

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 947**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.10.2008 PCT/GB2008/003362**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2009 WO09044162**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2008 E 08806506 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2197874**

54 Título: **Compuestos de pirazin-2-il-piridin-2-il-amina y pirazin-2-il-pirimidin-4-il-amina y su uso**

30 Prioridad:

05.10.2007 US 977700 P
05.10.2007 GB 0719644

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

10.03.2017

73 Titular/es:

CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED
(100.0%)
Angel Building 407 St John Street London
EC1V 4AD, GB

72 Inventor/es:

COLLINS, IAN;
READER, JOHN, CHARLES;
MATTHEWS, THOMAS, PETER;
CHEUNG, KWAI MING;
PROISY, NICOLAS;
WILLIAMS, DAVID, HUGH;
KLAIR, SUKHBINDER, SINGH;
SCANLON, JANE, ELIZABETH;
PITON, NELLY;
ADDISON, GLYNN, JONATHAN y
CHERRY, MICHAEL

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 604 947 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirazin-2-il-piridin-2-il-amina y pirazin-2-il-pirimidin-4-il-amina y su uso

5 **Campo técnico**

La presente invención pertenece generalmente al campo de compuestos terapéuticos, y más específicamente a determinados compuestos de biarilamina (denominados en el presente documento compuestos de BAA), que, entre otras cosas, inhiben la función de cinasa de la cinasa de punto de control 1 (CHK1). La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y al uso de dichos compuestos y composiciones, tanto *in vitro* como *in vivo*, para inhibir la función de cinasa CHK1, y en el tratamiento de enfermedades y afecciones que están mediadas por CHK1, que se mejoran mediante la inhibición de la función de cinasa CHK1, etc., incluyendo afecciones proliferativas, tales como cáncer, etc., opcionalmente en combinación con otro agente, por ejemplo, (a) un inhibidor de ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente que dañe al ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

Antecedentes

Se citan varias patentes y publicaciones en el presente documento con el fin de describir más completamente y desvelar la invención y el estado de la técnica al que pertenece la invención.

A lo largo de esta memoria descriptiva, incluyendo las siguientes reivindicaciones, a menos que el contexto indique otra cosa, se entenderá que la palabra "comprenden" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende" implican la inclusión de un número entero o una etapa o un grupo de números enteros indicados o etapas, pero no la exclusión de ningún otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

Debe destacarse que, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas del singular "un", "una" y "el" o "la" incluyen referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un vehículo farmacéutico" incluye mezclas de dos o más tales vehículos, y similares.

Los intervalos se expresan normalmente como de "aproximadamente" un valor particular, y/o a "aproximadamente" otro valor particular. Cuando tal intervalo se expresa, otra realización incluye desde el un valor particular y/o el otro valor particular. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", debe entenderse que el valor particular forma otra realización.

La divulgación incluye información que puede ser útil para entender la presente invención. No se admite que cualquier información proporcionada en el presente documento es técnica anterior relevante para la presente invención reivindicada, o que cualquier publicación citada específica o implícitamente sea técnica anterior.

40 **Cinasa de punto de control 1 (CHK1)**

El progreso a lo largo del ciclo de división celular es un proceso estrechamente regulado y se controla en varias posiciones conocidas como puntos de control del ciclo celular (véase, por ejemplo, Weinert y Hartwell, 1989; Bartek y Lukas, 2003). Estos puntos de control se encuentran en todas las cuatro etapas del ciclo celular; G1, S (replicación de ADN), G2 y M (Mitosis) y aseguran que los sucesos clave que controlan la fidelidad de replicación de ADN y división celular se completen de manera correcta. Los puntos de control del ciclo celular se activan por varios estímulos, incluyendo daño en ADN y errores en ADN causados por una replicación defectuosa. Cuando esto sucede, se detendrá el ciclo celular, dando tiempo para que se repare el ADN o, si el daño es demasiado grave, para que se activen procesos celulares que conducen a la muerte celular controlada.

Todos los cánceres, por definición, tienen alguna forma aberrante de ciclo de división celular. Con frecuencia, las células cancerosas poseen uno o más puntos de control del ciclo celular defectuosos, o contiene defectos en una vía concreta de reparación de ADN. Estas células son por tanto a menudo más dependientes de los restantes puntos de control del ciclo celular y vías de reparación, en comparación con células no cancerosas (donde todos los puntos de control y vías de reparación de ADN están intactos). La respuesta de las células cancerosas al daño en el ADN es con frecuencia un determinante de si continúan proliferándose o activan procesos de muerte celular y mueren. Por ejemplo, las células tumorales que contienen una forma (o formas) mutante del supresor tumoral p53 son defectuosas en el punto de control de daño en ADN de G1. Por lo tanto, se espera que los inhibidores de los puntos de control de etapa G2 o S deterioren adicionalmente la capacidad de la célula tumoral para reparar el ADN dañado.

Muchos tratamientos para el cáncer causan daño en el ADN mediante la modificación física del ADN de la célula o interrumpiendo procesos celulares vitales que puedan afectar a la fidelidad de replicación de ADN y a la división celular, tal como el metabolismo del ADN, síntesis de ADN, transcripción de ADN y formación del huso de microtúbulos. Dichos tratamientos incluyen, por ejemplo, radioterapia, que causa la rotura de hebras de ADN, y varios agentes quimioterapéuticos que incluyen inhibidores de topoisomerasa, antimetabolitos, agentes alquilantes de ADN, y fármacos citotóxicos que contienen platino. Una limitación significativa de estos tratamientos genotóxicos

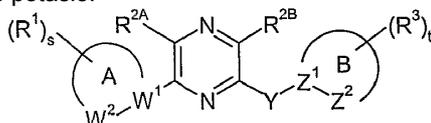
es la resistencia a fármacos. Uno de los mecanismos más importantes que conducen a esta resistencia se atribuye a la activación de puntos de control del ciclo celular, que dan tiempo al tumor para reparar ADN dañado. Suprimiendo un punto de control del ciclo celular concreto, o inhibiendo una forma concreta de reparación de ADN, por lo tanto, puede ser posible esquivar la resistencia de las células tumorales a los agentes genotóxicos y aumentar la muerte de células tumorales inducida por daño en el ADN, de este modo aumentando el índice terapéutico de estos tratamientos para el cáncer.

CHK1 es una serina/treonina cinasa involucrada en la regulación de las señales de punto de control del ciclo celular que se activa en respuesta a daño en el ADN y errores en el ADN causados por una replicación defectuosa (véase, por ejemplo, Bartek y Lukas, 2003). CHK1 transduce estas señales mediante la fosforilación de sustancias involucradas en varias actividades celulares, incluyendo la detención del ciclo celular y reparación del ADN. Dos sustratos clave de CHK1 son las fosfatasa Cdc25A y Cdc25C que desfosforilan a CDK1 causando su activación, que es necesaria para salir de G2 en mitosis (fase M) (véase, por ejemplo, Sánchez y col., 1997). La fosforilación de Cdc25C y la relacionada Cdc25A por CHK1 bloquea su capacidad para activar a CDK1, evitando de este modo que la célula salga de G2 en la fase M. El papel de CHK1 en el punto de control del ciclo celular de G2 inducido por daño en el ADN se ha demostrado en un número de estudios donde se ha inactivado la función de CHK1 (véase, por ejemplo, Liu y col., 2000; Zhao y col., 2002; Zachos y col., 2003).

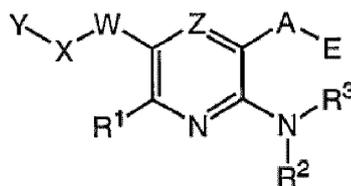
La dependencia del punto de control de G2 inducido por daño en el ADN de CHK1 proporciona un ejemplo de una estrategia terapéutica para el tratamiento del cáncer, que incluye la inhibición dirigida de CHK1. Tras el daño en el ADN, la proteína supresora tumoral p53 se establece y se activa para dar una detención de G1 dependiente de p53, que conduce a apoptosis o a reparación del ADN (Balaint y Vousden, 2001). Más de la mitad de los cánceres son funcionalmente defectuosos para p53, que los puede hacer resistentes a tratamientos genotóxicos para el cáncer, tales como radiación ionizante (RI) y determinadas formas de quimioterapia (véase, por ejemplo, Greenblatt y col., 1994; Carson y Lois, 1995). Estas células deficientes en p53 no pueden detenerse en el punto de control de G1 o sufrir apoptosis o reparar el ADN, y por consiguiente pueden ser más dependientes del punto de control de G2 de viabilidad y fidelidad de replicación. Por lo tanto, la supresión del punto de control de G2 mediante la inhibición de la función de cinasa CHK1 puede sensibilizar de manera selectiva a las células cancerosas deficientes en p53 a terapias genotóxicas para el cáncer, y esto se ha demostrado (véase, por ejemplo, Wang y col., 1996; Dixon y Norbur y, 2002).

Además, también se ha demostrado que CHK1 está involucrada en los puntos de control del ciclo celular de etapa S y en la reparación de ADN mediante recombinación homóloga. Por lo tanto, la inhibición de cinasa CHK1 en aquellos cánceres dependientes de estos procesos después del daño en el ADN, puede proporcionar estrategias terapéuticas adicionales para el tratamiento de cánceres usando inhibidores de CHK1 (véase, por ejemplo, Sorensen y col., 2005). Datos recientes usando siRNA selectivo para CHK1 apoyan la inhibición selectiva de CHK1 como un enfoque terapéutico relevante, y sugieren que la inhibición combinada con otras cinasas de punto de control determinadas no proporciona beneficios adicionales y pueden ser no productivos (véase, por ejemplo, Xiao y col., 2006). Se han descrito inhibidores selectivos de molécula pequeña de la función de cinasa de CHK1 a partir de varias clases de químicos (véase, por ejemplo, Tao y Lin, 2006).

