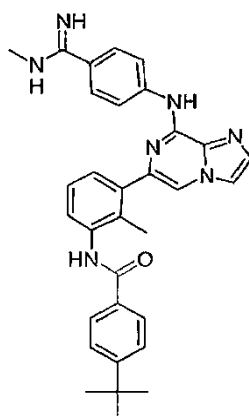
4-*tert*-Butil-N-{3-[8-(4-ciano-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamida

Una disolución de 4-[6-(3-amino-2-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-benzonitrilo (380 mg; 1,12 mmoles) y diisopropiletilamina (187 mg; 1,45 mmoles) en THF anhidro (25 ml) se agita en nitrógeno a rt. Una disolución de cloruro de 4-*tert*-butil-benzoilo (230 mg; 1,17 mmoles) en 5 ml de THF anhidro se añade entonces gota a gota a la disolución de la reacción agitada. Después de 30 minutos, la mezcla se reparte entre acetato de etilo (75 ml) y agua (75 ml) y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se reúnen, se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. El filtrado se concentra entonces a vacío, y el aceite bruto se disuelve en un volumen mínimo de CH₂Cl₂. Se añade éter dietílico, y el precipitado resultante se filtra y se lava con éter dietílico para proporcionar 4-*tert*-butil-N-{3-[8-(4-ciano-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamida como un sólido naranja claro (450 mg).



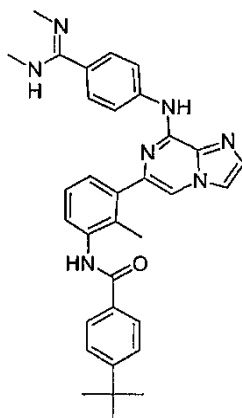
Hidrocloruro del éster etílico del ácido 4-{6-[3-(4-*terc*-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-bencimídico

- 5 Se suspende 4-*terc*-butil-N-{3-[8-(4-ciano-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamida en 200 ml de etanol (200 pruebas), y la reacción se enfría hasta 0°C en un baño de hielo. La reacción se satura entonces con cloruro de hidrógeno gaseoso y se deja calentar gradualmente hasta rt durante 16 h con agitación. El disolvente se elimina *a vacío*, y el sólido bronceado resultante, hidrocloreto del éster etílico del ácido 4-{6-[3-(4-*terc*-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-bencimídico (500 mg), se usa sin purificación adicional.



- 10 4-*terc*-Butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metilcarbamidoyl)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida

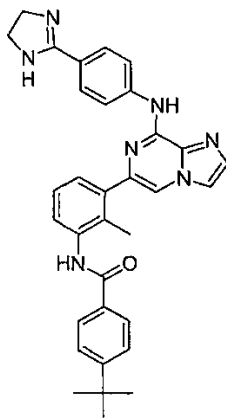
- 15 Se disuelve hidrocloreto del éster etílico del ácido 4-{6-[3-(4-*terc*-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-bencimídico (150 mg; 0,26 mmoles) en metanol (1 ml) en una vasija de reacción a presión de vidrio, y se añade una disolución de metilamina en THF (2,0N; 2 ml). La reacción se calienta hasta 50°C durante 2 h, y después se concentra *a vacío*. El aceite se disuelve en 2 ml de CH₂Cl₂, y se añade éter dietílico (20 ml) para precipitar 4-*terc*-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metilcarbamidoyl)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida sólido bronceado claro transparente (140 mg).



4-*tert*-Butil-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimetil-carbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida

Se disuelve 4-*tert*-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metilcarbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida (100 mg; 0,19 mmoles) en metanol (1 ml) en una vasija de reacción a presión de vidrio, y se añade una disolución de metilamina en THF (2,0N; 5 ml). La reacción se calienta hasta 60°C durante 16 h, y después se concentra *a vacío*. El aceite resultante se disuelve en 2 ml de CH₂Cl₂, y se añade éter dimetílico (20 ml) para precipitar 4-*tert*-butil-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimetil-carbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida (80 mg). La cromatografía ultrarrápida en sílice en gradiente usando (90:9:1) (CH₂Cl₂:metanol:hidróxido de amonio) como el eluyente proporciona el material puro como un sólido blanco (60 mg).

Como alternativa, se disuelve hidrocloreuro del éster etílico del ácido 4-{6-[3-(4-*tert*-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-bencimídico (150 mg; 0,26 mmoles) en metanol (1 ml) en una vasija de reacción a presión de vidrio, y se añade una disolución de metilamina en THF (2,0N; 5 ml). La reacción se calienta hasta 60°C durante 16 h, y después se concentra *a vacío*. El aceite se disuelve en 2 ml de CH₂Cl₂, se añade y éter dietílico (20 ml) para precipitar 4-*tert*-butil-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimetil-carbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida como un sólido bronceado claro (100 mg). La cromatografía ultrarrápida en sílice en gradiente usando (90:9:1) (CH₂Cl₂:metanol:hidróxido de amonio) como el eluyente proporciona el material puro como un sólido blanco (50 mg).

4-*tert*-Butil-N-(3-{8-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida

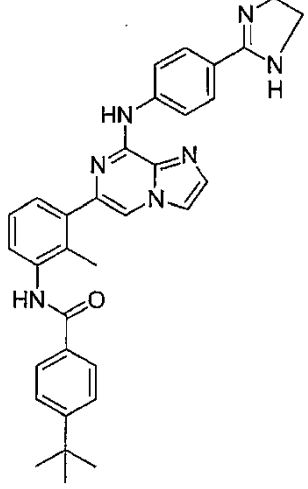
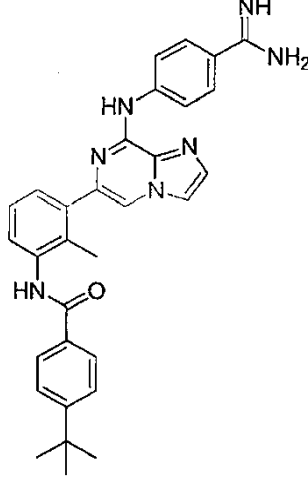
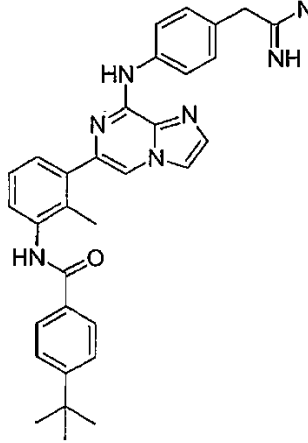
Se disuelve hidrocloreuro del éster etílico del ácido 4-{6-[3-(4-*tert*-Butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-bencimídico (150 mg; 0,26 mmoles) en metanol (5 ml) en una vasija de reacción a presión de vidrio, y se añade etilendiamina (100 mg; exceso). La reacción se calienta hasta 60°C durante 16 h, y después se concentra *a vacío*. El aceite se disuelve en 2 ml de CH₂Cl₂, y se añade éter dietílico (20 ml) para precipitar 4-*tert*-butil-N-(3-{8-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida como un sólido bronceado claro (100 mg). La cromatografía ultrarrápida en sílice en gradiente usando (90:9:1) (CH₂Cl₂:metanol:hidróxido de amonio) como el eluyente proporciona el material puro como un sólido blanco (50 mg).

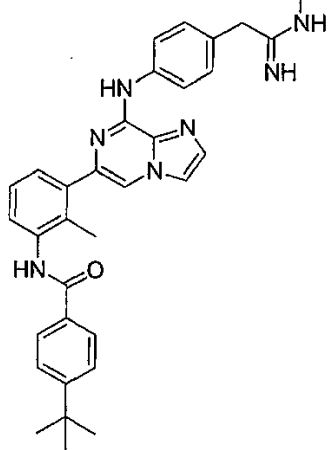
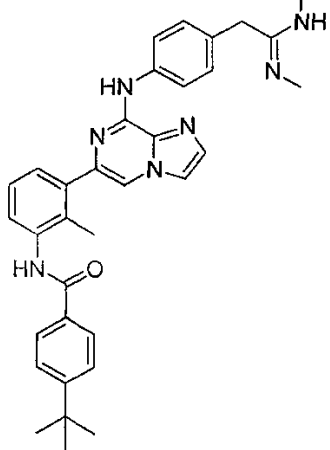
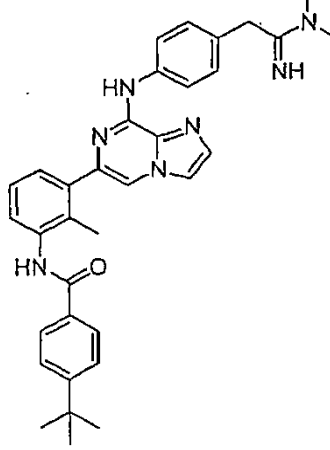
Ejemplo 10 (Ejemplo de referencia)

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 9 anterior.

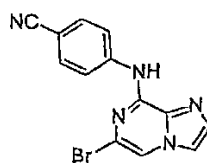
Estructura	Nombre MW	M+

	<p>4-terc-butil-N-(3-{8-[4-(2-imino-2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida</p> <p>$C_{36}H_{39}N_7O_2$</p> <p>Peso mol.: 601,74</p>	602,22
	<p>4-terc-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metilcarbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida</p> <p>$C_{32}H_{33}N_7O$</p> <p>Peso mol.: 531,65</p>	532,23
	<p>4-terc-butil-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimetilcarbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida</p> <p>$C_{33}H_{35}N_7O$</p> <p>Peso mol.: 545,68</p>	546,19

	<p>4-terc-butil-N-(3-{8-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ilo}-2-metilfenil)-benzamida</p> <p>$C_{33}H_{33}N_7O$</p> <p>Peso mol.: 543,66</p>	544,22
	<p>4-terc-butil-N-(3-{8-(4-carbamimidoil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida</p> <p>$C_{31}H_{31}N_7O$</p> <p>Peso mol.: 517,62</p>	518,06
	<p>4-terc-butil-N-(3-{8-(4-carbamimidoilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metilfenil)-benzamida</p> <p>$C_{32}H_{33}N_7O$</p> <p>Peso mol.: 531,65</p>	532,1

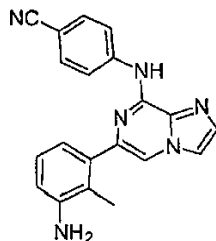
	<p>4-terc-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metilcarbamiidomilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida</p> <p>$C_{33}H_{35}N_7O$</p> <p>Peso mol.: 545,68</p>	<p>546,1</p>
	<p>4-terc-butil-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimetilcarbamiidomilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metilfenil)-benzamida</p> <p>$C_{34}H_{37}N_7O$</p> <p>Peso mol.: 559,70</p>	<p>560,05</p>
	<p>4-terc-butil-N-(3-{8-[4-(N,N-dimetilcarbamiidomilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metilfenil)-benzamida</p> <p>$C_{34}H_{37}N_7O$</p> <p>Peso mol.: 559,70</p>	<p>560,05</p>

Ejemplo 11 (Ejemplo de referencia)



4-(6-Bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-benzonitrilo

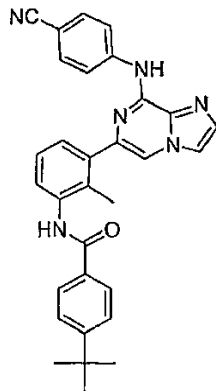
Una mezcla de 4-aminobenzonitrilo (220 mg; 1,89 mmoles) y 6,8-dibromo-imidazo[1,2-a]pirazina (500 mg, 1,81 mmoles) se suspende en DMF (1 ml) y se calienta hasta 140°C durante 20 minutos. La reacción se deja enfriar, y cuando el baño alcanza 75°C, se añade acetato de etilo (40 ml), y la suspensión se agita para romper grandes masas sólidas en polvo fino. El 4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-benzonitrilo en polvo se filtra, se lava con éter dimetílico (2 x 50 ml) y se seca a vacío hasta un sólido naranja/bronceado fino (600 mg).



4-[6-(3-Amino-2-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-benzonitrilo

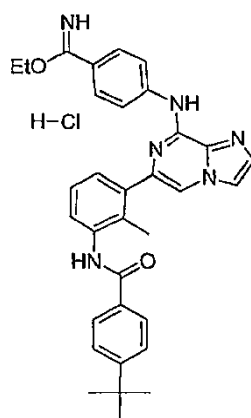
Una disolución de 4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-benzonitrilo (1,02 g; 3,27 mmoles) se suspende en éter dimetílico del etilenglicol (DME; 60 ml), y se burbujea nitrógeno gaseoso a través de la reacción durante 15 minutos con agitación a rt.

Se añaden 3-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2-metil-fenilamina (950 mg; 3,63 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (500 mg; 0,43 mmoles), y se burbujea nitrógeno a través de la suspensión de la reacción durante otros 10 minutos a rt. Se añaden 20 ml de una disolución 1,0N de carbonato de sodio, y la mezcla bifásica se calienta hasta 95°C durante 16 h con agitación vigorosa en nitrógeno. La mezcla se reparte entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml), y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se reúnen, se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. El filtrado se concentra entonces a vacío, y el aceite bruto se disuelve en un volumen mínimo de CH₂Cl₂. Se añade éter dietílico, y el precipitado resultante se filtra y se lava con éter dietílico para proporcionar 4-[6-(3-amino-2-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-benzonitrilo como un sólido bronceado pálido (650 mg).