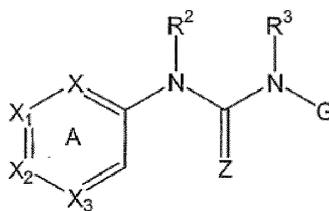
Wang y col., 2005, describen ciertos compuestos de pirazina de la siguiente fórmula que supuestamente son útiles como moduladores del canal iónico de potasio.



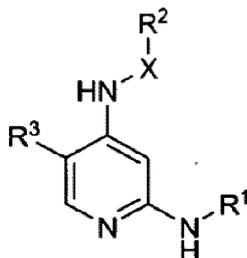
El documento WO 2003/093297 A2 (Exelixis, Inc., 13 de noviembre de 2003) describe ciertos moduladores de proteína cinasa de la siguiente fórmula y su uso en el tratamiento de, por ejemplo, cáncer.



El documento WO 2003/101444 A1 (Millenium Pharmaceuticals, Inc., 11 de diciembre de 2003) describe ciertos compuestos de diarilurea de la siguiente fórmula como inhibidores de CHK1 y su uso en el tratamiento de, por ejemplo, cáncer.

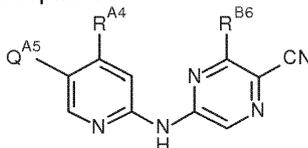


5 El documento WO 2008/115369 A2 (The Scripps Research Institute, 28 de septiembre de 2008) describe ciertos compuestos de la siguiente fórmula como inhibidores de cinasa de adhesión focal y su uso en el tratamiento de, por ejemplo, cáncer.



Sumario de la invención

10 Un primer aspecto de la invención es un compuesto seleccionado de compuestos de la siguiente fórmula, y sales y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables:



en la que:

15 - R^{A4} es independientemente -Q^{A4N} o -O-Q^{A4O}; y
- R^{B6} es -H o -Q^{B6};

y en la que:

20 -Q^{A4N} es independientemente -Q^{A4N1} o -Q^{A4N2};
-Q^{A4N1} es independientemente -NHR^{QN1} o -NR^{QN1,2};
-Q^{A4N2} es -NR^{QN2}R^{QN3};

cada -R^{QN1} es independientemente:

25 -R^{I1}, -R^{I4}, -R^{I6}, -R^{I7}, -R^{I8},
-L^L-R^{I4}, -L^L-R^{I6}, -L^L-R^{I7}, o -L^L-R^{I8},

en la que:

30 cada -R^{I1} es alquilo C₁₋₆ alifático saturado;
cada -R^{I4} es cicloalquilo C₃₋₆ saturado;
cada -R^{I6} es heterocicilo C₃₋₈ no aromático;
cada -R^{I7} es fenilo;
35 cada -R^{I8} es heteroarilo C₅₋₆;
cada -L^L es alquileo C₁₋₃ alifático saturado;

y en la que:

40 cada alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicilo C₃₋₈ no aromático, fenilo, heteroarilo C₅₋₆, y alquileo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R^{I9}, en la que cada -R^{I9} es independientemente:

45 -R^{L1},
-OH, -OR^{L1},
-NH₂, -NHR^{L1}, -NR^{L1,2}, -NR^{L2}R^{L3},
-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{L1}, -C(=O)NR^{L1,2}, o -C(=O)NR^{L2}R^{L3};

en la que:

cada $-R^{L^2R^{L^3}}$ es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-3} y $-CF_3$;

5 cada $-R^{L^1}$ es independientemente:

$-R^{Z^1}$, $-R^{Z^7}$, o $-L^{Z^1}-R^{Z^7}$;

en la que:

10

cada $-R^{Z^1}$ es alquilo C_{1-6} alifático saturado;

cada $-R^{Z^7}$ es fenilo;

cada $-L^{Z^1}$ es alquileno C_{1-3} alifático saturado;

15 y en la que:

cada alquilo C_{1-6} , fenilo, y alquileno C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes $-R^{Z^9}$, en la que cada $-R^{Z^9}$ es independientemente:

20

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,

$-R^{ZZ^1}$,

$-CF_3$, $-OCF_3$,

$-OH$, $-L^{ZZ^1}-OH$,

$-OR^{ZZ^1}$, $-L^{ZZ^1}-OR^{ZZ^1}$

25

$-NH_2$, $-NHR^{ZZ^1}$, $-NR^{ZZ^1}_2$, $-NR^{ZZ^2}R^{ZZ^3}$,

$-L^{ZZ^1}-NH_2$, $-L^{ZZ^1}-NHR^{ZZ^1}$, $-L^{ZZ^1}-NR^{ZZ^1}_2$, $-L^{ZZ^1}-NR^{ZZ^2}R^{ZZ^3}$,

$-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{ZZ^1}$,

$-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{ZZ^1}$, $-C(=O)NR^{ZZ^1}_2$, o $-C(=O)NR^{ZZ^2}R^{ZZ^3}$;

30 en la que:

cada $-R^{ZZ^1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, fenilo o bencilo;

cada $-L^{ZZ^1}$ es alquileno C_{1-5} alifático saturado; y

cada $-NR^{ZZ^2}R^{ZZ^3}$ es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-3} y $-CF_3$;

35

y en la que:

$-NR^{QN^2}R^{QN^3}$ es independientemente piperidino, piperazino o morfolino, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes $-R^{QN^R}$, en la que cada $-R^{QN^R}$ es independientemente:

40

$-R^{AA^1}$,

$-NH_2$, $-NHR^{AA^1}$, $-NR^{AA^1}_2$, $-NR^{AA^2}R^{AA^3}$,

$-L^{AA^1}-NH_2$, $-L^{AA^1}-NHR^{AA^1}$, $-L^{AA^1}-NR^{AA^1}_2$, o $-L^{AA^1}-NR^{AA^2}R^{AA^3}$;

45

en la que:

cada $-L^{AA^1}$ es alquileno C_{1-5} alifático saturado;

cada $-NR^{AA^2}R^{AA^3}$ es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-3} y $-CF_3$;

50

cada $-R^{AA^1}$ es independientemente $-R^{BB^1}$, $-R^{BB^7}$, o $-L^{BB^1}-R^{BB^7}$;

en la que:

55

cada $-R^{BB^1}$ es alquilo C_{1-6} alifático saturado;

cada $-R^{BB^7}$ es fenilo;

cada $-L^{BB^1}$ es alquileno C_{1-3} alifático saturado;

60

y en la que:

cada alquilo C_{1-6} , fenilo, y alquileno C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes $-R^{BB^9}$, en la que cada $-R^{BB^9}$ es independientemente:

65

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,

$-R^{CC^1}$,

$-CF_3$, $-OCF_3$,

- 5 -OH, -L^{CC}-OH,
 -OR^{CC1}, -L^{CC}-OR^{CC1},
 -NH₂, -NHR^{CC1}, -NR^{CC12}, -NR^{CC2}R^{CC3},
 -L^{CC}-NH₂, -L^{CC}-NHR^{CC1}, -L^{CC}-NR^{CC12}, -L^{CC}-NR^{CC2}R^{CC3},
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{CC1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{CC1}, -C(=O)NR^{CC12}, o -C(=O)NR^{CC2}R^{CC3};

en la que:

- 10 cada -R^{CC1} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada -L^{CC}- es alquileo C₁₋₅ alifático saturado; y
 cada -NR^{CC2}R^{CC3} es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃ y -CF₃;

15 y en la que:

-Q^{A40} es independientemente -R^{C1}, en la que -R^{C1} es independientemente:

- 20 -R^{D1}, -R^{D6}, -R^{D7}, -R^{D8},
 -L^D-R^{D6}, -L^D-R^{D7}, o -L^D-R^{D8};

en la que:

- 25 cada -R^{D1} es alquilo C₁₋₆ alifático saturado;
 cada -R^{D6} es heterociclilo C₃₋₈ no aromático;
 cada -R^{D7} es fenilo;
 cada -R^{D8} es heteroarilo C₅₋₆;
 cada -L^D- es alquileo C₁₋₃ alifático saturado;

30 y en la que:

cada alquilo C₁₋₆, heterociclilo C₃₋₈ no aromático, fenilo, heteroarilo C₅₋₆, y alquileo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R^{D9}, en la que cada -R^{D9} es independientemente:

- 35 -F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{E1},
 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^E-OH, -O-L^E-OH,
 -OR^{E1}, -L^E-OR^{E1}, -O-L^E-OR^{E1},
 40 -NH₂, -NHR^{E1}, -NR^{E12}, -NR^{E2}R^{E3},
 -L^E-NH₂, -L^E-NHR^{E1}, -L^E-NR^{E12}, -L^E-NR^{E2}R^{E3},
 -O-L^E-NH₂, -O-L^E-NHR^{E1}, -O-L^E-NR^{E12}, -O-L^E-NR^{E2}R^{E3},
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{E1},
 45 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{E1}, -C(=O)NR^{E12}, o -C(=O)NR^{E2}R^{E3};

en la que:

- 50 cada -R^{E1} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada -L^E- es alquileo C₁₋₅ alifático saturado; y
 cada -NR^{E2}R^{E3} es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃ y -CF₃;

y en la que:

55 -Q^{A5} es independientemente:

- 60 -F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{J1},
 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^J-OH, -O-L^J-OH,
 -OR^{J1}, -L^J-OR^{J1}, -O-L^J-OR^{J1},
 -CN,
 -NH₂, -NHR^{J1}, -NR^{J12}, -NR^{J2}R^{J3},
 -L^J-NH₂, -L^J-NHR^{J1}, -L^J-NR^{J12}, -L^J-NR^{J2}R^{J3},
 65 -O-L^J-NH₂, -O-L^J-NHR^{J1}, -O-L^J-NR^{J12}, -O-L^J-NR^{J2}R^{J3},
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{J1},

-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{J1}, -C(=O)NR^{J1}₂, -C(=O)NR^{J2}R^{J3},
 -NHC(=O)R^{J1}, -NR^{J1}C(=O)R^{J1},
 -NHS(=O)₂R^{J1}, -NR^{J1}S(=O)₂R^{J1}, o
 -C(=O)R^{J1};

5

en la que:

cada -L^J- es alquileo C₁₋₅ alifático saturado;
 cada -NR^{J2}R^{J3} es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está opcionalmente
 sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃ y -CF₃;
 cada -R^{J1} es independientemente:

10

-R^{K1}, -R^{K2}, -R^{K3}, -R^{K4}, -R^{K5}, -R^{K6}, -R^{K7}, -R^{K8},
 -L^K-R^{K4}, -L^K-R^{K5}, -L^K-R^{K6}, -L^K-R^{K7}, o -L^K-R^{K8};

15

en la que:

cada -R^{K1} es alquilo C₁₋₆ alifático saturado;
 cada -R^{K2} es alqueno C₂₋₆ alifático;
 cada -R^{K3} es alquino C₂₋₆ alifático;
 cada -R^{K4} es cicloalquilo C₃₋₆ saturado;
 cada -R^{K5} es cicloalqueno C₃₋₆;
 cada -R^{K6} es heterociclilo C₃₋₈ no aromático;
 cada -R^{K7} es fenilo;
 cada -R^{K8} es heteroarilo C₅₋₆;
 cada -L^K- es alquileo C₁₋₃ alifático saturado;

20

25

y en la que:

cada alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₃₋₆, heterociclilo C₃₋₈ no aromático,
 fenilo, heteroarilo C₅₋₆, y alquileo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R^{K9}, en la que
 cada -R^{K9} es independientemente:

30

35

-F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{M1},
 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^M-OH,
 -OR^{M1}, -L^M-OR^{M1}, -O-L^M-OR^{M1},
 -NH₂, -NHR^{M1}, -NR^{M1}₂, -NR^{M2}R^{M3},
 -L^M-NH₂, -L^M-NHR^{M1}, -L^M-NR^{M1}₂, -L^M-NR^{M2}R^{M3},
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{M1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{M1}, -C(=O)NR^{M1}₂, o -C(=O)NR^{M2}R^{M3};

40

en la que:

cada -R^{M1} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada -L^M- es alquileo C₁₋₅ alifático saturado; y
 cada -NR^{M2}R^{M3} es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está opcionalmente
 sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃ y -CF₃;

45

50

y en la que:

-Q^{B6} es independientemente:

-R^{W1},
 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^W-OH, -O-L^W-OH,
 -OR^{W1}, -L^W-OR^{W1}, -O-L^W-OR^{W1},
 -CN,
 -NH₂, -NHR^{W1}, -NR^{W1}₂, -NR^{W2}R^{W3},
 -L^W-NH₂, -L^W-NHR^{W1}, -L^W-NR^{W1}₂, -L^W-NR^{W2}R^{W3},
 -O-L^W-NH₂, -O-L^W-NHR^{W1}, -O-L^W-NR^{W1}₂, o -O-L^W-NR^{W2}R^{W3};

55

60

en la que:

cada -L^W- es alquileo C₁₋₅ alifático saturado;

65

cada $-NR^{W2}R^{W3}$ es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃ y $-CF_3$;

cada $-R^{W1}$ es independientemente:

- 5 $-R^{X1}, -R^{X4}, R^{X6}, -R^{X7}, R^{X8},$
 $-L^X-R^{X4}, -L^X-R^{X6}, -L^X-R^{X7},$ o $-L^X-R^{X8};$

en la que:

- 10 cada $-R^{X1}$ es alquilo C₁₋₆ alifático saturado;
 cada $-R^{X4}$ es cicloalquilo C₃₋₆ saturado;
 cada $-R^{X6}$ es heterociclilo C₃₋₈ no aromático;
 cada $-R^{X7}$ es carboarilo C₆₋₁₀;
 cada $-R^{X8}$ es heteroarilo C₅₋₁₀;
 15 cada $-L^X-$ es alquilenos C₁₋₃ alifático saturado;

y en la que:

- 20 cada alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₃₋₈ no aromático, carboarilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, y alquilenos C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes $-R^{X9}$, en la que cada $-R^{X9}$ es independientemente:

- 25 $-F, -Cl, -Br, -I,$
 $-R^{Y1},$
 $-CF_3, -OCF_3,$
 $-OH, -LY-OH,$
 $-OR^{Y1}, -LY-OR^{Y1},$
 $-NH_2, -NHR^{Y1}, -NR^{Y1}R^{Y2}, -NR^{Y2}R^{Y3},$
 $-LY-NH_2, -LY-NHR^{Y1}, -LY-NR^{Y1}R^{Y2}, -LY-NR^{Y2}R^{Y3},$
 30 $-C(=O)OH, -C(=O)OR^{Y1},$
 $-C(=O)NH_2, -C(=O)NHR^{Y1}, -C(=O)NR^{Y1}R^{Y2},$ o $-C(=O)NR^{Y2}R^{Y3};$

en la que:

- 35 cada $-R^{Y1}$ es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada $-LY-$ es alquilenos C₁₋₅ alifático saturado; y
 cada $-NR^{Y2}R^{Y3}$ es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃ y $-CF_3$.

- 40 En una realización, $-R^{A4}$ es $-Q^{A4N}$.

En una realización, $-R^{A4}$ es $-O-Q^{A4O}$.

En una realización, $-R^{B6}$ es $-H$.

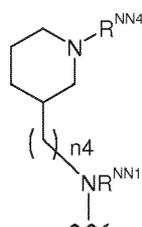
- 45 En una realización, $-R^{B6}$ es $-Q^{B6}$.

En una realización, en la que $-Q^{A4N}$, si está presente, es $-Q^{A4N1}$.

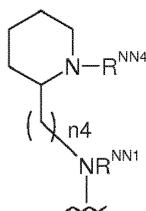
- 50 En una realización, $-Q^{A4N1}$ es independientemente $-NHR^{QN1}$ o $-NR^{QN1}R^2$.

En una realización, cada $-R^{QN1}$ es $-R^{I1}$; y cada $-R^{I1}$ es alquilo C₁₋₅ alifático saturado.

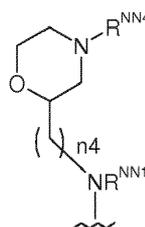
En una realización, $-Q^{A4N1}$ se selecciona independientemente entre grupos de las siguientes fórmulas:



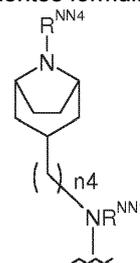
(A4N1-H)



(A4N1-I)



(A4N1-J)



(A4N1-K)

55

en las que:

n4 es independientemente 1 o 2

R^{NN1} es independientemente -H o alquilo C₁₋₄ alifático saturado; y

5 R^{NN4} es independientemente -H, alquilo C₁₋₄ alifático saturado, fenilo o bencilo.

En una realización, en la que -Q^{A4N1} es un grupo de fórmula (A4N1-J).

En una realización, n4 es 1; -R^{NN1} es -H o -Me; y -R^{NN4} es -H o -Me.

10

En una realización, -Q^{A5} es independientemente:

-F, -Cl, -Br, -I,

-R^{J1},

15

-NH₂, -NHR^{J1}, -NR^{J1}₂, -NR^{J2}R^{J3},

-C(=O)OH, -C(=O)OR^{J1}

-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{J1}, -C(=O)NR^{J1}₂, -C(=O)NR^{J2}R^{J3},

-NHC(=O)R^{J1}, -NR^{J1}C(=O)R^{J1},

20

-NHS(=O)₂R^{J1}, o -NR^{J1}S(=O)₂R^{J1}.

En una realización, -Q^{A5} es independientemente: -F, -Cl, -Br, -I, o -R^{J1}.

En una realización, -Q^{A5} es -R^{J1}.

25 En una realización, cada -R^{J1}, si está presente, es independientemente:

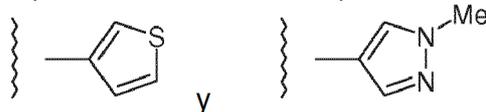
-R^{K1}, -R^{K4}, -R^{K6}, -R^{K7}, -R^{K8},

-L^K-R^{K4}, -L^K-R^{K6}, -L^K-R^{K7}, o -L^K-R^{K8}.

30 En una realización, cada -R^{J1}, si está presente, es -R^{K8}.

En una realización, en la que cada -R^{K8}, si está presente, es independientemente tienilo o pirazolilo, y está opcionalmente sustituido.

35 En una realización, cada -R^{K8}, si está presente, se selecciona independientemente entre:



En una realización, cada -R^{W1}, si está presente, es -R^{X1}; y cada -R^{X1}, si está presente, es alquilo C₁₋₃ alifático saturado.

40

En una realización, el compuesto se selecciona entre los siguientes compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos:

45 (Y-001), (Y-002), (Y-003), (Y-004), (Y-005), (Y-006), (Y-007), (Y-008), (Y-009), (Y-010), (Y-011), (Y-012), (Y-013), (Y-014), (Y-015), (Y-016), (Y-017), (Y-018), (Y-019), (Y-020), (Y-021), (Y-022), (Y-023), (Y-024), (Y-025), (Y-026), (Y-027), (Y-028), (Y-029), (Y-030), (Y-031), (Y-032), (Y-033), (Y-034), (Y-035), (Y-038), (Y-039), (Y-041), (Y-042), (Y-043), (Y-044), (Y-045), (Y-046), (Y-047), (Y-048), (Y-049), (Y-050), (Y-051), (Y-052), (Y-053), (Y-054), (Y-055), (Y-056), (Y-057), (Y-058), (Y-059), (Y-060), (Y-061), (Y-062), (Y-063), (Y-064), (Y-065), (Y-068), (Y-069), (Y-070), (Y-071), (Y-072), (Y-073), (Y-075), (Y-076), (Y-077), (Y-078), (Y-079), (Y-081), (Y-082), (Y-084), (Y-085), (Y-086), (Y-087), (Y-088), (Y-089), (Y-090), (Y-091), (Y-092), (Y-093), (Y-094), (Y-096), (Y-097), (Y-099), (Y-100), (Y-101), (Y-102), (Y-103), (Y-104), (Y-107), (Y-108), (Y-109), (Y-110), (Y-111), (Y-112), (Y-113), (Y-114), (Y-115), (Y-116), (Y-117), (Y-118), (Y-119), (Y-120), (Y-121), (Y-122), (Y-123), (Y-124), (Y-125), (Y-126), (Y-127), (Y-128), (Y-129), (Y-133), (Y-135), (Y-137), (Y-138), (Y-139), (Y-140), (Y-141), (Y-142), (Y-143), (Y-144), (Y-145), (Y-146), (Y-147), (Y-148), (Y-149), (Y-150), (Y-151), (Y-152), (Y-153), (Y-154), (Y-155), (Y-156), (Y-157), (Y-158) y (Y-159).