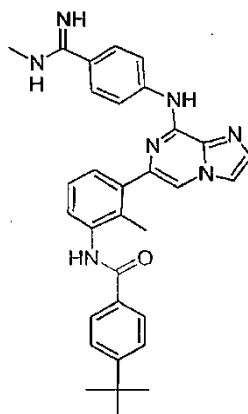
4-*tert*-Butil-N-{3-[8-(4-ciano-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamidina

Una disolución de 4-[6-(3-amino-2-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-benzonitrilo (380 mg; 1,12 mmoles) y diisopropiletilamina (187 mg; 1,45 mmoles) en THF anhidro (25 ml) se agita en nitrógeno a rt. Una disolución de cloruro de 4-*tert*-butil-benzoílo (230 mg; 1,17 mmoles) en 5 ml de THF anhidro se añade entonces gota a gota a la disolución de la reacción agitada. Después de 30 minutos, la mezcla se reparte entre acetato de etilo (75 ml) y agua (75 ml), y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se reúnen, se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. El filtrado se concentra entonces a vacío, y el aceite bruto se disuelve en un volumen mínimo de CH₂Cl₂. Se añade éter dietílico, y el precipitado resultante se filtra y se lava con éter dietílico para proporcionar 4-*tert*-butil-N-{3-[8-(4-ciano-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamidina como un sólido naranja claro (450 mg).



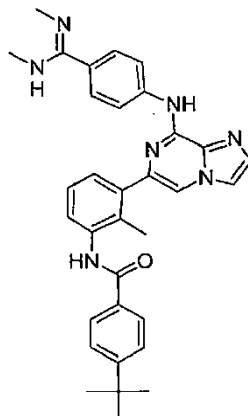
Hidrocloruro del éster etílico del ácido 4-{6-[3-(4-*terc*-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-bencimídico

- 5 Se suspende 4-*terc*-butil-N-{3-[8-(4-ciano-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamida en 200 ml de etanol (200 pruebas), y la reacción se enfría hasta 0°C en un baño de hielo. La reacción se satura entonces con cloruro de hidrógeno gaseoso, y se deja calentar gradualmente hasta rt durante 16 h con agitación. El disolvente se elimina *a vacío*, y el sólido resultante bronceado, hidrocloreto del éster etílico del ácido 4-{6-[3-(4-*terc*-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-bencimídico (500 mg), se usa sin purificación adicional.



- 10 4-*terc*-Butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metilcarbamimidoyl)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida

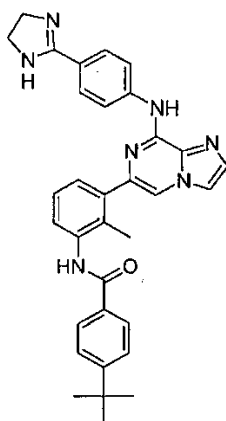
- 15 Se disuelve hidrocloreto del éster etílico del ácido 4-{6-[3-(4-*terc*-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino}-bencimídico (150 mg; 0,26 mmoles) en metanol (1 ml) en una vasija de reacción a presión de vidrio, y se añade una disolución de metilamina en THF (2,0N; 2 ml). La reacción se calienta hasta 50°C durante 2 h, y después se concentra *a vacío*. El aceite se disuelve en 2 ml de CH₂Cl₂, y se añade éter dietílico (20 ml) para precipitar 4-*terc*-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metilcarbamimidoyl)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida como un sólido bronceado claro transparente (140 mg).



4-*tert*-Butil-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimetil-carbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida

Se disuelve 4-*tert*-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metilcarbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-fenil)-benzamida (100 mg; 0,19 mmoles) en metanol (1 ml) en una vasija de reacción a presión de vidrio, y se añade una disolución de metilamina en THF (2,0N; 5 ml). La reacción se calienta hasta 60°C durante 16 h, y después se concentra *a vacío*. El aceite resultante se disuelve en 2 ml de CH₂Cl₂, y se añade éter dietílico (20 ml) para precipitar 4-*tert*-butil-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimetilcarbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida (80 mg). La cromatografía ultrarrápida de sílice en gradiente, usando (90:9:1) (CH₂Cl₂:metanol:hidróxido de amonio) como el eluyente, proporciona el material puro como un sólido blanco (60 mg).

Como alternativa, se disuelve hidrocloreto del éster etílico del ácido 4-{6-[3-(4-*tert*-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-bencimídico (150 mg; 0,26 mmoles) en metanol (1 ml) en una vasija de reacción a presión de vidrio, y se añade una disolución de metilamina en THF (2,0N; 5 ml). La reacción se calienta hasta 60°C durante 16 h, y después se concentra *a vacío*. El aceite se disuelve en 2 ml de CH₂Cl₂, y se añade éter dietílico (20 ml) para precipitar 4-*tert*-butil-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimetilcarbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida como un sólido bronceado claro (100 mg). La cromatografía ultrarrápida de sílice en gradiente, usando (90:9:1) (CH₂Cl₂:metanol:hidróxido de amonio) como el eluyente, proporciona el material puro como un sólido blanco (50 mg).

4-*tert*-Butil-N-(3-{8-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida

Se disuelve hidrocloreto del éster etílico del ácido 4-{6-[3-(4-*tert*-Butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-bencimídico (150 mg; 0,26 mmoles) en metanol (5 ml) en una vasija de reacción a presión de vidrio, y se añade etilendiamina (100 mg; exceso). La reacción se calienta hasta 60°C durante 16 h, y después se concentra *a vacío*. El aceite se disuelve en 2 ml de CH₂Cl₂, y se añade éter dietílico (20 ml) para precipitar 4-*tert*-butil-N-(3-{8-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida como un sólido bronceado claro (100 mg). La cromatografía ultrarrápida de sílice en gradiente, usando (90:9:1) (CH₂Cl₂:metanol:hidróxido de amonio) como el eluyente, proporciona el material puro como un sólido blanco (50 mg).

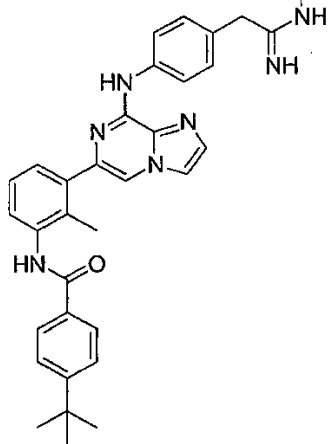
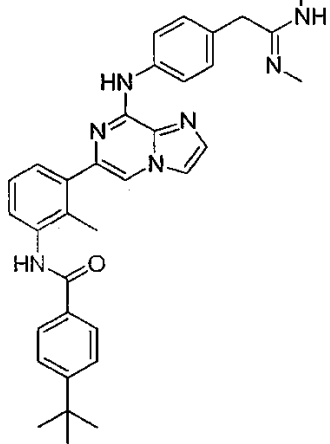
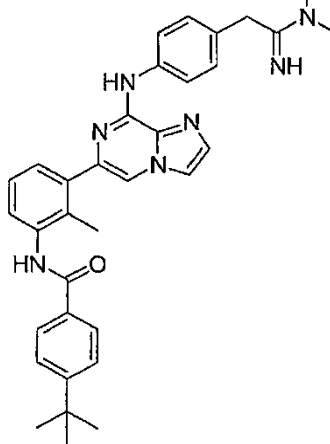
Ejemplo 12 (Ejemplo de referencia)

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 11 anterior.

Estructura	Nombre MW	M+

	<p>4-terc-butil-N-(3-{8-[4-(2-imino-2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida</p> <p>$C_{36}H_{39}N_7O_2$</p> <p>Peso mol.: 601,74</p>	602,22
	<p>4-terc-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metilcarbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida</p> <p>$C_{32}H_{33}N_7O$</p> <p>Peso mol.: 531,65</p>	532,23
	<p>4-terc-butil-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimetilcarbamimidoil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-fenil)-benzamida</p> <p>$C_{33}H_{35}N_7O$</p> <p>Peso mol.: 545,68</p>	546,19

	<p>4-terc-butil-N-(3-[8-(4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metilfenil)-benzamida</p> <p>$C_{33}H_{33}N_7O$</p> <p>Peso mol.: 543,66</p>	544,22
	<p>4-terc-butil-N-(3-[8-(4-carbamimidoil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-fenil)-benzamida</p> <p>$C_{31}H_{31}N_7O$</p> <p>Peso mol.: 517,62</p>	518,06
	<p>4-terc-butil-N-(3-[8-(4-carbamimidoilmetilfenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metilfenil)-benzamida</p> <p>$C_{32}H_{33}N_7O$</p> <p>Peso mol.: 531,65</p>	532,1

	<p>4-terc-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(N-metilcarbamimidoilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida</p> <p>$C_{33}H_{35}N_7O$</p> <p>Peso mol.: 545,68</p>	546,1
	<p>4-terc-butil-N-(3-{8-[4-(N,N'-dimetilcarbamimidoilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metilfenil)-benzamida</p> <p>$C_{34}H_{37}N_7O$</p> <p>Peso mol.: 559,70</p>	560,05
	<p>4-terc-butil-N-(3-{8-[4-(N,N-dimetil-carbamimidoilmetil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metilfenil)-benzamida</p> <p>$C_{34}H_{37}N_7O$</p> <p>Peso mol.: 559,70</p>	560,05

Ejemplo 13

Ensayo bioquímico de Btk

5 Un procedimiento generalizado para un ensayo de Btk cinasa bioquímico estándar que puede utilizarse para someter a prueba los compuestos dados a conocer en la presente solicitud es tal como se expone a continuación.

Se prepara una mezcla maestra sin enzima Btk que contiene tampón cinasa de señalización celular 1X (Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, beta-glicerofosfato 5 mM, ditioneitol 2 mM, Na_3VO_4 0,1 mM, $MgCl_2$ 10 mM), sustrato peptídico de PTK biotinilado 2 de Promega 0,5 μ M y BSA al 0,01%. Se prepara una mezcla maestra con enzima Btk que contiene tampón cinasa de señalización celular 1X, sustrato peptídico de PTK biotinilado 2 0,5 μ M, BSA al 0,01%, y enzima

Btk 100 ng/pocillo (0,06 mU/pocillo). La enzima Btk se prepara como sigue: se subclonó Btk de tipo salvaje humana de longitud completa (número de registro NM-000061) con una etiqueta de 6x His y V5 en C-terminal en un vector pFastBac para preparar baculovirus que porta esta Btk etiquetada con epítipo. La generación de baculovirus se realiza basándose en las instrucciones de Invitrogen detalladas en su protocolo publicado "Bac-to-Bac Baculovirus Expression Systems" (n^{os} de cat. 10359-016 y 10608-016). Se utiliza virus de 3^a pasada para infectar células Sf9 para sobreexpresar la proteína Btk recombinante. La proteína Btk se purifica entonces hasta la homogeneidad utilizando una columna de Ni-NTA. La pureza de la preparación de proteína final es mayor que el 95% basándose en la tinción con Sypro-Ruby sensible. Se prepara una disolución de ATP 200 μ M en agua y se ajusta a pH 7,4 con NaOH 1 N. Se transfiere una cantidad de 1,25 μ l de compuestos en DMSO al 5% a una placa de poliestireno Costar de 1/2 área de 96 pocillos. Los compuestos se someten a prueba individualmente y con una curva de respuesta a dosis de 11 puntos (la concentración de partida es de 10 μ M; dilución 1:2). Se transfiere una cantidad de 18,75 μ l de mezcla maestra sin enzima (como control negativo) y de mezcla maestra con enzima a pocillos apropiados en una placa de poliestireno Costar de 1/2 área de 96 pocillos. Se añaden 5 μ l de ATP 200 μ M a esa mezcla en la placa de poliestireno Costar de 1/2 área de 96 pocillos para una concentración de ATP final de 40 μ M. Se permitió que la reacción incubara durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con tampón de detección 1X de Perkin Elmer que contenía EDTA 30 mM, SA-APC 20 nM y PT66 Ab 1 nM. La placa se lee utilizando fluorescencia resuelta en el tiempo con un dispositivo Envision de Perkin Elmer utilizando un filtro de excitación de 330 nm, un filtro de emisión de 665 nm, y un 2^o filtro de emisión de 615 nm. Se calcularon a continuación los valores de CI₅₀.

Ejemplo 14

20 Ensayo de Btk en células Ramos

Otro procedimiento generalizado para un ensayo de Btk cinasa celular estándar que puede utilizarse para someter a prueba los compuestos dados a conocer en esta solicitud es tal como sigue.

Se incuban células Ramos a una densidad de $0,5 \times 10^7$ células/ml en presencia de compuesto de ensayo durante 1 h a 37°C. Las células se estimulan entonces incubando con F(ab)₂ anti-IgM humana 10 μ g/ml durante 5 minutos a 37°C. Las células se peletizan, se lisan, y se realiza un ensayo de proteína en el lisado aclarado. Se someten cantidades de proteína iguales de cada muestra a SDS-PAGE e inmunotransferencia de tipo Western en cada caso con anticuerpo anti-fosfoBtk(Tyr223) (Cell Signaling Technology n^o 3531) para evaluar la autofosforilación de Btk, o un anticuerpo anti-Btk (BD Transduction Labs n^o 611116) para controlar las cantidades totales de Btk en cada lisado.