50

55

Un segundo aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

60 Un tercer aspecto de la invención es un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Un cuarto aspecto de la invención es un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, para su uso en el tratamiento de:

- 5 una enfermedad o afección que está mediada por CHK1; o
 una enfermedad o afección que mejora mediante la inhibición de la función de cinasa CHK1; o
 una afección proliferativa; o
 cáncer; o
 cáncer de p53; o
 10 cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, melanoma o glioma.

En una realización, el tratamiento comprende adicionalmente el tratamiento con uno o más agentes diferentes seleccionados entre: (a) un inhibidor de la ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente dañino para el ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a los microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

- 15 Un quinto aspecto de la invención es el uso de un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de:

- 20 una enfermedad o afección que está mediada por CHK1; o
 una enfermedad o afección que mejora mediante la inhibición de la función de cinasa CHK1; o
 una afección proliferativa; o
 cáncer; o
 cáncer de p53; o
 cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, melanoma o glioma.

- 25 En una realización, el tratamiento comprende adicionalmente el tratamiento con uno o más agentes diferentes seleccionados entre: (a) un inhibidor de la ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente dañino para el ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a los microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

Descripción detallada

- 30 Se describen en el presente documento ciertos compuestos de biarilamina (denominados en el presente documento como compuestos de BAA), como se describe en el presente documento.

- 35 También se describe en el presente documento una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de BAA, como se describe en el presente documento, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 40 También se describe en el presente documento un método para preparar una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende la etapa de mezclar un compuesto de BAA, como se describe en el presente documento, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 45 También se describe en el presente documento un método para inhibir la función cinasa CHK1 en una célula, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de BAA, como se describe en el presente documento.

- En una realización, el método comprende adicionalmente poner en contacto la célula con uno o más agentes diferentes seleccionados entre: (a) un inhibidor de la ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente dañino para el ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a los microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

- 50 También se describe en el presente documento un método para regular (por ejemplo, inhibir) la proliferación celular (por ejemplo, la proliferación de una célula), inhibir la progresión del ciclo celular, promover la apoptosis, o una combinación de uno o más de estos, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de BAA, como se describe en el presente documento.

- 55 En una realización, el método comprende adicionalmente poner en contacto la célula con uno o más agentes diferentes seleccionados entre: (a) un inhibidor de la ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente dañino para el ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a los microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

- 60 También se describe en el presente documento un método de tratamiento que comprende administrar a un sujeto que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de BAA, como se describe en el presente documento, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica.

- 65 En una realización, el método comprende adicionalmente administrar al sujeto uno o más agentes seleccionados entre: (a) un inhibidor de la ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente dañino para el ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a los microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

También se describe en el presente documento un compuesto de BAA como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

5 En una realización, el método de tratamiento comprende el tratamiento tanto con (i) un compuesto de BAA como (ii) uno o más agentes diferentes seleccionados entre: (a) un inhibidor de la ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente dañino para el ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a los microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

10 También se describe en el presente documento el uso de un compuesto de BAA, como se describe en el presente documento, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento.

15 En una realización, el tratamiento comprende un tratamiento tanto con (i) un medicamento que comprende un compuesto de BAA como (ii) uno o más agentes diferentes seleccionados entre: (a) un inhibidor de la ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente dañino para el ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a los microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

En una realización, el tratamiento es un tratamiento de una enfermedad o afección que está mediada por CHK1.

20 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una enfermedad o afección que mejora por la inhibición de la función de cinasa CHK1.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una afección proliferativa.

25 En una realización, el tratamiento es el tratamiento del cáncer.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de: cáncer negativo para p53.

30 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de: cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, melanoma o glioma.

35 También se describe en el presente documento un kit que comprende (a) un compuesto de BAA, como se describe en el presente documento, preferiblemente proporcionado como una composición farmacéutica y en un recipiente adecuado y/o con un envase adecuado; y (b) instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones escritas sobre cómo administrar el compuesto.

40 En una realización, el kit comprende adicionalmente uno o más agentes diferentes seleccionados entre: (a) un inhibidor de la ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente dañino para el ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; y (d) un agente dirigido a los microtúbulos.

45 También se describe en el presente documento un compuesto BAA que puede obtenerse mediante un método de síntesis como se describe en el presente documento, o un método que comprende un método de síntesis como se describe en el presente documento.

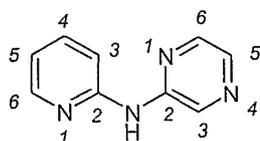
50 También se describe en el presente documento un compuesto BAA obtenido mediante un método de síntesis como se describe en el presente documento, o un método que comprende un método de síntesis como se describe en el presente documento.

55 También se describen en el presente documento intermedios novedosos, como se describe en el presente documento, que son adecuados para su uso en los métodos de síntesis descritos en el presente documento.

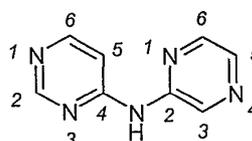
También se describe en el presente documento el uso de dichos intermedios novedosos, como se describe en el presente documento, en los métodos de síntesis descritos en el presente documento.

Compuestos

Se describen en el presente documento ciertas biarilaminas (por comodidad, denominadas colectivamente en el presente documento como "compuestos de biarilamina" o "compuestos de BAA") que son pirazin-2-il-piridin-2-il-aminas o pirazin-2-il-pirimidin-4-il-aminas.



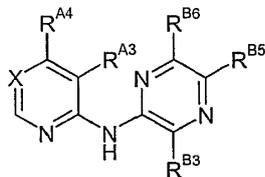
Pirazin-2-il-piridin-2-il-amina



Pirazin-2-il-pirimidin-4-il-amina

60

Se describen en el presente documento compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y formas químicamente protegidas de los mismos:



en la que:

5

- X= es independientemente -CR^{A5}= o -N=;
- R^{A5} es independientemente -H o -Q^{A5};
- R^{A3} es independientemente -H o -Q^{A3};
- R^{A4} es independientemente -NH₂, -Q^{A4N}, -OH, -O-Q^{A4O}, -SH, o -S-Q^{A4S};
- 10 -R^{B3} es independientemente -H o -Q^{B3};
- R^{B5} es independientemente -H o -Q^{B5}; y
- R^{B6} es independientemente -H o -Q^{B6}.

El grupo -X=

15

En una realización, -X= es independientemente -CR^{A5}=.

El grupo -R^{A5}

20

En una realización, -R^{A5}, si está presente, es independientemente -Q^{A5}.

El grupo -R^{A3}

25

En una realización, -R^{A3} es independientemente -H.

El grupo -R^{A4}

En una realización, -R^{A4} es independientemente -Q^{A4N}.

30

En una realización, -R^{A4} es independientemente -O-Q^{A4O}.

El grupo -R^{B3}

35

En una realización, -R^{B3} es independientemente -H.

El grupo -R^{B5}

En una realización, -R^{B5} es independientemente -Q^{B5}.

40

El grupo -R^{B6}

En una realización, -R^{B6} es independientemente -H o -Q^{B6}.

En una realización, -R^{B6} es independientemente -H.

45

En una realización, -R^{B6} es independientemente -Q^{B6}.

El grupo -Q^{A4N}

50

En una realización, -Q^{A4N}, si está presente, es independientemente -Q^{A4N1} o -Q^{A4N2}.

En una realización, -Q^{A4N}, si está presente, es independientemente -Q^{A4N1}.

En una realización, -Q^{A4N}, si está presente, es independientemente -Q^{A4N2}.

55

El grupo -Q^{A4N1}

En una realización, -Q^{A4N1}, si está presente, es independientemente -NHR^{QN1} o -NR^{QN1}₂.

60

En una realización, -Q^{A4N1}, si está presente, es independientemente -NHR^{QN1}.

En una realización, $-Q^{A4N1}$, si está presente, es independientemente $-NR^{QN1}_2$.

En una realización, cada $-R^{QN1}$, si está presente, es independientemente:

- 5 $-R^{11}$, $-R^{12}$, $-R^{13}$, $-R^{14}$, $-R^{15}$, $-R^{16}$, $-R^{17}$, $-R^{18}$,
 $-L^1-R^{14}$, $-L^1-R^{15}$, $-L^1-R^{16}$, $-L^1-R^{17}$, o $-L^1-R^{18}$;

en la que:

- 10 cada $-R^{11}$ es independientemente alquilo C_{1-6} alifático saturado;
 cada $-R^{12}$ es independientemente alqueno C_{2-6} alifático;
 cada $-R^{13}$ es independientemente alquino C_{2-6} alifático;
 cada $-R^{14}$ es independientemente cicloalquilo C_{3-6} saturado;
 cada $-R^{15}$ es independientemente cicloalqueno C_{3-6} ;
 15 cada $-R^{16}$ es independientemente heterociclilo C_{3-8} no aromático;
 cada $-R^{17}$ es independientemente carboarilo C_{6-10} ;
 cada $-R^{18}$ es independientemente heteroarilo C_{5-10} ;
 cada $-L^1$ es independientemente alqueno C_{1-3} alifático saturado;

- 20 y en la que:

cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalqueno C_{3-6} , heterociclilo C_{3-8} no aromático, carboarilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , y alqueno C_{1-3} está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes $-R^{19}$, en la que cada $-R^{19}$ es independientemente:

- 25 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,
 $-R^{L1}$,
 $-CF_3$, $-OCF_3$,
 $-OH$, $-L^1-OH$, $-O-L^1-OH$,
 30 $-OR^{L1}$, $-L^1-OR^{L1}$, $-O-L^1-OR^{L1}$,
 $-SH$, $-SR^{L1}$,
 $-CN$,
 $-NO_2$,
 $-NH_2$, $-NHR^{L1}$, $-NR^{L1}_2$, $-NR^{L2}R^{L3}$,
 35 $-L^1-NH_2$, $-L^1-NHR^{L1}$, $-L^1-NR^{L1}_2$, $-L^1-NR^{L2}R^{L3}$,
 $-O-L^1-NH_2$, $-O-L^1-NHR^{L1}$, $-O-L^1-NR^{L1}_2$, $-O-L^1-NR^{L2}R^{L3}$,
 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{L1}$,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{L1}$, $-C(=O)NR^{L1}_2$, $-C(=O)NR^{L2}R^{L3}$,
 $-NHC(=O)R^{L1}$, $-NR^{L1}C(=O)R^{L1}$,
 40 $-NHC(=O)OR^{L1}$, $-NR^{L1}C(=O)OR^{L1}$,
 $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR^{L1}$, $-OC(=O)NR^{L1}_2$, $-OC(=O)NR^{L2}R^{L3}$,
 $-C(=O)R^{L1}$,
 $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR^{L1}$,
 $-NHC(=O)NR^{L1}_2$, $-NHC(=O)NR^{L1}R^{L3}$,
 45 $-NR^{L1}C(=O)NH_2$, $-NR^{L1}C(=O)NHR^{L1}$,
 $-NR^{L1}C(=O)NR^{L1}_2$, $-NR^{L1}C(=O)NR^{L2}R^{L3}$,
 $-NHS(=O)_2R^{L1}$, $-NR^{L1}S(=O)_2R^{L1}$,
 $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{L1}$, $-S(=O)_2NR^{L1}_2$, $-S(=O)_2NR^{L2}R^{L3}$,
 $-S(=O)R^{L1}$, $-S(=O)_2R^{L1}$, $-OS(=O)_2R^{L1}$, o $-S(=O)_2OR^{L1}$;

- 50 en la que:

cada $-L^1$ es independientemente alqueno C_{1-5} alifático saturado;
 en cada grupo $-NR^{L2}R^{L3}$, R^{L2} y R^{L3} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2 heteroátomos en el anillo, en la que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es N, y el otro de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es independientemente N u O;
 cada $-R^{L1}$ es independientemente:

- 60 $-R^{Z1}$, $-R^{Z4}$, $-R^{Z6}$, $-R^{Z7}$, $-R^{Z8}$,
 $-L^1-R^{Z4}$, $-L^1-R^{Z6}$, $-L^1-R^{Z7}$, o $-L^1-R^{Z8}$;

en la que:

- 65 cada $-R^{Z1}$ es independientemente alquilo C_{1-6} alifático saturado;
 cada $-R^{Z4}$ es independientemente cicloalquilo C_{3-6} saturado;

cada -R^{Z6} es independientemente heterociclilo C₃₋₈ no aromático;
 cada -R^{Z7} es independientemente carboarilo C₆₋₁₀;
 cada -R^{Z8} es independientemente heteroarilo C₅₋₁₀;
 cada -L^{Z-} es independientemente alquileno C₁₋₃ alifático saturado;

5

y en la que:

cada alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₃₋₈ no aromático, carboarilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, y alquileno C₁₋₃ está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R^{Z9}, en la que cada -R^{Z9} es independientemente:

10

-F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{ZZ1},
 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^{ZZ}-OH,
 -OR^{ZZ1}, -L^{ZZ}-OR^{ZZ1},
 -SH, -SR^{ZZ1},
 -CN,
 -NO₂,
 -NH₂, -NHR^{ZZ1}, -NR^{ZZ1,2}, -NR^{ZZ2}R^{ZZ3},
 -L^{ZZ}-NH₂, -L^{ZZ}-NHR^{ZZ1}, -L^{ZZ}-NR^{ZZ1,2}, -L^{ZZ}-NR^{ZZ2}R^{ZZ3},
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{ZZ1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{ZZ1}, -C(=O)NR^{ZZ1,2}, o -C(=O)NR^{ZZ2}R^{ZZ3};

15

20

25 en la que:

cada -R^{ZZ1} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada -L^{ZZ-} es independientemente alquileno C₁₋₅ alifático saturado; y

30

en cada grupo -NR^{ZZ2}R^{ZZ3}, R^{ZZ2} y R^{ZZ3}, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2 heteroátomos en el anillo, en la que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es N, y el otro de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es independientemente N u O.

35

En una realización, cada -R^{QN1}, si está presente, es independientemente:

-R^{I1}, -R^{I4}, -R^{I6}, -R^{I7}, -R^{I8},
 -L^L-R^{I4}, -L^L-R^{I6}, -L^L-R^{I7}, o -L^L-R^{I8}.

40

En una realización, cada -R^{QN1}, si está presente, es independientemente:

-R^{I1}, -R^{I4}, -R^{I6}, -R^{I8},
 -L^L-R^{I4}, -L^L-R^{I6}, o -L^L-R^{I8}.

45

En una realización, cada -R^{QN1}, si está presente, es independientemente -R^{I1}, -R^{I6}, o -L^L-R^{I6}.

En una realización, cada -R^{QN1}, si está presente, es independientemente -R^{I1}.

En una realización, cada -R^{QN1}, si está presente, es independientemente -R^{I6}.

50

En una realización, cada -R^{QN1}, si está presente, es independientemente -L^L-R^{I6}.

En una realización, cada -R^{QN1}, si está presente, es independientemente -R^{I7} o -L^L-R^{I7}.

55

En una realización, cada -R^{QN1}, si está presente, es independientemente -R^{I8} o -L^L-R^{I8}.

En una realización, cada -R^{I1}, si está presente, es independientemente un alquilo C₁₋₅ alifático saturado.

En una realización, cada -L^L-, si está presente, es independientemente -CH₂- o -CH₂CH₂-.

60

En una realización, cada -L^L-, si está presente, es independientemente -CH₂-.

En una realización, cada -R^{I4}-, si está presente, es independientemente ciclohexilo, y está opcionalmente sustituido.

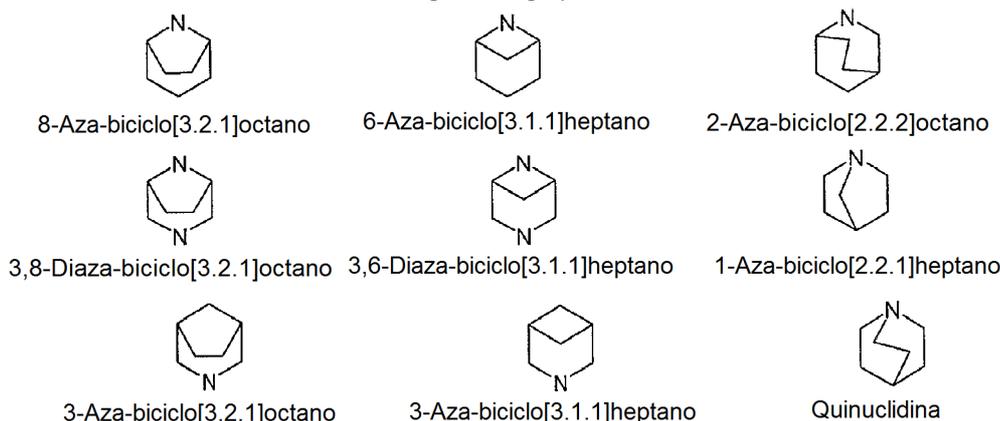
65

En una realización, cada -R^{I6}-, si está presente, es un grupo heterociclilo C₃₋₈ que es un anillo monocíclico no aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros o un anillo bicíclico no aromático de 7 u 8 miembros, teniendo dicho anillo

exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2 heteroátomos en el anillo, en la que cada uno de dichos heteroátomos en el anillo es independientemente N, O o S; y está opcionalmente sustituido.

5 En una realización, cada $-R^{16}$, si está presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, diazepino, oxetano, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, dioxano, 3-aza-biciclo[3.2.1]octano, 8-aza-biciclo[3.2.1]octano, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano, 3-aza-biciclo[3.1.1]heptano, 6-aza-biciclo[3.1.1]heptano, 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptano, 2-azabicyclo[2.2.2]octano, 1-azabicyclo[2.2.1]heptano, quinuclidino, o 9-azabicyclo[3,3,1]nonano; y está opcionalmente sustituido.

10 Por comodidad, se ilustran las estructuras de los siguientes grupos:



15 En una realización, cada $-R^{16}$, si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, o 8-aza-biciclo[3.2.1]octano, y está opcionalmente sustituido.

20 En una realización, cada $-R^{16}$, si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, o 8-aza-biciclo[3.2.1]octano; y está opcionalmente sustituido.

En una realización, cada $-R^{16}$, si está presente, es independientemente piperidino o 8-aza-biciclo[3.2.1]octano; y está opcionalmente sustituido.

25 En una realización, cada $-R^{16}$, si está presente, es independientemente piperidino; y está opcionalmente sustituido.

En una realización, cada $-R^{16}$, si está presente, es independientemente 8-aza-biciclo[3.2.1]octano; y está opcionalmente sustituido.

30 En una realización, cada $-R^{17}$, si está presente, es independientemente fenilo, y está opcionalmente sustituido.

En una realización, cada $-R^{18}$, si está presente, es independientemente heteroarilo C_{5-6} , y está opcionalmente sustituido.

35 En una realización, cada $-R^{18}$, si está presente, es independientemente furano, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidino, o piridazino, y está opcionalmente sustituido.

En una realización, cada $-R^{18}$, si está presente, es independientemente piridilo, y está opcionalmente sustituido.