Ejemplo 15

30 Ensayo de proliferación de células B

Un procedimiento generalizado para un ensayo de proliferación de células B celular estándar que puede utilizarse para someter a prueba los compuestos dados a conocer en esta solicitud es tal como sigue.

Se purifican las células B a partir de bazo de ratones Balb/c de 8-16 semanas de edad utilizando un kit de aislamiento de células B (Miltenyi Biotech, n^o de cat. 130-090-862). Los compuestos de ensayo se diluyen en DMSO al 0,25% y se incuban durante 30 min. con $2,5 \times 10^5$ células B de bazo de ratón purificadas antes de la adición de 10 μ g/ml de un anticuerpo anti-IgM de ratón (Southern Biotechnology Associates n^o de cat. 1022-01) en un volumen final de 100 μ l. Tras 24 h de incubación, se añade ³H-timidina 1 μ Ci, y las placas se incuban 36 h más antes de la recogida utilizando el protocolo del fabricante para el sistema de ensayo de captación de SPA [³H]-timidina (Amersham Biosciences n^o RPNQ 0130). La fluorescencia a base de perlas de SPA se cuenta en un contador microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Ejemplo 16

Ensayo de proliferación de linfocitos T

Un procedimiento generalizado para un ensayo de proliferación de linfocitos T estándar que puede utilizarse para someter a prueba los compuestos dados a conocer en esta solicitud es tal como sigue.

Se purifican linfocitos T a partir de bazo de ratones Balb/c de 8-16 semanas de edad utilizando un kit de aislamiento de linfocitos pan-T (Miltenyi Biotech, n^o de cat. 130-090-861). Los compuestos de ensayo se diluyen en DMSO al 0,25% y se incuban con $2,5 \times 10^5$ de linfocitos T de bazo de ratón purificados en un volumen final de 100 μ l en placas de fondo transparente plano cubiertas previamente durante 90 min. a 37°C con 10 μ g/ml cada una de anticuerpos anti-CD3 (BD n^o 553057) y anti-CD28 (BD n^o 553294). Tras 24 h de incubación, se añade ³H-timidina 1 μ Ci y se incuban las placas 36 h más antes de la recogida utilizando el protocolo del fabricante para el sistema de ensayo de captación de SPA [³H]-timidina (Amersham Biosciences n^o RPNQ 0130). La fluorescencia a base de perlas de SPA se cuenta en un contador microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Ejemplo 17

Ensayo de inhibición de CD86

Un procedimiento generalizado para un ensayo estándar para la inhibición de actividad de las células B que puede utilizarse para someter a prueba los compuestos dados a conocer en esta solicitud es tal como sigue.

5 Se purifican esplenocitos de ratón totales a partir de bazo de ratones Balb/c de 8-16 semanas de edad mediante lisis de glóbulos rojos (BD Pharmingen n° 555899). Los compuestos de ensayo se diluyen en DMSO al 0,5% y se incuban con $1,25 \times 10^6$ esplenocitos en un volumen final de 200 μ l en placas de fondo transparente plano (Falcon 353072) durante 60 min. a 37°C. Las células se estimulan entonces con la adición de IgM 15 μ g/ml (Jackson ImmunoResearch 115-006-020) y se incuban durante 24 h a 37°C, CO₂ al 5%. Tras 24 h de incubación, las células se transfieren a placas de 96 pocillos transparentes de fondo cónico y se peletizan mediante centrifugación a 1200 x g x 5 min. Se bloquean previamente las células mediante CD16/CD32 (BD Pharmingen n° 553142), seguido de tinción triple con CD19-FITC (BD Pharmingen n° 553785), CD86-PE (BD Pharmingen n° 553692) y 7AAD (BD Pharmingen n° 51-68981E). Se clasifican las células en un dispositivo BD FACSCalibur y se seleccionan en la población CD19⁺7AAD⁻. Se miden los niveles de expresión superficial de CD86 en la población seleccionada frente a la concentración de compuesto de ensayo.

Ejemplo 18

15 Ensayo de supervivencia de células B de ALL

Lo siguiente es un procedimiento para un estudio de supervivencia de células B de ALL convencional utilizando una lectura mediante XTT para medir el número de células viables. Este ensayo puede utilizarse para someter a prueba los compuestos dados a conocer en esta solicitud para determinar su capacidad para inhibir la supervivencia de las células B de ALL en cultivo. Una línea de leucemia linfoblástica aguda de células B humana que puede utilizarse es la SUP-B15, una línea de ALL de células pre-B humana disponible en la ATCC.

20 Se siembran en placa las células pre-B de ALL SUP-B15 en múltiples placas de microtitulación de 96 pocillos en 100 μ l de medio de Iscove + FBS al 20% a una concentración de 5×10^5 células/ml. Entonces se añaden los compuestos de ensayo con una conc. final de DMSO al 0,4%. Se incuban las células a 37°C con CO₂ al 5% hasta 3 días. Tras 3 días, las células se dividen 1:3 en placas de 96 pocillos nuevas que contenían el compuesto de ensayo y se permitió que crecieran 3 días más. Tras cada período de 24 h, se añaden 50 μ l de una disolución de XTT (Roche) a una de las placas de 96 pocillos duplicadas y se toman lecturas de absorbancia a las 2, 4 y 20 horas siguiendo las instrucciones del fabricante. Entonces se toma la lectura tomada con una DO para células tratadas solo con DMSO dentro del intervalo lineal del ensayo (0,5-1,5), y se mide el porcentaje de células viables en los pocillos tratados con compuesto frente a células tratadas solamente con DMSO.

30 Ejemplo 19

Los compuestos dados a conocer en los ejemplos anteriores se sometieron a prueba en el ensayo bioquímico de Btk descrito en la presente memoria (Ejemplo 13), y algunos de esos compuestos mostraron un valor de CI₅₀ inferior a o igual a 1 micromolar. Algunos de esos compuestos mostraron un valor de CI₅₀ inferior a o igual a 100 nM. Algunos de esos compuestos mostraron un valor de CI₅₀ inferior a o igual a 10 nM.

35 Algunos de los compuestos dados a conocer en el Ejemplo 2 sintético se sometieron a prueba en el ensayo de proliferación de células B (tal como se describió en el Ejemplo 15), y mostraron un valor de CI₅₀ inferior a o igual a 10 micromolar. Algunos de esos compuestos mostraron un valor de CI₅₀ inferior a o igual a 1 micromolar. Algunos de esos compuestos mostraron un valor de CI₅₀ inferior a o igual a 500 nM en este ensayo.

40 Algunos de esos compuestos no inhibieron la proliferación de linfocitos T y presentaban valores de CI₅₀ superiores a o iguales a 5 micromolar cuando se sometió a ensayo en las condiciones descritas en la presente memoria (tal como se describió en el Ejemplo 16).

Ciertos compuestos dados a conocer en la presente memoria mostraron valores de CI₅₀ para la inhibición de la proliferación de linfocitos T que fueron al menos 3 veces, y en algunos casos 5 veces, o incluso 10 veces mayores que los valores de CI₅₀ de esos compuestos para la inhibición de la proliferación de células B.

45 Algunos de los compuestos dados a conocer en la presente memoria se sometieron a prueba en un ensayo para la inhibición de la actividad de células B (en las condiciones descritas en el ejemplo 17), y mostraron un valor de CI₅₀ inferior a o igual a 10 micromolar. Algunos de esos compuestos mostraron un valor de CI₅₀ inferior a o igual a 1 micromolar. Algunos de esos compuestos mostraron un valor de CI₅₀ inferior a o igual a 500 nM en este ensayo.

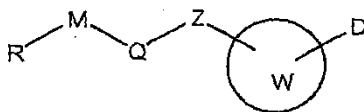
50 Algunos de los compuestos dados a conocer en la presente memoria se sometieron a prueba en un ensayo de supervivencia celular de leucemia de células B (en las condiciones descritas en el ejemplo 18), y mostraron un valor de CI₅₀ inferior a o igual a 10 micromolar.

55 Algunos de los compuestos dados a conocer en la presente memoria mostraron actividad tanto bioquímica como basada en células. Por ejemplo, algunos de los compuestos dados a conocer en la presente memoria mostraron un valor de CI₅₀ inferior a o igual a 10 micromolar en el ensayo bioquímico de Btk descrito en la presente memoria (Ejemplo 13) y un valor de CI₅₀ inferior a o igual a 10 micromolar en al menos uno de los ensayos basados en

5 células (distintos del ensayo de linfocitos T) descritos en la presente memoria (Ejemplos 14, 15, 17 ó 18). Algunos de esos compuestos mostraron un valor de CI_{50} inferior a o igual a 1 micromolar en el ensayo bioquímico de Btk descrito en la presente memoria (Ejemplo 13) y un valor de CI_{50} inferior a o igual a 10 micromolar en al menos uno de los ensayos basados en células (distintos del ensayo de linfocitos T) descritos en la presente memoria (Ejemplos 14, 15, 17 ó 18). Algunos de esos compuestos mostraron un valor de CI_{50} inferior a o igual a 0,1 micromolar y un valor de CI_{50} inferior a o igual a 10 micromolar en al menos uno de los ensayos basados en células (distintos del ensayo de linfocitos T) descritos en la presente memoria (Ejemplos 14, 15, 17 ó 18).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula 2:



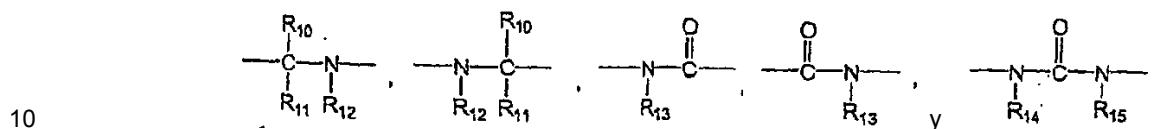
(Fórmula 2)

5 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, quelatos, complejos no colvalentes, profármacos escogidos de derivados de acetato, formato y benzoato de grupos alcohol o amina, y mezclas de los mismos, en los que

R se escoge de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

M es un enlace covalente,

Q se escoge de



en los que

R₁₀ y R₁₁ se escogen independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, y haloalquilo de C₁-C₆; y

R₁₂, R₁₃, R₁₄, y R₁₅ se escogen cada uno independientemente de

hidrógeno,

15 alquilo de C₁-C₆,

haloalquilo de C₁-C₆,

fenilo,

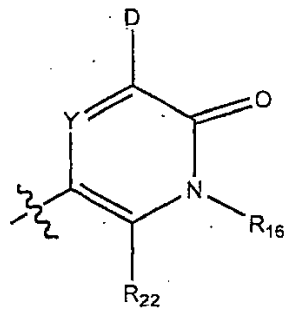
20 fenilo sustituido escogido de fenilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, nitro, ciano, amino, halo, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, (alquilo C₁-C₆-oxi)alcoxi de C₁-C₆, perfluoroalquilo de C₁-C₆, perfluoroalcoxi de C₁-C₆, mono-(alquilo C₁-C₆)amino, di(alquilo C₁-C₆)amino, y amino(alquilo de C₁-C₆), heteroarilo, y

25 heteroarilo sustituido escogido de heteroarilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, nitro, ciano, amino, halo, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, (alquilo C₁-C₆-oxi)alcoxi de C₁-C₆, perfluoroalquilo de C₁-C₆, perfluoroalcoxi de C₁-C₆, mono-(alquilo C₁-C₆)amino, di(alquilo C₁-C₆)amino, y amino(alquilo de C₁-C₆), y

Z se escoge de meta-fenileno y meta-fenileno sustituido con un grupo escogido de alquilo opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos, alcoxi opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos, halo, e hidroxilo; y



es



en el que Y se escoge de N y CR₂₁; y

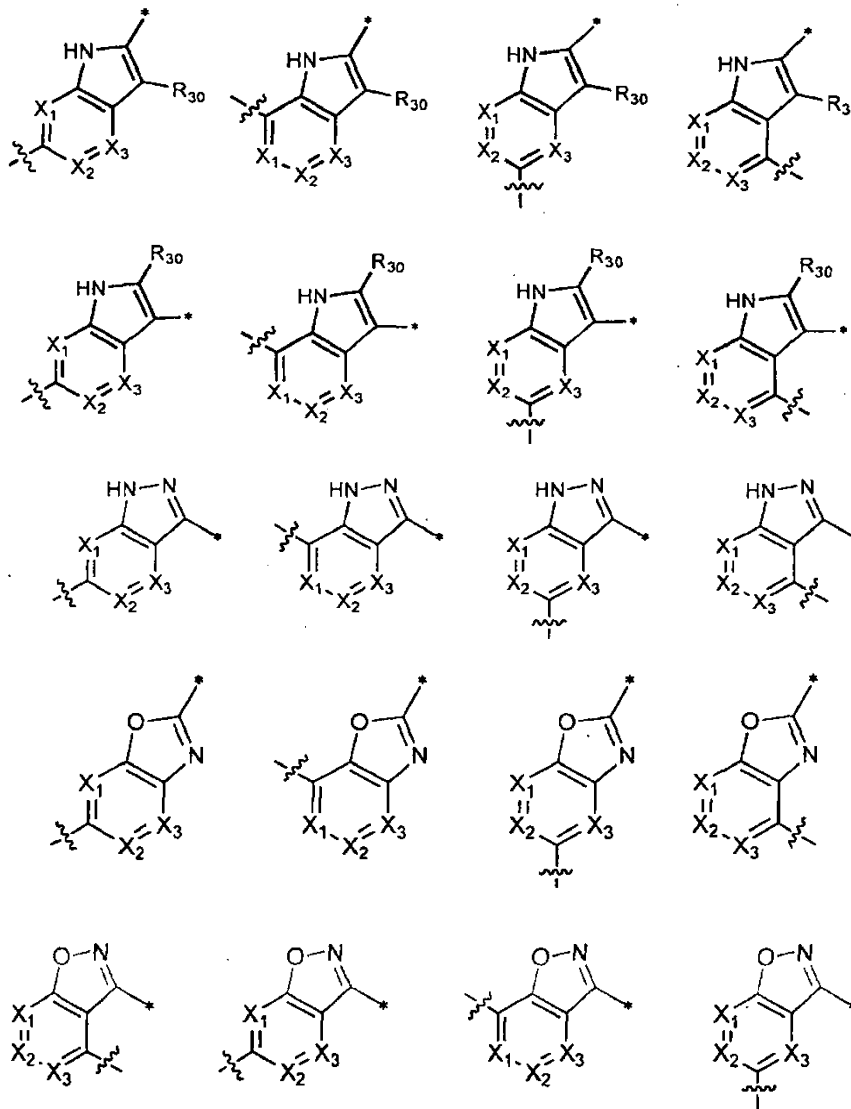
R₁₆, R₂₁, y R₂₂ se escogen independientemente de hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos;