40 En una realización, cada $-R^{19}$, si está presente, es independientemente:

- F, -Cl, -Br, -I,
- $-R^{L1}$,
- 45 -CF₃, -OCF₃,
- OH, $-L^L-OH$,
- $-OR^{L1}$, $-L^L-OR^{L1}$,
- CN,
- NH₂, $-NHR^{L1}$, $-NR^{L1}R^{L2}$, $-NR^{L2}R^{L3}$,
- 50 $-L^L-NH_2$, $-L^L-NHR^{L1}$, $-L^L-NR^{L1}R^{L2}$, $-L^L-NR^{L2}R^{L3}$,
- $-O-L^L-NH_2$, $-O-L^L-NHR^{L1}$, $-O-L^L-NR^{L1}R^{L2}$, $-O-L^L-NR^{L2}R^{L3}$,
- C(=O)OH, -C(=O)OR^{L1},
- C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{L1}, -C(=O)NR^{L1}R^{L2}, -C(=O)NR^{L2}R^{L3},

- 5
- NHC(=O)R^{L1}, -NR^{L1}C(=O)R^{L1},
 - NHC(=O)OR^{L1}, -NR^{L1}C(=O)OR^{L1},
 - OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{L1}, -OC(=O)NR^{L1,2}, -OC(=O)NR^{L2,3},
 - C(=O)R^{L1},
 - S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{L1}, -S(=O)₂NR^{L1,2}, -S(=O)₂NR^{L2,3},
 - S(=O)R^{L1}, -S(=O)₂R^{L1}, o -S(=O)₂OR^{L1}.

En una realización, cada -R¹⁹, si está presente, es independientemente:

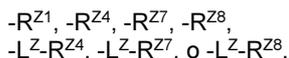
- 10
- R^{L1},
 - OH, -OR^{L1},
 - NH₂, -NHR^{L1}, -NR^{L1,2}, -NR^{L2,3},
 - C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{L1}, -C(=O)NR^{L1,2}, o -C(=O)NR^{L2,3}.

- 15 En una realización, cada -L^L, si está presente, es independientemente alquileo C₁₋₃ alifático saturado.

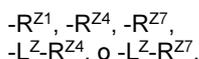
En una realización, cada -NR^{L2,3}, si está presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, o diazepino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃ y -CF₃.

- 20 En una realización, cada -NR^{L2,3}, si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, o morfolino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃ y -CF₃.

- 25 En una realización, cada -R^{L1}, si está presente, es independientemente:



- 30 En una realización, cada -R^{L1}, si está presente, es independientemente:



- 35 En una realización, cada -R^{L1}, si está presente, es independientemente -R^{Z1}, -R^{Z7}, o -L^Z-R^{Z7}.

En una realización, cada -R^{L1}, si está presente, es independientemente -R^{Z1}.

En una realización, cada -L^Z, si está presente, es independientemente -CH₂-.

- 40 En una realización, cada -R^{Z1}, si está presente, es independientemente un alquilo C₁₋₃ alifático saturado.

- 45 En una realización, cada -R^{Z6}, si está presente, es un grupo heterociclilo C₃₋₈ que es un anillo monocíclico no aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros o un anillo bicíclico no aromático de 7 u 8 miembros, teniendo dicho anillo exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2 heteroátomos en el anillo, en la que cada uno de dichos heteroátomos en el anillo es independientemente N, O o S; y está opcionalmente sustituido.

- 50 En una realización, cada -R^{Z6}, si está presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, diazepino, tetrahydrofuranoilo, tetrahidropiranoilo, dioxanilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]octanilo, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octanilo, 6-aza-biciclo[3.1.1]heptanilo, o 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanilo; y está opcionalmente sustituido.

- 55 En una realización, cada -R^{Z6}, si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tetrahydrofuranoilo, o tetrahidropiranoilo; y está opcionalmente sustituido.

En una realización, cada -R^{Z7}, si está presente, es independientemente fenilo, y está opcionalmente sustituido.

- 60 En una realización, cada -R^{Z8}, si está presente, es independientemente heteroarilo C₅₋₆, y está opcionalmente sustituido.

En una realización, cada -R^{Z8}, si está presente, es independientemente furanoilo, tienilo, pirroloilo, imidazolio, pirazolio, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidino, o piridazino, y está opcionalmente sustituido.

- 65 En una realización, cada -R^{Z9}, si está presente, es independientemente:

-F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Z1},
 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^{ZZ}-OH,
 5 -OR^{ZZ1}, -L^{ZZ}-OR^{ZZ1},
 -NH₂, -NHR^{ZZ1}, -NR^{ZZ1,2}, -NR^{ZZ2}R^{ZZ3},
 -L^{ZZ}-NH₂, -L^{ZZ}-NHR^{ZZ1}, -L^{ZZ}-NR^{ZZ1,2}, -L^{ZZ}-NR^{ZZ2}R^{ZZ3},
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{ZZ1},
 10 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{ZZ1}, -C(=O)NR^{ZZ1,2}, o -C(=O)NR^{ZZ2}R^{ZZ3}.

En una realización, cada -L^{ZZ}, si está presente, es independientemente alquileo C₁₋₃ alifático saturado.

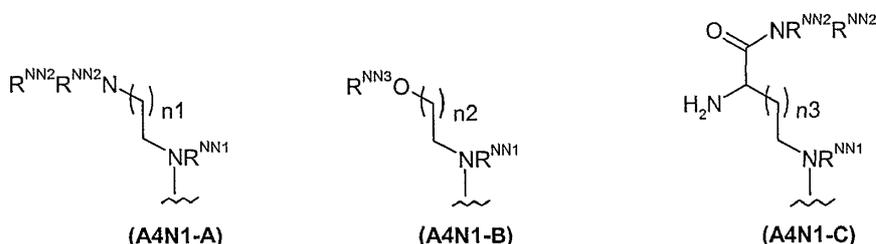
En una realización, cada -R^{ZZ1}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄.

- 15 En una realización, cada -NR^{ZZ2}R^{ZZ3}, si está presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, o diazepino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃ y -CF₃.

20 En una realización, cada -NR^{ZZ2}R^{ZZ3}, si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, o morfolino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃ y -CF₃.

25 En una realización, cada -R^{Z9}, si está presente, es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -Me, -Et, -CF₃, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -OMe, -OEt, -CH₂OMe, -CH₂CH₂OMe, -OCF₃, -SMe, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHMe, -CH₂NMe₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHMe, -CH₂CH₂NMe₂, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHMe, -C(=O)NMe₂, -C(=O)NHPH, -C(=O)N(Me)Ph, -C(=O)NHCH₂Ph, -C(=O)N(Me)CH₂Ph, -CH₂-Ph, o -Ph.

30 En una realización, -Q^{A4N1}, si está presente, se selecciona independientemente entre grupos de las siguientes fórmulas, en las que n1 es independientemente 1, 2, 3 o 4; n2 es independientemente 1, 2, 3 o 4; y n3 es independientemente 1 o 2:

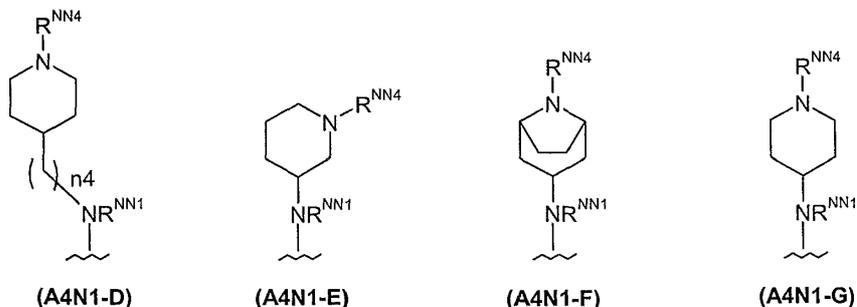


35 En una realización, -Q^{A4N1}, si está presente, es independientemente un grupo de fórmula (A4N1-A).

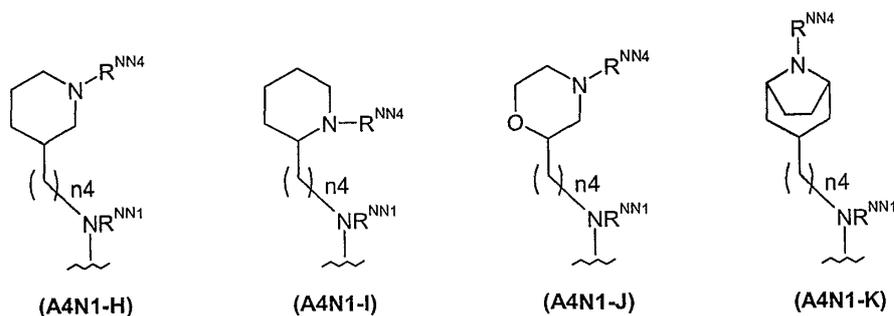
En una realización, -O^{A4N1}, si está presente, es independientemente un grupo de fórmula (A4N1-B).

En una realización, -O^{A4N1}, si está presente, es independientemente un grupo de fórmula (A4N1-C).

40 En una realización, -Q^{A4N1}, si está presente, se selecciona independientemente entre grupos de las siguientes fórmulas, en las que n4 es independientemente 1 o 2:



45 En una realización, -Q^{A4N1}, si está presente, se selecciona independientemente entre grupos de las siguientes fórmulas, en las que n4 es independientemente 1 o 2:



- En una realización, $-Q^{A4N1}$, si está presente, es independientemente un grupo de fórmula (A4N1-D).
 En una realización, $-Q^{A4N1}$, si está presente, es independientemente un grupo de fórmula (A4N1-E).
 5 En una realización, $-Q^{A4N1}$, si está presente, es independientemente un grupo de fórmula (A4N1-F).
 En una realización, $-Q^{A4N1}$, si está presente, es independientemente un grupo de fórmula (A4N1-G).
 En una realización, $-Q^{A4N1}$, si está presente, es independientemente un grupo de fórmula (A4N1-H).
 En una realización, $-Q^{A4N1}$, si está presente, es independientemente un grupo de fórmula (A4N1-I).
 En una realización, $-Q^{A4N1}$, si está presente, es independientemente un grupo de fórmula (A4N1-J).
 10 En una realización, $-Q^{A4N1}$, si está presente, es independientemente un grupo de fórmula (A4N1-K).

En una realización, $n4$ es independientemente 1.

- En una realización, $-R^{NN1}$ es independientemente -H o alquilo C_{1-4} alifático saturado.
 15 En una realización, $-R^{NN1}$ es independientemente -H o -Me.
 En una realización, $-R^{NN1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado.
 En una realización, $-R^{NN1}$ es independientemente -Me.
 En una realización, $-R^{NN1}$ es independientemente -H.
 20 En una realización, cada $-R^{NN2}$ es independientemente -H, alquilo C_{1-4} alifático saturado, fenilo o bencilo; o, el grupo $-NR^{NN2}R^{NN2}$ es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, o diazepino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-3} y $-CF_3$.
 25 En una realización, cada $-R^{NN2}$ es independientemente -H, alquilo C_{1-4} alifático saturado, fenilo o bencilo; o, el grupo $-NR^{NN2}R^{NN2}$ es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-3} y $-CF_3$.
 En una realización, cada $-R^{NN2}$ es independientemente -H, alquilo C_{1-4} alifático saturado, fenilo o bencilo.
 30 En una realización, cada $-R^{NN2}$ es independientemente -H o alquilo C_{1-4} alifático saturado.

En una realización, cada $-R^{NN2}$ es independientemente -H o -Me.
 En una realización, cada $-R^{NN2}$ es independientemente -H.

- 35 En una realización, $-R^{NN3}$, si está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-4} alifático saturado.
 En una realización, $-R^{NN3}$, si está presente, es independientemente -H o -Me.
 En una realización, $-R^{NN3}$, si está presente, es independientemente -H.
 En una realización, $-R^{NN4}$, si está presente, es independientemente -H, alquilo C_{1-4} alifático saturado, fenilo o bencilo.
 40 En una realización, $-R^{NN4}$, si está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-4} alifático saturado.
 En una realización, $-R^{NN4}$, si está presente, es independientemente -H o -Me.
 En una realización, $-R^{NN4}$, si está presente, es independientemente -H.
 En una realización, $-R^{NN4}$, si está presente, es independientemente -Me.
 45 En una realización, $-Q^{A4N1}$, si está presente, se selecciona independientemente entre los sustituyentes ilustrados en el título "Algunas realizaciones preferidas".

El grupo $-Q^{A4N2}$

- 50 En una realización, $-Q^{A4N2}$, si está presente, es independientemente $-NR^{QN2}R^{QN3}$.
 En una realización, en el grupo $-NR^{QN2}R^{QN3}$, si está presente, R^{QN2} y R^{QN3} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2 heteroátomos en el anillo, en el que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es N, y el otro de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es independientemente N u O.
 55

En una realización, $-NR^{QN2}R^{QN3}$, si está presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, o diazepino, y está opcionalmente sustituido.

5 En una realización, $-NR^{QN2}R^{QN3}$, si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, o morfolino, y está opcionalmente sustituido.

En una realización, $-NR^{QN2}R^{QN3}$, si está presente, es independientemente piperidino, piperazino, o morfolino, y está opcionalmente sustituido.

10 En una realización, $-NR^{QN2}R^{QN3}$ está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes $-R^{QNR}$, en la que cada $-R^{QNR}$ es independientemente:

- 15 -F,
 $-R^{AA1}$,
 $-CF_3$,
 $-OH$, $-L^{AA}-OH$, $-O-L^{AA}-OH$,
 $-OR^{AA1}$, $-L^{AA}-OR^{AA1}$, $-O-L^{AA}-OR^{AA1}$,
 $-SH$, $-SR^{AA1}$,
 $-CN$,
 $-NH_2$, $-NHR^{AA1}$, $-NR^{AA1}_2$, $-NR^{AA2}R^{AA3}$,
 $-L^{AA}-NH_2$, $-L^{AA}-NHR^{AA1}$, $-L^{AA}-NR^{AA1}_2$, $-L^{AA}-NR^{AA2}R^{AA3}$,
 $-O-L^{AA}-NH_2$, $-O-L^{AA}-NHR^{AA1}$, $-O-L^{AA}-NR^{AA1}_2$, $-O-L^{AA}-NR^{AA2}R^{AA3}$,
 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{AA1}$,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{AA1}$, $-C(=O)NR^{AA1}_2$, $-C(=O)NR^{AA2}R^{AA3}$,
25 $-NHC(=O)R^{AA1}$, $-NR^{AA1}C(=O)R^{AA1}$,
 $-NHC(=O)OR^{AA1}$, $-NR^{AA1}C(=O)OR^{AA1}$,
 $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR^{AA1}$, $-OC(=O)NR^{AA1}_2$, $-OC(=O)NR^{AA2}R^{AA3}$,
 $-C(=O)R^{AA1}$,
 $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR^{AA1}$,
30 $-NHC(=O)NR^{AA1}_2$, $-NHC(=O)NR^{AA2}R^{AA3}$,
 $-NR^{AA1}C(=O)NH_2$, $-NR^{AA1}C(=O)NHR^{AA1}$,
 $-NR^{AA1}C(=O)NR^{AA1}_2$, $-NR^{AA1}C(=O)NR^{AA2}R^{AA3}$,
 $-NHS(=O)_2R^{AA1}$, $-NR^{AA1}S(=O)_2R^{AA1}$,
 $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{AA1}$, $-S(=O)_2NR^{AA1}_2$, $-S(=O)_2NR^{AA2}R^{AA3}$,
35 $-S(=O)R^{AA1}$, $-S(=O)_2R^{AA1}$, $-OS(=O)_2R^{AA1}$, o $-S(=O)_2OR^{AA1}$;

en la que:

- 40 cada $-L^{AA}$ - es independientemente alquileo C_{1-5} alifático saturado;
en cada grupo $-NR^{AA2}R^{AA3}$, R^{AA2} y R^{AA3} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2 heteroátomos en el anillo, en la que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es N, y el otro de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es independientemente N u O;
cada $-R^{AA1}$ es independientemente:

- 45 $-R^{BB1}$, $-R^{BB4}$, $-R^{BB6}$, $-R^{BB7}$, $-R^{BB8}$,
 $-L^{BB}-R^{BB4}$, $-L^{BB}-R^{BB6}$, $-L^{BB}-R^{BB7}$, o $-L^{BB}-R^{BB8}$;

en la que:

- 50 cada $-R^{BB1}$ es independientemente alquilo C_{1-6} alifático saturado;
cada $-R^{BB4}$ es independientemente cicloalquilo C_{3-6} saturado;
cada $-R^{BB6}$ es independientemente heterociclilo C_{3-8} no aromático;
cada $-R^{BB7}$ es independientemente carboarilo C_{6-10} ;
55 cada $-R^{BB8}$ es independientemente heteroarilo C_{5-10} ;
cada $-L^{BB}$ - es independientemente alquileo C_{1-3} alifático saturado;

y en la que:

- 60 cada alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo C_{3-8} no aromático, carboarilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , y alquileo C_{1-3} está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes $-R^{BB9}$, en la que cada $-R^{BB9}$ es independientemente:

- 65 -F, -Cl, -Br, -I,
 $-R^{CC1}$,
 $-CF_3$, $-OCF_3$,

-OH, -L^{CC}-OH,
 -OR^{CC1}, -L^{CC}-OR^{CC1},
 -SH, -SR^{CC1},
 -CN,
 -NO₂,
 -NH₂, -NHR^{CC1}, -NR^{CC1,2}, -NR^{CC2R^{CC3}},
 -L^{CC}-NH₂, -L^{CC}-NHR^{CC1}, -L^{CC}-NR^{CC1,2}, -L^{CC}-NR^{CC2R^{CC3}},
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{CC1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{CC1}, -C(=O)NR^{CC1,2}, o -C(=O)NR^{CC2R^{CC3}},

en la que:

cada -R^{CC1} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada -L^{CC}- es independientemente alquileo C₁₋₅ alifático saturado; y
 en cada grupo -NR^{CC2R^{CC3}}, R^{CC2} y R^{CC3}, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2 heteroátomos en el anillo, en la que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es N, y el otro de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es independientemente N u O.

En una realización, cada -R^{QNR}, si está presente, es independientemente:

-F,
 -R^{AA1},
 -CF₃,
 -OH, -L^{AA}-OH, -O-L^{AA}-OH,
 -OR^{AA1}, -L^{AA}-OR^{AA1}, -O-L^{AA}-OR^{AA1},
 -CN,
 -NH₂, -NHR^{AA1}, -NR^{AA1,2}, -NR^{AA2R^{AA3}},
 -L^{AA}-NH₂, -L^{AA}-NHR^{AA1}, -L^{AA}-NR^{AA1,2}, -L^{AA}-NR^{AA2R^{AA3}},
 -O-L^{AA}-NH₂, -O-L^{AA}-NHR^{AA1}, -O-L^{AA}-NR^{AA1,2}, -O-L^{AA}-NR^{AA2R^{AA3}},
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{AA1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{AA1}, -C(=O)NR^{AA1,2}, -C(=O)NR^{AA2R^{AA3}},
 -NHC(=O)R^{AA1}, -NR^{AA1}C(=O)R^{AA1},
 -NHS(=O)₂R^{AA1}, -NR^{AA1}S(=O)₂R^{AA1},
 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{AA1}, -S(=O)₂NR^{AA1,2}, -S(=O)₂NR^{AA2R^{AA3}},
 -S(=O)R^{AA1}, o -S(=O)₂R^{AA1}.

En una realización, cada -R^{QNR}, si está presente, es independientemente:

-R^{AA1},
 -NH₂, -NHR^{AA1}, -NR^{AA1,2}, -NR^{AA2R^{AA3}},
 -L^{AA}-NH₂, -L^{AA}-NHR^{AA1}, -L^{AA}-NR^{AA1,2}, o -L^{AA}-NR^{AA2R^{AA3}}.