5 y

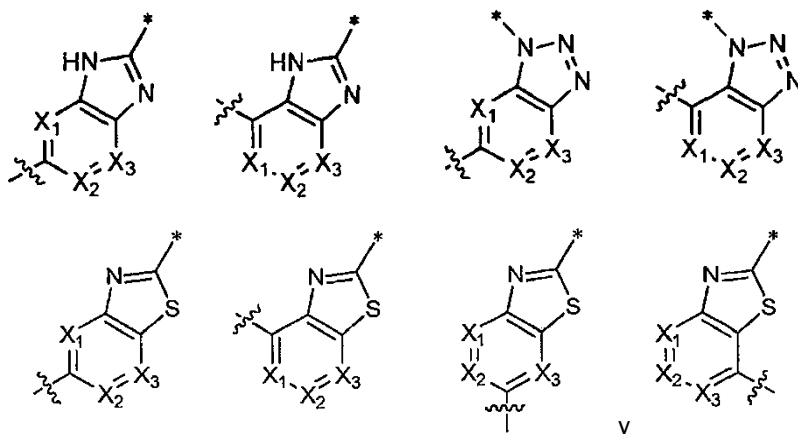
D es -NHR₉, en el que R₉ se escoge de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que D es -N(H)-B-L-G, en el que

B se escoge de fenileno opcionalmente sustituido, piridilideno opcionalmente sustituido, 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo opcionalmente sustituido,



10



en los que

* indica el punto de unión al grupo -L-G y el enlace quebrado



5

indica el punto de unión al grupo amino;

X₁ se escoge de N y CR₃₁;

X₂ se escoge de N y CR₃₁; y

X₃ se escoge de N y CR₃₁; y en los que no más de uno de X₁, X₂, y X₃ es N,

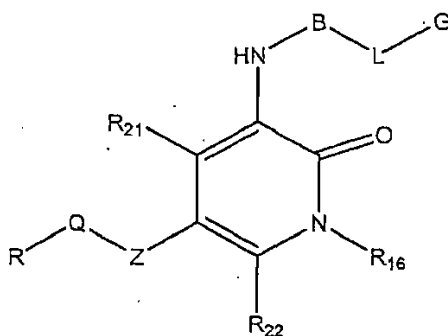
10 R₃₀ se escoge de hidrógeno, hidroxilo, ciano, halo, alquilo inferior opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos, y alcoxi inferior opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos;

R₃₁ se escoge de hidrógeno, hidroxilo, ciano, halo, alquilo inferior opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos, y alcoxi inferior opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos;

15 L se escoge de alquileno de C₀-C₄ opcionalmente sustituido, -O-alquileno de C₀-C₄ opcionalmente sustituido, -(alquileno de C₀-C₄)(SO)-, -(alquileno de C₀-C₄)(SO₂)-; y -(alquileno de C₀-C₄)(C=O)-; y

G se escoge de hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, nitro, alquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamimidoilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

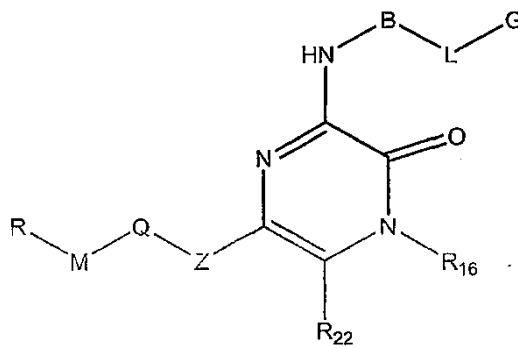
3. Un compuesto de la reivindicación 2 que tiene la Fórmula 4:



20

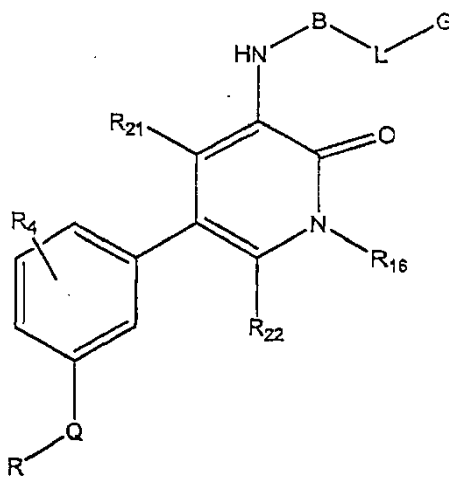
(Fórmula 4)

4. Un compuesto de la reivindicación 2 que tiene la Fórmula 5:



(Fórmula 5)

5. Un compuesto de la reivindicación 3 que tiene la Fórmula 6:



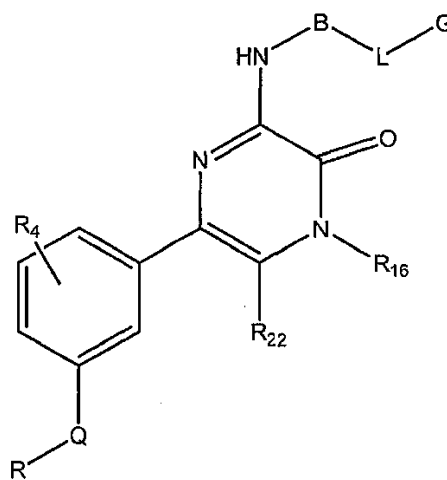
(Fórmula 6)

5

en la que

R₄ se escoge de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos, alcoxi inferior opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos, halo, e hidroxilo.

6. Un compuesto de la reivindicación 4 que tiene la Fórmula 7:



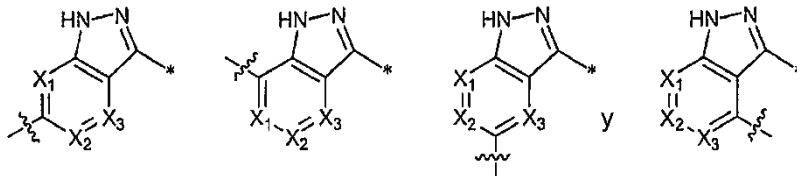
(Fórmula 7)

10

en la que

R₄ se escoge de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos, alcoxi opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos, halo, e hidroxilo.

7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que B se escoge de orto-fenileno, meta-fenileno, para-fenileno, orto-piridilideno, meta-piridilideno, para-piridilideno,



5 8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R₁₂, R₁₃, R₁₄, y R₁₅ se escogen cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, y fenilo.

9. Un compuesto de la reivindicación 8, en el que R₁₃ se escoge de hidrógeno y alquilo de C₁-C₆.

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R se escoge de

10 fenilo,

fenilo sustituido escogido de fenilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfanilo, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con uno o más halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con uno o más halo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,

15 piridilo,

piridilo sustituido escogido de piridilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,

20 pirimidinilo,

pirimidinilo sustituido escogido de piridilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,

25 pirazinilo,

pirazinilo sustituido escogido de piridilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,

piridazinilo,

30 piridazinilo sustituido escogido de piridilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,

oxazol-2-ilo,

35 oxazol-2-ilo sustituido escogido de oxazol-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,

2H-pirazol-3-ilo,

40 2H-pirazol-3-ilo sustituido escogido de 2H-pirazol-3-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,

[1,2,3]tiadiazol-4-ilo,

- [1,2,3]tiadiazol-4-ilo sustituido escogido de [1,2,3]tiadiazol-4-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,
- isoxazol-5-ilo,
- 5 isoxazol-5-ilo sustituido escogido de isoxazol-5-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,
- 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo,
- 10 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo sustituido escogido de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,
- 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-2-ilo,
- 15 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-2-ilo sustituido escogido de 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,
- 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-ilo,
- 20 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-ilo sustituido escogido de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo, y en el que el nitrógeno amínico del anillo indólico está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos,
- 1H-indol-2-ilo,
- 25 1H-indol-2-ilo sustituido escogido de 1H-indol-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo, y en el que el nitrógeno amínico del anillo indólico está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos,
- benzofuran-2-ilo,
- 30 benzofuran-2-ilo sustituido escogido de benzofuran-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,
- benzo[b]tiofen-2-ilo, y
- benzo[b]tiofen-2-ilo sustituido escogido de benzo[b]tiofen-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo.
- 35 11. Un compuesto de la reivindicación 10, en el que R se escoge de
- fenilo,
- fenilo sustituido escogido de mono-, di-, y tri-fenilo sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,
- 40 piridilo,
- piridilo sustituido escogido de piridilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,
- oxazol-2-ilo,
- 45 oxazol-2-ilo sustituido escogido de oxazol-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,
- 2H-pirazol-1-3-ilo,

2H-pirazol-3-ilo sustituido escogido de 2H-pirazol-3-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,

4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo,

- 5 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo sustituido escogido de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,

[1,2,3]tiadiazol-4-ilo,

- 10 [1,2,3]tiadiazol-4-ilo sustituido escogido de [1,2,3]tiadiazol-4-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo,

isoxazol-5-ilo, y

- 15 isoxazol-5-ilo sustituido escogido de isoxazol-5-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo.

12. Un compuesto de la reivindicación 11, en el que R se escoge de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo y 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo sustituido escogido de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, y heteroarilo.

- 20 13. Un compuesto de la reivindicación 12, en el que R se escoge de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo y 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo sustituido escogido de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes es alquilo que tiene uno a cuatro carbonos.

- 25 14. Un compuesto de la reivindicación 13, en el que R es fenilo sustituido escogido de fenilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con uno o más halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con uno o más halo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo.

- 30 15. Un compuesto de la reivindicación 14, en el que R es fenilo sustituido escogido de fenilo mono-, di-, y tri-sustituido, en el que los sustituyentes se escogen independientemente de hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, piperidinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo.

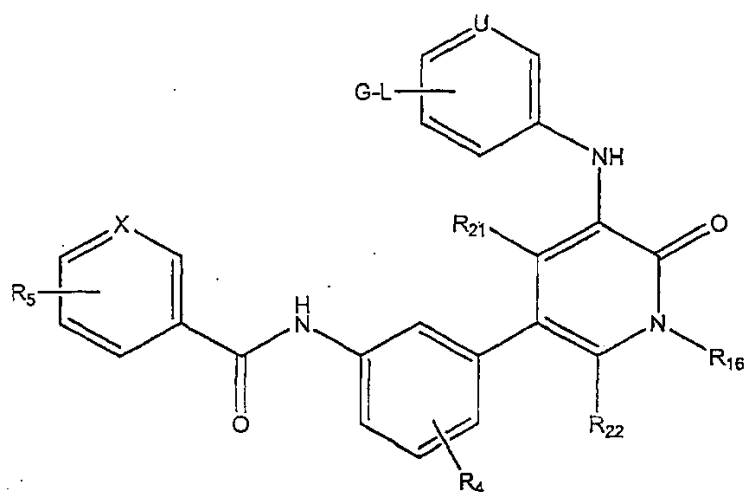
16. Un compuesto de la reivindicación 15, en el que R es 4-alquilo que tiene uno a cuatro carbonos-fenilo.

17. Un compuesto de la reivindicación 16, en el que R es 4-*terc-butil*-fenilo.

18. Un compuesto de la reivindicación 16, en el que R es 4-*iso-propyl*-fenilo.

- 35 19. Un compuesto de la reivindicación 15, en el que R es fenilo sustituido con un piperidinilo opcionalmente sustituido.

20. Un compuesto de la reivindicación 5 que tiene la Fórmula 8:



(Fórmula 8)

y en la que

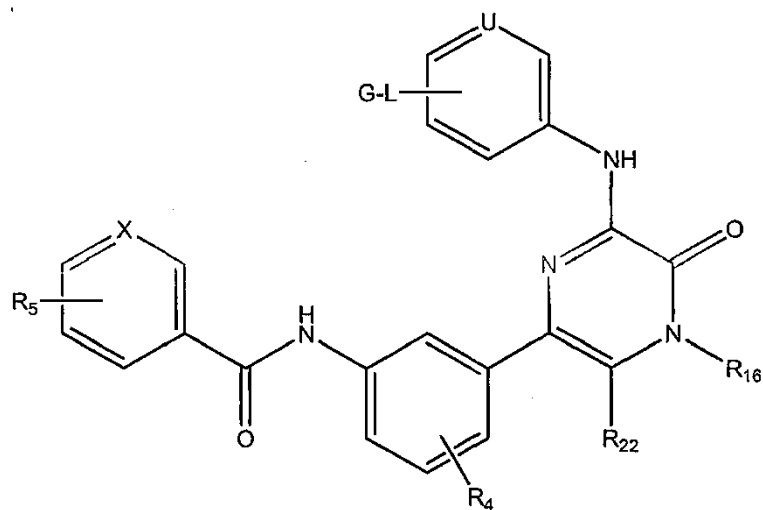
X se escoge de N y CH;

5 U se escoge de N y CR₄₁;

R₄₁ se escoge de hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos, alcoxi opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos, hidroxilo, nitro, ciano, sulfhidrilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, carboxi, aminocarbonilo, y amino opcionalmente sustituido; y

10 R₅ se escoge de hidrógeno, hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con uno o más halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con uno o más halo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con hidroxilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

21. Un compuesto de la reivindicación 6 que tiene la Fórmula 9:



(Fórmula 9)

15

y en la que

X se escoge de N y CH;

U se escoge de N y CR₄₁;

20 R₄₁ se escoge de hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos, alcoxi opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos, hidroxilo, nitro, ciano, sulfhidrilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, carboxi, aminocarbonilo, y amino opcionalmente sustituido;

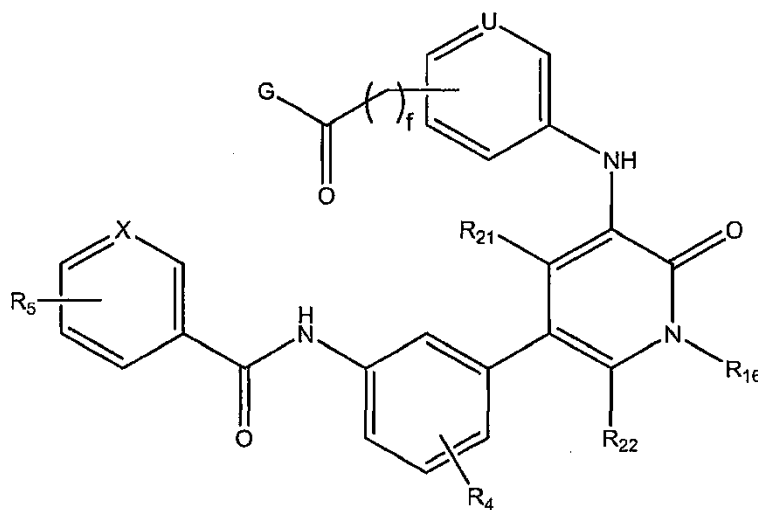
R₅ se escoge de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfanilo, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, cicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con uno o más halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con uno o más halo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con hidroxilo, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

5 22. Un compuesto de la reivindicación 2 a 21, en el que L se escoge de alquileno de C₀-C₄ opcionalmente sustituido, -O-alquileno de C₀-C₄ opcionalmente sustituido; -(alquilen C₀-C₄)(SO₂)-; y -(alquilen C₀-C₄)(C=O)-.

23. Un compuesto de la reivindicación 22, en el que L se escoge de un enlace covalente, -(C=O)-, -CH₂-, -CH₂(C=O)-, -SO₂-, y -CH(CH₃)(C=O)-.

10 24. Un compuesto de la reivindicación 23, en el que L se escoge de -(C=O)-, -CH₂-, -CH₂(C=O)-, -SO₂- y -CH(CH₃)(C=O)-.

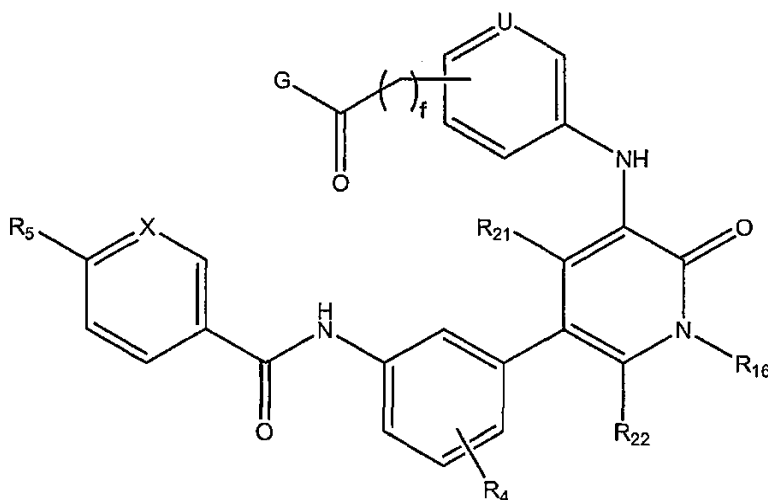
25. Un compuesto de la reivindicación 20 que tiene la Fórmula 10:



(Fórmula 10)

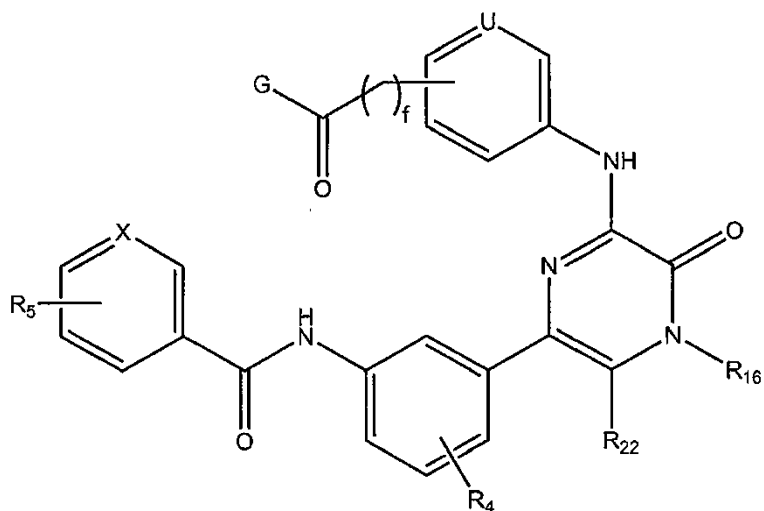
15 en la que
f se escoge de 0, 1 y 2.

26. Un compuesto de la reivindicación 25 que tiene la Fórmula 11:



(Fórmula 11)

20 27. Un compuesto de la reivindicación 21 que tiene la Fórmula 12:

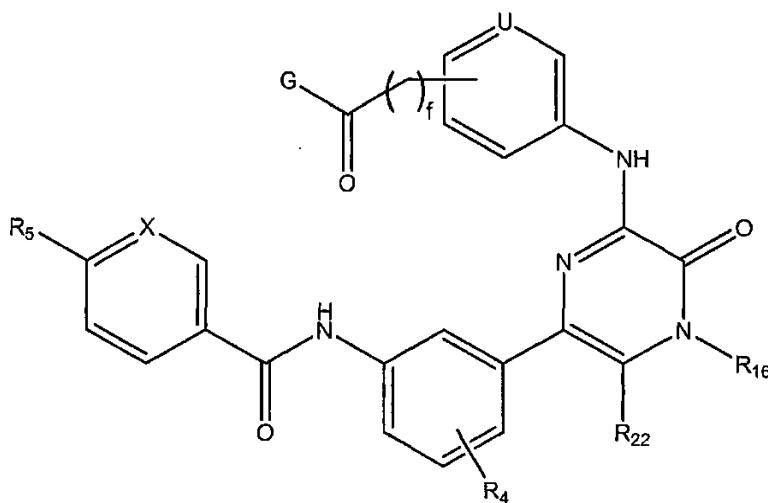


(Fórmula 12)

en la que

f se escoge de 0, 1 y 2.

- 5 28. Un compuesto de la reivindicación 27 que tiene la Fórmula 13:



(Fórmula 13)

29. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 28, en el que el grupo $G-C(O)-(CH_2)_f$ está unido a la posición 3 del anillo.

- 10 30. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 28, en el que el grupo $G-C(O)-(CH_2)_f$ está unido a la posición 4 del anillo.

31. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 30, en el que G se escoge de hidrógeno,

hidroxi,

- 15 $-NR_7R_8$, en el que R_7 y R_8 se escogen independientemente de hidrógeno, acilo opcionalmente sustituido, y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido; o en el que R_7 y R_8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que incluye además opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales escogidos de N, O, y S;

5,6-dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-ilo opcionalmente sustituido,

alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, y

1H-tetrazol-5-ilo.

32. Un compuesto de la reivindicación 31, en el que G se escoge de hidrógeno,

5 hidroxi,

N-metiletanolamino,

morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido,

piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido, y

homopiperazin-1-ilo opcionalmente sustituido.

10 33. Un compuesto de la reivindicación 32, en el que G se escoge de hidrógeno,

morfolin-4-ilo,

4-acil-piperazin-1-ilo,

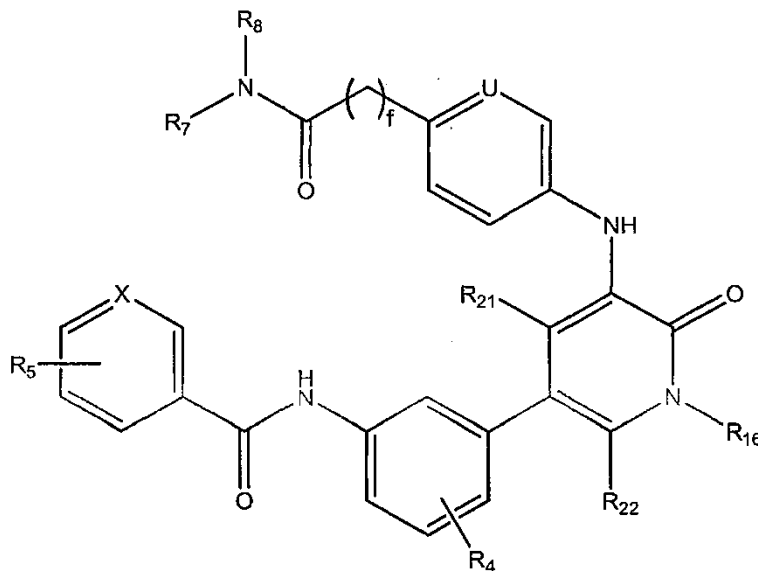
4-alquilo que tiene uno a cuatro carbonos-piperazin-1-ilo,

15 3-oxo-piperazin-1-ilo,

homopiperazin-1-ilo, y

4-alquilo que tiene uno a cuatro carbonos-homopiperazin-1-ilo.

34. Un compuesto de la reivindicación 25, que tiene la Fórmula 14:



(Fórmula 14)

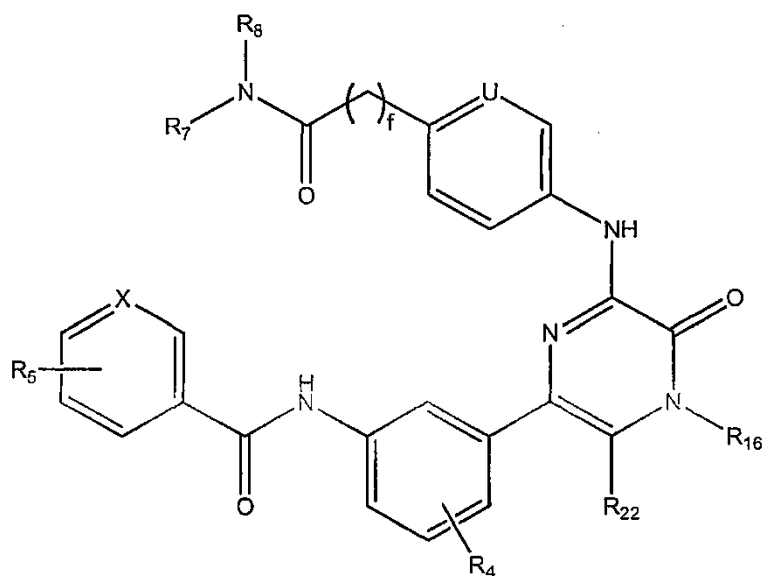
20

en la que

R₇ y R₈ se escogen independientemente de hidrógeno y alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido; o R₇ y R₈, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que incluye además opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales escogidos de N, O, y S.

25

35. Un compuesto de la reivindicación 27 que tiene la Fórmula 15:



(Fórmula 15)

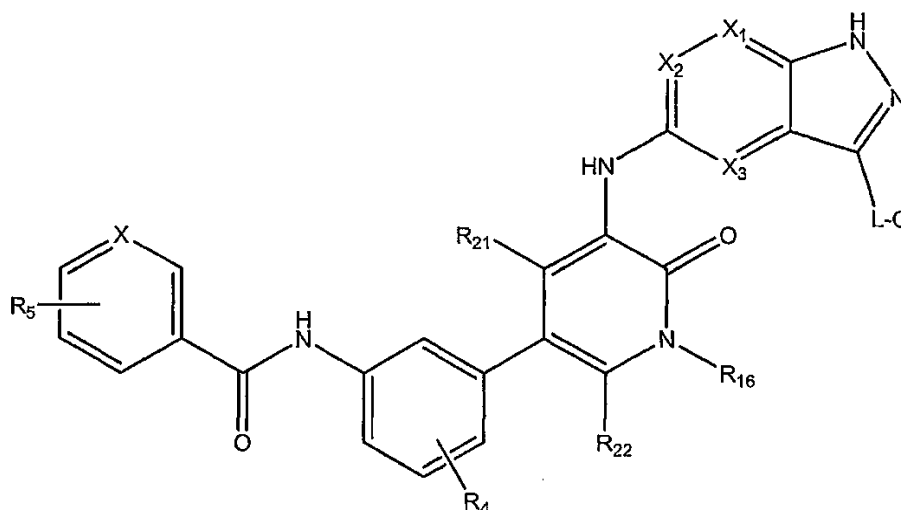
en el que

5 R_7 y R_8 se escogen independientemente de hidrógeno y alquilo (C_1 - C_6) opcionalmente sustituido; o R_7 y R_8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que incluye además opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales escogidos de N, O, y S.

10 36. Un compuesto de la reivindicación 34 o 35, en el que R_7 y R_8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros escogido de morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido y anillo de piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido.

37. Un compuesto de la reivindicación 36, en el que R_7 y R_8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros escogido de morfolin-4-ilo, 4-acil-piperazin-1-ilo, y 4-alquilo que tiene uno a cuatro carbonos-piperazin-1-ilo.

38. Un compuesto de la reivindicación 2 que tiene la Fórmula 16:



(Fórmula 16)

en la que

X se escoge de N y CH;

15

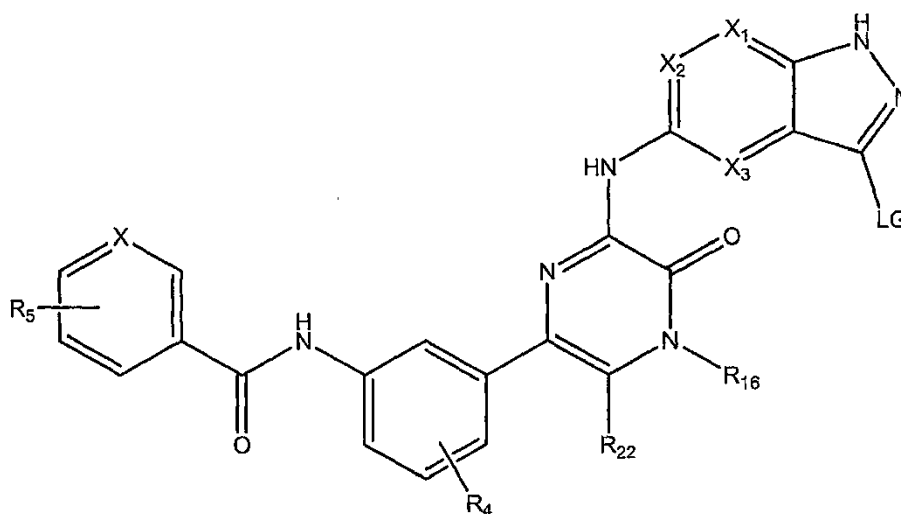
R₅ se escoge de hidrógeno, hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con uno o más halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con uno o más halo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con hidroxilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

- 5 R₄ se escoge de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos, alcoxi opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos, halo, y hidroxilo;

R₁₆ se escoge de hidrógeno, ciano, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y alquilo opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos; y

R₂₂ se escoge de hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos.

- 10 39. Un compuesto de la reivindicación 2 que tiene la Fórmula 17:



(Fórmula 17)

en la que

X se escoge de N y CH;

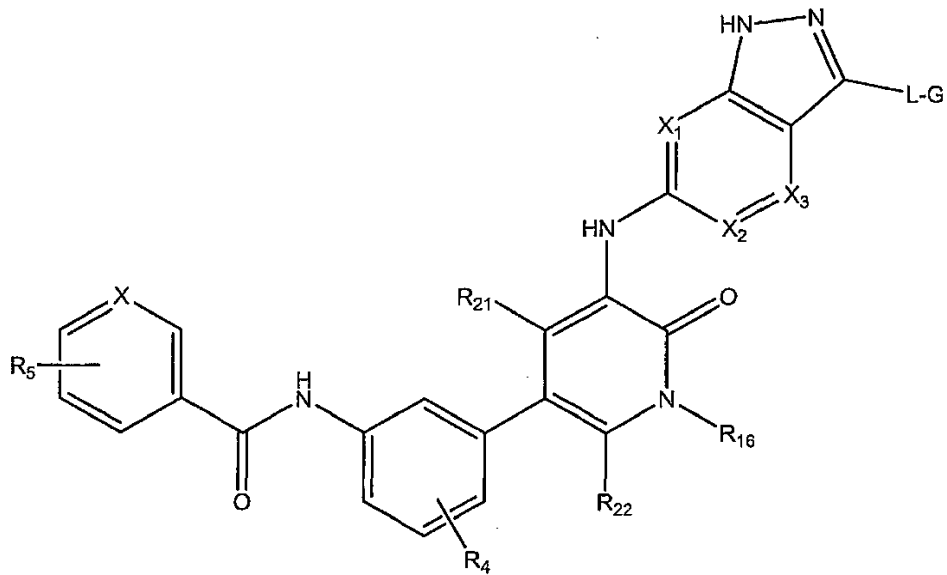
- 15 R₅ se escoge de hidrógeno, hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con uno o más halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con uno o más halo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con hidroxilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

- 20 R₄ se escoge de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos, alcoxi opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos, halo, y hidroxilo;

R₁₆ se escoge de hidrógeno, ciano, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y alquilo opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos; y

R₂₂ se escoge de hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos.

40. Un compuesto de la reivindicación 2 que tiene la Fórmula 18:



(Fórmula 18)

en la que

X se escoge de N y CH;

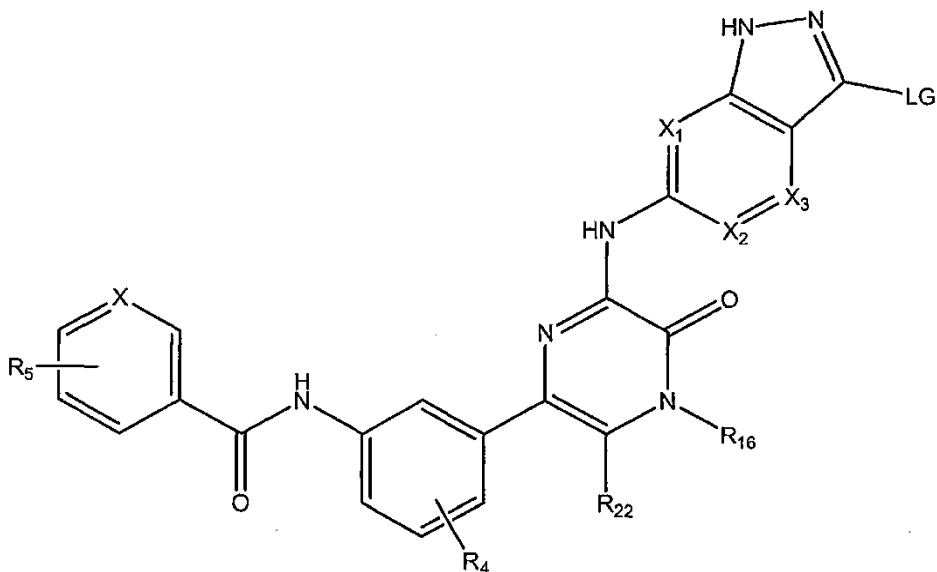
5 R₅ se escoge de hidrógeno, hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con uno o más halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con uno o más halo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con hidroxilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

10 R₄ se escoge de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos, alcoxi opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos, halo, y hidroxilo;

R₁₆ se escoge de hidrógeno, ciano, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y alquilo opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos; y

R₂₂ se escoge de hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos.

41. Un compuesto de la reivindicación 2 que tiene la Fórmula 19:



(Fórmula 19)

en la que

X se escoge de N y CH;

5 R₅ se escoge de hidrógeno, hidroxilo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con uno o más halo, alcoxi que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con uno o más halo, alquilo que tiene uno a cuatro carbonos sustituido con hidroxilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₄ se escoge de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos, alcoxi opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos, halo, y hidroxilo;

10 R₁₆ se escoge de hidrógeno, ciano, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y alquilo opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos; y

R₂₂ se escoge de hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido que tiene uno a cuatro carbonos.

42. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 41, en el que L es un enlace covalente y G es hidrógeno.

43. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 42, en el que f es 0.

15 44. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 37, en el que U es CR₄₁.

45. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 44, en el que R₅ se escoge de hidrógeno, piperidinilo opcionalmente sustituido, y alquilo que tiene uno a cuatro carbonos.

46. Un compuesto de la reivindicación 45, en el que R₅ se escoge de hidrógeno, piperidinilo opcionalmente sustituido, *iso*-propilo, y *terc-butilo*.

20 47. Un compuesto de la reivindicación 45, en el que R₅ es *terc-butilo*.

48. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 47, en el que R₂₂ se escoge de hidrógeno y metilo.

49. Un compuesto de la reivindicación 48, en el que R₂₂ es hidrógeno.

50. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49, en el que la al menos una entidad química muestra una CI₅₀ de 10 micromolar o menos en un ensayo bioquímico in vitro de la actividad de Btk.

25 51. Un compuesto de la reivindicación 50, en el que la al menos una entidad química muestra una CI₅₀ de 1 micromolar o menos en un ensayo bioquímico in vitro de la actividad de Btk.

52. Un compuesto de la reivindicación 51, en el que la al menos una entidad química muestra una CI₅₀ de 0,1 micromolar o menos en un ensayo bioquímico in vitro de la actividad de Btk.

30 53. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 52, en el que la al menos una entidad química muestra una CI₅₀ de 10 micromolar o menos en un ensayo para la inhibición de la actividad de células B.

54. Un compuesto de la reivindicación 53, en el que la al menos una entidad química muestra una CI₅₀ de 1 micromolar o menos en un ensayo para la inhibición de la actividad de células B.

55. Un compuesto de la reivindicación 54, en el que la al menos una entidad química muestra una CI₅₀ de 500 nanomolar o menos en un ensayo para la inhibición de la actividad de células B.

35 56. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 55, en el que la al menos una entidad química muestra un valor de CI₅₀ en un ensayo para la inhibición de la proliferación de linfocitos T que es al menos 3 veces mayor que un valor de CI₅₀ mostrado por la al menos una entidad química muestra en un ensayo para la inhibición de la proliferación de células B.

40 57. Un compuesto de la reivindicación 56, en el que la al menos una entidad química muestra un valor de CI₅₀ en un ensayo para la inhibición de la proliferación de linfocitos T que es al menos 5 veces mayor que un valor de CI₅₀ que la al menos una entidad química muestra en un ensayo para la inhibición de la proliferación de células B.

58. Un compuesto de la reivindicación 57, en el que la al menos una entidad química muestra un valor de CI₅₀ en un ensayo para la inhibición de la proliferación de linfocitos T que es al menos 10 veces mayor que un valor de CI₅₀ que la al menos una entidad química muestra en un ensayo para la inhibición de la proliferación de células B.

45 59. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 58, en el que la al menos una entidad química muestra una CI₅₀ de 10 micromolar o menos en un ensayo de supervivencia de células B de ALL.

60. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido de
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{1-metil-5-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{1-metil-5-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-benzamida;
- 5 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{1-metil-5-[4-([1,4]oxazepan-4-carbonil)-fenilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-benzamida;
- ácido 4-{5-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-benzoico;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{1-metil-5-[4-(N-metiletanolamin-2-carbonil)-fenilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-3-il}-fenil)-benzamida;
- 10 4-terc-butil-N-(3-{5-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- éster etílico del ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico;
- 15 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 20 4-terc-butil-N-(3-{4-metil-6-[4-(2-hidroxietil-metil-carbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzamida;
- ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico;
- 4-terc-butil-N-(3-{4-etil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 25 4-terc-butil-N-(3-{4-etil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-etil-6-[4-(N-metiletanolamin-2-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{4-etil-6-[4-(metil-carbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 30 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-fluoro-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4,5-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico;
- ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-2-fluoro-benzoico;
- 4-terc-butil-N-(3-{3,4-dimetil-6-[4-(metil-carbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{3,4-dimetil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 35 4-terc-butil-N-(3-{3,4-dimetil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{3,4-dimetil-6-[4-(2-hidroxietil-metil-carbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 40 4-terc-butil-N-{3-[6-(1H-indazol-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(1H-indazol-5-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;

- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[3-fluoro-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 5 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-metanosulfonilaminocarbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{4-metil-6-[4-(3-aminopropil-carbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 10 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(tiomorfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-114-tiomorfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 15 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(1,1-dioxo-116-tiomorfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(4-sulfamoil-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-fluoro-3-[4-metil-5-oxo-6-(4-sulfamoil-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 20 4-terc-butil-N-(5-{6-[4-(1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1 λ ⁴-tiomorfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(1,1-dioxo-1X6-tiomorfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 25 4-terc-butil-N-{2-metil-5-[4-metil-5-oxo-6-(4-sulfamoil-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-fenil]-4,5-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico;
- ácido 3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico;
- 4-terc-butil-N-(3-{3,4-dimetil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[3-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 30 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(N,N-bis-(2-hidroxietil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(N,N-bis-(2-hidroxietil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 35 éster morfolin-4-ílico del ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-bencenosulfínico;
- N-{3-[6-(1H-Benzimidazol-5-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-ciano-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 40 4-terc-butil-N-{3-[6-(6-hidroxi-piridin-3-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;

- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(3-oxo-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(N-metil-N-(cianometil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 5 4-terc-butil-N-(6-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-piridin-2-il)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(N-(2-metoxietil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(N-(2-dimetilaminoetil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 10 4-terc-butil-N-{2-fluoro-3-[4-metil-6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(4-oxazol-2-il-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-fluoro-3-[4-metil-6-(4-oxazol-2-il-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-imidazol-1-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-fluoro-3-[6-(4-imidazol-1-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 15 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(N,N-bis-(2-metoxietil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- N-(3-{6-[4-(4-Acetil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 20 N-(3-{6-[4-(4-Acetil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-fluoro-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(tiomorfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 25 4-Bromo-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 30 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(4-tiomorfolin-4-il-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-imidazol-1-ilmetil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-Bromo-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-([1,4]oxazepan-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 35 ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-fluoro-fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico;
- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(4-oxo-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 40 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;

- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(N-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-tiofen-2-carboxílico;
- 5 4-terc-butil-N-{2-fluoro-3-[4-metil-6-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(N-(2-(2-hidroxi-etoxi)-etil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-fluoro-3-[6-(4-imidazol-1-ilmetil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 10 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-([1,4]oxazepan-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(N-(2,3-dihidroxi-propil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 15 4-terc-butil-N-{2-fluoro-3-[4-metil-5-oxo-6-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 20 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-fluoro-3-[4-metil-5-oxo-6-(4-tiomorfolin-4-il-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 4-terc-butil-ciclohexanocarboxílico;
- 25 4-terc-butil-N-(3-{4-etil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-Dimetilamino-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 30 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(4-oxo-4H-piridin-1-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-Isopropil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 35 4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-fluoro-3-[4-metil-5-oxo-6-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 40 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 45 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-N-(2-Metoxi-etil)-N-metilaminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;

- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 5 6-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2,4-difluoro-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico;
- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(4-metoxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 10 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(N-metil-N-etilaminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(pirrolidin-1-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- N-(2-Metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3-fenil-acrilamida;
- 15 N-(2-Fluoro-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3-(3-fluoro-fenil)-acrilamida;
- (2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 20 (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico;
- (2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico;
- 25 N-(2-Fluoro-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-metilsulfanil-benzamida;
- 4-Etilsulfanil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- (2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido benzofuran-2-carboxílico;
- 30 (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 4,5-dibromo-tiofen-2-carboxílico;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[6-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-piridin-3-ilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 35 4-terc-butil-N-(2,6-difluoro-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-Ciclopropil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 40 4-terc-butil-N-{3-[6-(3-fluoro-4-tiomorfolin-4-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[3-fluoro-4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 45 6-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;

- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-metoxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 5 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 4-terc-butil-ciclohexanocarboxílico;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 10 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(etil-metil-amino)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(etil-metil-amino)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-fluoro-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(2-morfolin-4-il-piridin-4-ilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- (2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 15 N-(3-{6-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-fluoro-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- N-(3-{6-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-hidroximetil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 20 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(4-piperidin-1-il-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(4-piridin-4-il-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-fluoro-3-[4-metil-6-(4-metilaminometil-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 25 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(3-etil-1-metil-ureidometil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-fluoro-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(3-hidroximetil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 30 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(4-piridin-3-il-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[2-fluoro-3-(6-{4-[(metanosulfonil-metil-amino)-metil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-fenil]-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxi-piridin-3-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 35 amida del ácido 1-(4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-fenil)-piperidin-4-carboxílico;
- 4-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-N-metil-benzamida;
- N-(3-{6-[4-(4-Acetil-[1,4]diazepan-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 40 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-metanosulfonil-[1,4]diazepan-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-etil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- amida del ácido 1-(4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-fenil)-piperidin-3-carboxílico;

- amida del ácido 1-(4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-pirrolidin-2-carboxílico;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(piridin-4-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 5 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(1-oxi-piridin-3-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(1-oxi-piridin-4-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 10 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-carbamidoilmetil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{4-ciclopropil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 15 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(N(piridin-4-ilmetil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(N(piridin-3-ilmetil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 6-terc-butil-N-(3-{6-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-nicotinamida;
- 20 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxi-piridin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{4-ciano-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 25 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(N(piperidin-4-il)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(3-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(N(1-etil-piperidin-4-il)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-hidroxi-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 30 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(3-nitro-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- N-{3-[6-(3-Amino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(3-hidroxi-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 35 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(N(2-piridin-4-il-etil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- (2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido
- 40 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- (2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;

- N-(2-Metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 6-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-nicotinamida;
- 5 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(N-(3-amino-fenil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- N-(3-{6-[4-(4-Amino-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 10 N-{3-[6-(Benzotiazol-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- N-(3-{6-[4-(2-Amino-piridin-4-ilmetoxi)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[3-(6-[4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 15 4-terc-butil-N-{3-[6-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- (2-metil-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- (2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 20 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(2-morfolin-4-il-acetil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- (2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico;
- 25 N-(2-Metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
- N-(2-Fluoro-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(piridin-4-iloxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 30 6-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(piridin-4-iloxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- 4-terc-butil-N-[3-(6-[4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 6-terc-butil-N-[3-(6-[4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-nicotinamida;
- 35 N-{3-[6-(3-Amino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-6-terc-butil-nicotinamida;
- (2-metil-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico;
- N-{3-[6-(2-Amino-piridin-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 40 (2-metil-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico;
- (2-metil-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico;
- 45 4-Yodo-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;

- N-{3-[6-(3-Bencilamino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 6-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- 5 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(N-(tetrahidro-piran-4-il)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[2-metil-3-(4-metil-5-oxo-6-{4-[(tetrahidro-piran-4-ilamino)-metil]-fenilamino}-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-fenil]-benzamida;
- N-(2-Metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-pirrolidin-1-il-benzamida;
- 10 4-terc-butil-N-(3-{6-[3-(ciclohexanocarbonil-amino)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- N-{3-[6-(3-Amino-4-fluoro-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-carboxílico;
- 15 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-ilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- N-(2-Metil-3-{4-metil-6-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 20 6-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- 6-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-nicotinamida;
- 6-terc-butil-N-[3-(6-[4-(4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-nicotinamida;
- 25 ácido 4-(6-{3-[(6-terc-butil-piridin-3-carbonil)-amino]-2-metil-fenil}-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-benzoico;
- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido benzo[b]tiofen-5-carboxílico;
- 30 6-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[3-(piridin-3-iloxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 6-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[3-(piridin-3-iloxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 4,4-dimetil-croman-7-carboxílico;
- 35 6-terc-butil-N-(3-{6-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-nicotinamida;
- 6-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[3-(piridin-4-iloxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 40 6-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[3-(piridin-4-iloxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- 6-terc-butil-N-(3-{6-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-nicotinamida;
- 6-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;

- 6-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- 6-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-nicotinamida;
- 5 6-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3[4-metil-6-(4-nitro-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- N-{3-[6-(4-Amino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 10 N-(3-{6-[4-(4-Amino-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-6-terc-butil-nicotinamida;
- ácido 4-(6-{3-[(6-terc-butil-piridin-3-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-benzoico;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(piridin-3-iloxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 15 6-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(piridin-3-iloxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- 6-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- 6-terc-butil-N-[2-fluoro-3-(6-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-fenil]-nicotinamida;
- 20 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(N-(hidroxi)aminocarbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 25 N-{3-[6-(3-Amino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 6-terc-butil-N-[3-(6-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-nicotinamida;
- 6-terc-butil-N-(3-{6-[4-(cianometil-metil-carbamoil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-nicotinamida;
- 30 6-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(3-oxo-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- N-(3-{6-[4-(4-Etil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 35 6-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- 6-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-nicotinamida;
- N-{2-Metil-3[4-metil-6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 40 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(N-(1-amino-etilidene))-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(3-ciclopropilaminometil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3[4-metil-5-oxo-6-(3-piperidin-1-ilmetil-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 45 4-terc-butil-N-[3-(6-{3-[(cianometil-metil-amino)-metil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;

- amida del ácido 1-(3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-bencil)-piperidin-4-carboxílico;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(3-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-metil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil}-benzamida;
- 5 4-terc-butil-N-[3-(6-[3-[(2-hidroxi-etilamino)-metil]-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[3-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 10 4-terc-butil-N-(3-{6-[3-(2-hidroximetil-morfolin-4-ilmetil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- (4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico;
- (4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico;
- 15 (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-carboxílico;
- 6-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- 20 N-(3-{6-[4-(1,1-Dioxo-116-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 6-terc-butil-N-(3-{6-[4-(1,1-dioxo-116-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-fluoro-fenil)-nicotinamida;
- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 2-terc-butil-pirimidin-5-carboxílico;
- 25 6-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- N-(3-{6-[4-(4-Amino-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-fluoro-fenil)-6-terc-butil-nicotinamida;
- 6-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- 30 (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-pirazin-2-carboxílico;
- 6-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{6-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- 35 N-(2-Metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
- N-(3-{6-[4-(4-Etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 6-terc-butil-N-(2-fluoro-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-nicotinamida;
- 40 6-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-fluoro-fenil)-nicotinamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(4-oxo-piperidin-1-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- N-(3-{6-[4-(3-Amino-propilcarbamoil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-fluoro-fenil)-6-terc-butil-nicotinamida;
- 45 N-(3-{6-[4-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida

- 6-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-nicotinamida;
- 4-Azepan-1-il-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- 5 (2-fluoro-3-{6-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico;
- N-{3-[5-(3-Amino-fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- (3-[5-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino]-fenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico;
- 10 4-terc-butil-N-{3-[1,4-dimetil-5-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-[5-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil)-benzamida;
- 6-terc-butil-N-(3-[6-[4-(carbamoilmetil-metil-carbamoil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-nicotinamida;
- 15 6-terc-butil-N-{3-[6-(4-hidroxicarbamoil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-nicotinamida;
- (3-[6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico;
- N-(3-[6-[4-(4-Amino-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 20 ácido 4-{6-[3-(4-(1-piperidinil)-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzohidroxámico;
- (3-[6-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico;
- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-pirazin-2-carboxílico;
- 25 (3-[6-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico;
- N-(2-Metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-4-(4-metil-piperidin-1-il)-benzamida;
- 30 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- (3-[6-[4-(2-hidroxi-metil-morfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico;
- N-(2-Metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(3-oxo-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 35 4-(1-Piperidinil)-N-(3-{4-metil-6-[4-(2-hidroxi-etil-metil-carbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(1H-pirazol-3-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- N-(3-[6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino]-fenil)-isonicotinamida;
- (3-[6-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-pirazin-2-carboxílico;
- 40 (3-[6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-fluoro-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino]-fenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico;
- (3-[6-[4-(carbamoilmetil-metil-carbamoil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico;

- (3-{6-[4-(carbamoilmetil-metil-carbamoil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- N-(2-Metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-(3-metil-piperidin-1-il)-benzamida;
- 5 N-{3-[6-(3-Acetilamino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- (3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico;
- (3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido tiazol-4-carboxílico;
- 10 éster etílico del ácido (3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-carbámico;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[3-(2-metoxi-acetilamino)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 15 (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-pirimidin-2-carboxílico;
- 4-(Isopropil-metil-amino)-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 20 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- N-[2-Metil-3-(4-metil-5-oxo-6-{4-[(tetrahidro-piran-4-ilamino)-metil]-fenilamino})-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil]-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 25 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-metil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil}-benzamida;
- 30 N-[3-(6-{4-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-4-piperidin-1-il-benzamida;
- amida del ácido 1-(4-{4-metil-6-[2-metil-3-(4-piperidin-1-il-benzoilamino)-fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-piperidin-4-carboxílico;
- (3-{6-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-pirazin-2-carboxílico;
- 35 N-(2-Metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[2-fluoro-3-(4-metil-6-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetilamino]-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-fenil]-benzamida;
- N-{3-[6-(3-Amino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 40 N-{3-[6-(3-Amino-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- (2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico;
- (3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico;
- 45 [3-{6-[2-metil-3-[(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carbonil)-amino]-fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil]-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico;

- (5-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-2-fluoro-fenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico;
- Éster 3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenilico del ácido acético;
- 5 N-(2-Metil-3-{6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 6-terc-butil-piridazin-3-carboxílico;
- 10 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-Imidazol-1-il-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[3-(3-metoxi-propionilamino)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 15 (3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido furan-2-carboxílico;
- 6-terc-butil-N-(3-{6-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-nicotinamida;
- 20 4-terc-butil-N-[3-(6-[4-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- éster tetrahidro-furan-3-ílico del ácido (3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-carbámico;
- (3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico;
- 25 N-{3-[6-(5-Amino-piridin-3-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(1H-indol-5-ilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}benzamida;
- (3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico;
- 30 4-terc-butil-N-(3-{6-[3-(2-hidroxi-acetilamino)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[3-(6-ciclopropilamino-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[3-(6-hidroxi-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[3-(2-etoxi-acetilamino)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- N-{3-[6-(3-Amino-4-metil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 35 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[3-(2-hidroxi-2-metil-propionilamino)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 40 (3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- N-{3-[6-(3-Amino-4-cloro-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;

- N-(3-{6-[3-Amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- N-(2-Metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-(2-metil-piperidin-1-il)-benzamida;
- 5 (3-{6-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(3-dimetilamino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 10 4-terc-butil-N-[3-(6-[4-[(2-hidroxi-etilamino)-metil]-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- éster fenílico del ácido (3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-carbámico;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-ciclopropilaminometil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 15 4-terc-butil-N-[3-(6-[4-[(carbamoilmetil-amino)-metil]-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 4-(4-Metoximetoxi-piperidin-1-il)-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 20 N-(3-{6-[3-(2-Amino-acetilamino)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- (3-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido azetidín-2-carboxílico;
- (5-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-2-metil-fenil)-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico;
- 25 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(1-metil-piperidin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(1H-indol-5-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 30 N-{3-[6-(3-Aminometil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(1-etil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-6-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 35 4-Furan-2-il-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-(2-Metoxi-1,1-dimetil-etil)-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 40 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- {3-[6-(3-amino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-amida del ácido 6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 45 ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-2-hidroxi-benzoico;

- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-3-nitro-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 5 4-Azetidin-1-il-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-3-metoxi-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-2-metoxi-benzoico;
- 10 (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carboxílico;
- 4-(1-Metoxi-1-metil-etil)-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 15 4-(2,2-Dimetil-propionil)-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[3-metoxi-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-2-metoxi-N-(3-metoxi-propil)-benzamida;
- 20 N-{3-[6-(3-Aciloilamino-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(1H-indol-1-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[3-(6-{4-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-etilaminometil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 25 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-dietilaminometil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[3-(6-{4-[(isopropil-metil-amino)-metil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(2-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 30 4-terc-butil-N-[2-metil-3-(4-metil-5-oxo-6-{4-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-etil]-fenilamino}-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-fenil]-benzamida;
- 5-Amino-2-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N-ciclopropil-benzamida;
- (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5-amino-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 35 2-Amino-N-{3-[6-(benzotiazol-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[3-(6-{2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-piridin-4-ilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 40 4-terc-butil-N-(3-{6-[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N-(2-hidroxi-etil)-2-metoxi-N-metil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[3-metoxi-4-(piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 45

- N-{3-[6-(3-Amino-4-morfolin-4-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- N-{3-[6-(4-Amino-2-piperidin-1-ilmetil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 5 ácido (4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-bencilamino)-acético;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-{[(ciclopropilmetil-amino)-metil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida};
- 10 N-{3-[6-(3-Amino-4-tiomorfolin-4-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-[4-(piperidin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- N-(3-{6-[3-Amino-4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 15 N-(3-{6-[3-Amino-4-(piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[3-(6-{4-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 20 4-terc-butil-N-[3-(6-{4-[2-(2-hidroxi-etilamino)-etil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-{2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-etil]-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{6-[4-(2-dietilamino-etil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 25 2-Amino-4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-benzamida;
- 4-[2-(2-Metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-N-(2-metil-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- 30 4-(3-Metoximetoxi-piperidin-1-il)-N-(2-metil-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-hidroximetil-3-metoxi-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(1H-indol-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 35 N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 2-Amino-4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[6-(4-morfolin-4-il-3-nitro-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 40 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(4-morfolin-4-il-3-nitro-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- N-{3-[6-(3-Amino-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 2-Amino-4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N-(2-dietilamino-etil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-{4-etil-6-[4-(fenil-carbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-benzamida;

- 4-terc-butil-N-(3-{4-etil-6-[4-(2-metil-fenil-carbamoil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(4-ciclopropilaminometil-3-metoxi-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-benzamida;
- 5 4-terc-butil-N-{3-[6-(3-{2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-etil}-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-benzamida;
- N-(3-{6-[3-Amino-4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 10 4-(1-Metil-ciclobutil)-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida
- N-{3-[6-(4-[[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil]-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[3-(6-{3-[2-(2-hidroxi-etilamino)-etil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 15 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[3-(6-{3-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-etil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[3-(6-{3-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 20 N-{3-[6-(3-{2-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-etil}-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{3-[6-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-benzamida;
- 25 N-(3-{6-[4-(4-Aminometil-4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- ácido 2-amino-4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-benzoico;
- {3-[6-(3-amino-4-morfolin-4-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-amida del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico;
- 30 {3-[6-(3-amino-4-morfolin-4-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- N-{3-[6-(3-Amino-4-morfolin-4-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-piperidin-1-il-benzamida;
- N-(2-Metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-4-metilsulfanil-benzamida;
- 35 N-{3-[6-(3-Amino-4-ciclopropilaminometil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida;
- (3-{6-[3-amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 40 N-(3-{6-[3-Amino-4-(tiomorfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 2-Amino-4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N-piridin-3-il-benzamida;
- N-(5-{6-[3-Amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 45 2-Amino-4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-benzamida;

- (2-metil-3-[4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido octahidro-isoquinolin-2-carboxílico;
- N-(3-[6-[3-Amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-6-terc-butil-nicotinamida;
- 5 N-(3-[6-(2-Amino-indan-5-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- N-(3-[6-[3-Amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- N-(3-[6-(3-Amino-4-metoxi-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 10 N-(3-[6-[3-Amino-4-(1-oxo-1 λ^4 -tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- N-(3-[6-[3-Amino-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- N-(3-[6-[3-Amino-4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 15 amida del ácido 1-(2-amino-4-[6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino]-fenil)-piperidin-4-carboxílico;
- N-(3-[6-(3-Amino-4-morfolin-4-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 20 N-(3-[6-[3-Amino-4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- N-(3-[6-[4-(4-Aminometil-4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- N-(3-[6-[4-(1,1-Dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-4-pentafluoroetil-benzamida;
- 25 {2-metil-3-[4-metil-6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- (3-[6-[3-amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-fenil)-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 30 N-(3-[6-(3-Amino-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- (3-[6-[3-amino-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- N-[3-(6-[3-Amino-4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-4-terc-butil-benzamida;
- 35 4-terc-butil-N-(3-[6-(3-metoxi-4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-benzamida;
- N-(3-[6-[3-Amino-4-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 40 N-(3-[6-[3-Amino-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- (3-[6-[3-amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- N-[3-(6-[3-Amino-4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-4-terc-butil-benzamida;
- 45 éster metílico del ácido 4-[6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino]-2-metil-benzoico;

- ácido 4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-2-metil-benzoico;
- (3-{6-[3-amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-fluoro-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(3-metil-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- 5 (2-metil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- [2-metil-3-(4-metil-5-oxo-6-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-metil]-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 10 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[4-metil-6-(4-[1,4]oxazepan-4-il-metil-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-benzamida;
- {3-[6-(4-hidroximetil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- [3-(6-[4-[(carbamoilmetil-amino)-metil]-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 15 (3-{6-[3-amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- (3-{6-[3-amino-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 20 1-(2-Amino-4-{6-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenil)-4-hidroxi-piridinio;
- N-[3-(6-{3-Amino-4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-metil-fenil]-4-terc-butil-benzamida;
- N-(3-{6-[3-Amino-4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
- 25 N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- (2-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico;
- 30 (3-{6-[3-amino-4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- N-(3-{6-[3-Amino-4-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- N-(3-{6-[3-Amino-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 35 N-(3-[6-(3-Amino-4-piperidin-1-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil)-4-terc-butil-benzamida;
- 4-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-N-(2-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-benzamida;
- 40 amida del ácido 1-[2-amino-4-(4-metil-6-[2-metil-3-[(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carbonil)-amino]-fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-benzoil]-piperidin-4-carboxílico;
- (3-{6-[3-amino-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- (3-{6-[3-amino-4-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 45 (3-{6-[3-amino-4-(3-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;

- N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butyl-benzamida;
- N-(3-{6-[3-Amino-4-(2-hidroxi-metil-morfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butyl-benzamida;
- 5 N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-hidroxi-metil-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butyl-benzamida;
- amida del ácido 1-[2-amino-4-(4-metil-6-{2-metil-3-[(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carbonil)-amino]-fenil}-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-fenil]-piperidin-4-carboxílico;
- 10 (3-{6-[3-amino-4-(2-hidroxi-metil-morfolin-4-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- [3-(6-{3-amino-4-[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil]-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil]-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 4-terc-butyl-N-(2-metil-3-[4-metil-6-[3-nitro-4-(piridin-3-iloxi)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-benzamida;
- 15 N-(3-{6-[3-Amino-4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butyl-benzamida;
- {2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(piridin-3-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 20 4-terc-butyl-N-{3-[6-(3-fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-metoxi-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butyl-benzamida;
- N-(3-{6-[3-Amino-4-(4-ciano-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butyl-benzamida;
- 25 amida del ácido 1-[2-amino-4-(4-metil-6-{2-metil-3-[(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carbonil)-amino]-fenil}-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-fenil]-piperidin-3-carboxílico;
- N-(3-{6-[3-Amino-4-(3-hidroxi-metil-piperidin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butyl-benzamida;
- 30 N-(3-{6-[3-Amino-4-(3-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-metil-fenil)-4-terc-butyl-benzamida; y
- {2-metil-3-[4-metil-5-oxo-6-(piridin-4-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico.
61. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable escogido de portadores, adyuvantes, y excipientes.
- 35 62. Una composición farmacéutica de la reivindicación 61, en la que la composición se formula en una forma escogida de fluidos inyectables, aerosoles, cremas, geles, comprimidos, pastillas, cápsulas, jarabes, disoluciones oftálmicas, y parches transdérmicos.
63. Una composición farmacéutica envasada, que comprende
- una composición farmacéutica de la reivindicación 61 ó 62; e
- 40 instrucciones para usar la composición para tratar un paciente que sufre una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Btk.
64. La composición farmacéutica envasada de la reivindicación 63, en la que la enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Btk es cáncer.
- 45 65. La composición farmacéutica envasada de la reivindicación 63, en la que la enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Btk se escoge de trastornos alérgicos, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, y reacciones inflamatorias agudas.
66. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60 para uso en el tratamiento de una enfermedad

sensible a la inhibición de la actividad de Btk, en el que el compuesto se administra al paciente en una cantidad eficaz.

67. Un compuesto para uso según la reivindicación 66, para el tratamiento del ser humano.
68. Un compuesto para uso según la reivindicación 66, para el tratamiento de gatos y perros.
- 5 69. Un compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 66 a 68, en el que la enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Btk es cáncer.
70. Un compuesto para uso según la reivindicación 69, en el que la enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Btk es linfoma de células B y leucemia.
- 10 71. Un compuesto para uso según las reivindicaciones 66 a 70, en el que una cantidad eficaz de dicho compuesto se administra por vía intravenosa, por vía intramuscular, o por vía parenteral.
72. Un compuesto para uso según las reivindicaciones 66 a 70, en el que una cantidad eficaz de dicho compuesto se administra por vía oral.
- 15 73. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60 para uso en el tratamiento de una enfermedad escogida de cáncer, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, reacciones inflamatorias agudas, y trastornos alérgicos, en el que el compuesto se administra al paciente en una cantidad eficaz.
74. Un compuesto para uso según la reivindicación 73, para el tratamiento del ser humano.
75. Un compuesto para uso según la reivindicación 73, para el tratamiento de gatos y perros.
76. Un compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 74 a 75, el que una cantidad eficaz de dicho compuesto se administra por vía intravenosa, por vía intramuscular, o por vía parenteral.
- 20 77. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60 para uso en el tratamiento de las reivindicaciones 74 a 75, en el que una cantidad eficaz de dicho compuesto se administra por vía oral.
78. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60 para uso en el incremento de la sensibilidad de células cancerosas a la quimioterapia con un agente quimioterapéutico, en el que la cantidad administrada de compuesto a un paciente sometido a quimioterapia es suficiente para incrementar la sensibilidad de células cancerosas al agente quimioterapéutico.
- 25 79. La composición farmacéutica envasada de la reivindicación 63 para uso en el aumento del cumplimiento terapéutico de un paciente que se está tratando para una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Btk, en la que las instrucciones incluyen adicionalmente información de contraindicaciones y de reacción adversa perteneciente a la composición farmacéutica envasada.
- 30 80. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60 para uso en la inhibición de la hidrólisis de ATP, en el que la inhibición de la hidrólisis de ATP comprende poner en contacto células que expresan Btk con una cantidad suficiente para disminuir de forma detectable el nivel de hidrólisis de ATP in vitro.
81. Un compuesto para uso según la reivindicación 80, en el que las células están presentes en un mamífero.
82. Un compuesto para uso según la reivindicación 81, en el que el mamífero es un ser humano.
- 35 83. Al menos una entidad química para uso según la reivindicación 81, en el que el mamífero se escoge de gatos y perros.
84. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60 para uso en la determinación de la presencia de Btk en una muestra, en el que la determinación de la presencia de Btk en una muestra comprende poner en contacto la muestra con el compuesto en condiciones que permitan la detección de la actividad de Btk, detectar un nivel de actividad de Btk en la muestra, y a partir de ello determinar la presencia o ausencia de Btk en la muestra.
- 40 85. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60 para uso en la inhibición de la actividad de células B, en el que la inhibición de la actividad de células B comprende poner en contacto células que expresan Btk con el compuesto, en una cantidad suficiente para disminuir de forma detectable la actividad de células B in vitro.