En una realización, cada -R^{QNR}, si está presente, es independientemente -R^{AA1}, -NH₂, o -L^{AA}-NH₂.

En una realización, cada -R^{QNR}, si está presente, es independientemente -NH₂ o -L^{AA}-NH₂.

En una realización, cada -L^{AA}-, si está presente, es independientemente alquileo C₁₋₃ alifático saturado.

En una realización, cada -L^{AA}-, si está presente, es independientemente -CH₂- o -CH₂CH₂-.

En una realización, cada -L^{AA}-, si está presente, es independientemente -CH₂-.

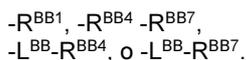
En una realización, cada -NR^{AA2R^{AA3}}, si está presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, o diazepino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃ y -CF₃.

En una realización, cada -NR^{AA2R^{AA3}}, si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, o morfolino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃ y -CF₃.

En una realización, cada -R^{AA1}, si está presente, es independientemente:

-R^{BB1}, -R^{BB4}, -R^{BB7}, -R^{BB8},
 -L^{BB}-R^{BB4}, -L^{BB}-R^{BB7}, o -L^{BB}-R^{BB8}.

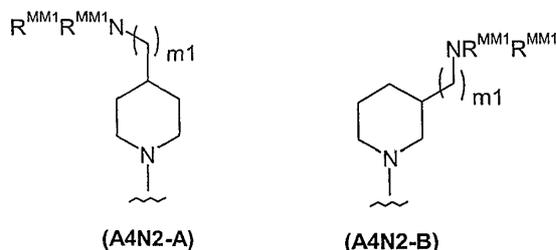
En una realización, cada -R^{AA1}, si está presente, es independientemente:



- 5 En una realización, cada $-R^{AA1}$, si está presente, es independientemente $-R^{BB1}, -R^{BB7}, \text{ o } -L^{BB}-R^{BB7}.$
- En una realización, cada $-R^{AA1}$, si está presente, es independientemente $-R^{BB1}.$
- En una realización, cada $-R^{AA1}$, si está presente, es independientemente $-L^{BB}-R^{BB7}.$
- 10 En una realización, cada $-L^{BB-}$, si está presente, es independientemente $-CH_2-$.
- En una realización, cada $-R^{BB1}$, si está presente, es independientemente un alquilo C_{1-3} alifático saturado.
- 15 En una realización, cada $-R^{BB6}$, si está presente, es un grupo heterociclilo C_{3-8} que es un anillo monocíclico no aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros, teniendo dicho anillo exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2 heteroátomos en el anillo, en la que cada uno de dichos heteroátomos en el anillo es independientemente N, O o S; y está opcionalmente sustituido.
- 20 En una realización, cada $-R^{BB6}$, si está presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, diazepino, tetrahidrofuranoilo, tetrahidropiranoilo, dioxanoilo, y está opcionalmente sustituido.
- 25 En una realización, cada $-R^{BB6}$, si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tetrahidrofuranoilo, o tetrahidropiranoilo, y está opcionalmente sustituido.
- 30 En una realización, cada $-R^{BB7}$, si está presente, es independientemente fenilo, y está opcionalmente sustituido.
- En una realización, cada $-R^{BB8}$, si está presente, es independientemente heteroarilo C_{5-6} , y está opcionalmente sustituido.
- 35 En una realización, cada $-R^{BB8}$, si está presente, es independientemente furanoilo, tienilo, pirroloilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinoilo, o piridazinoilo, y está opcionalmente sustituido.
- 40 En una realización, cada $-R^{BB9}$, si está presente, es independientemente:
- $-F, -Cl, -Br, -I,$
 $-R^{CC1},$
 $-CF_3, -OCF_3,$
 $-OH, -L^{CC}-OH,$
 $-OR^{CC1}, -L^{CC}-OR^{CC1},$
 $-NH_2, -NHR^{CC1}, -NR^{CC2}, -NR^{CC2}R^{CC3},$
 $-L^{CC}-NH_2, -L^{CC}-NHR^{CC1}, -L^{CC}-NR^{CC2}, -L^{CC}-NR^{CC2}R^{CC3},$
 $-C(=O)OH, -C(=O)OR^{CC1},$
 $-C(=O)NH_2, -C(=O)NHR^{CC1}, -C(=O)NR^{CC2}, \text{ o } -C(=O)NR^{CC2}R^{CC3}.$
- 45 En una realización, cada $-R^{BB9}$, si está presente, es independientemente:
- $-R^{CC1},$
 $-NH_2, -NHR^{CC1}, -NR^{CC2}, \text{ o } -NR^{CC2}R^{CC3}.$
- 50 En una realización, cada $-L^{CC}$, si está presente, es independientemente alquileo C_{1-3} alifático saturado.
- 55 En una realización, cada $-R^{CC1}$, si está presente, es independientemente alquilo $C_{1-4}.$
- En una realización, cada $-R^{CC1}$, si está presente, es independientemente fenilo.
- 60 En una realización, cada $-NR^{CC2}R^{CC3}$, si está presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, o diazepino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-3} y $-CF_3.$
- 65 En una realización, cada $-NR^{CC2}R^{CC3}$, si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, o morfolino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-3} y $-CF_3.$
- En una realización, cada $-R^{BB9}$, si está presente, es independientemente $-F, -Cl, -Br, -I, -Me, -Et, -CF_3, -OH, -CH_2OH,$

-CH₂CH₂OH, -OMe, -OEt, -CH₂OMe, -CH₂CH₂OMe, -OCF₃, -SMe, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -O-CH₂CH₂-NH₂, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHMe, -C(=O)NMe₂, -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NMe₂, -SO₂Me, -CH₂-Ph, o -Ph.

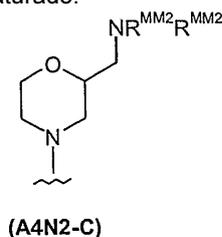
- 5 En una realización, -Q^{A4N2}, si está presente, se selecciona independientemente entre grupos de las siguientes fórmulas, en las que m1 es independientemente 1 o 2, y cada -R^{MM1} es independientemente -H o alquilo C₁₋₄ alifático saturado:



- 10 En una realización, -Q^{A4N2}, si está presente, es independientemente un grupo de fórmula (A4N2-A).
En una realización, -Q^{A412}, si está presente, es independientemente un grupo de fórmula (A4N2-B).

En una realización, cada -R^{MM1} es independientemente -H o -Me.
En una realización, cada -R^{MM1} es independientemente -H.

- 15 En una realización, -Q^{A4N2}, si está presente, es independientemente el siguiente grupo, en el que cada -R^{MM2} es independientemente -H o alquilo C₁₋₄ alifático saturado:



- 20 En una realización, cada -R^{MM2} es independientemente -H o -Me.
En una realización, cada -R^{MM2} es independientemente -H.

En una realización, -Q^{A4N2}, si está presente, se selecciona independientemente entre los sustituyentes ilustrados en el título "Algunas realizaciones preferidas".

25 El grupo -Q^{A40}

En una realización, -Q^{A40}, si está presente, es independientemente -R^{C1}, en la que -R^{C1} es independientemente:

- 30 -R^{D1}, -R^{D2}, -R^{D3}, -R^{D4}, -R^{D5}, -R^{D6}, -R^{D7}, -R^{D8},
-L^D-R^{D4}, -L^D-R^{D5}, -L^D-R^{D6}, -L^D-R^{D7}, o -L^D-R^{D8};

en la que:

- 35 cada -R^{D1} es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado;
cada -R^{D2} es independientemente alqueno C₂₋₆ alifático;
cada -R^{D3} es independientemente alquino C₂₋₆ alifático;
cada -R^{D4} es independientemente cicloalquilo C₃₋₆ saturado;
cada -R^{D5} es independientemente cicloalqueno C₃₋₆;
40 cada -R^{D6} es independientemente heterociclilo C₃₋₈ no aromático;
cada -R^{D7} es independientemente carboarilo C₆₋₁₀;
cada -R^{D8} es independientemente heteroarilo C₅₋₁₀;
cada -L^D- es independientemente alqueno C₁₋₃ alifático saturado;

45 y en la que:

cada alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₃₋₆, heterociclilo C₃₋₈ no aromático, carboarilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, y alqueno C₁₋₃ está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R^{D9}, en la que cada -R^{D9} es independientemente:

50

- 5
10
- F, -Cl, -Br, -I,
 - R^{E1},
 - CF₃, -OCF₃,
 - OH, -L^E-OH, -O-L^E-OH,
 - OR^{E1}, -L^E-OR^{E1}, -O-L^E-OR^{E1},
 - SH, -SR^{E1},
 - CN,
 - NO₂,
 - NH₂, -NHR^{E1}, -NR^{E1}₂, -NR^{E2}R^{E3},
 - L^E-NH₂, -L^E-NHR^{E1}, -L^E-NR^{E1}₂, -L^E-NR^{E2}R^{E3},
 - O-L^E-NH₂, -O-L^E-NHR^{E1}, -O-L^E-NR^{E1}₂, -O-L^E-NR^{E2}R^{E3},
 - C(=O)OH, -C(=O)OR^{E1},
 - C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{E1}, -C(=O)NR^{E1}₂, -C(=O)NR^{E2}R^{E3};

15 en la que:

- 20
- cada -R^{E1} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, fenilo o bencilo;
 - cada -L^E- es independientemente alquileno C₁₋₅ alifático saturado; y
 - en cada grupo -NR^{E2}R^{E3}, R^{E2} y R^{E3}, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2 heteroátomos en el anillo, en la que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es N, y el otro de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es independientemente N u O.

25 En una realización, -R^{C1}, si está presente, es independientemente:

- 30
- R^{D1}, -R^{D4}, -R^{D6}, -R^{D7}, -R^{D8},
 - L^D-R^{D4}, -L^D-R^{D6}, -L^D-R^{D7}, o -L^D-R^{D8}.

35 En una realización, R^{C1}, si está presente, es independientemente:

- 40
- R^{D1}, -R^{D6}, -R^{D7}, -R^{D8},
 - L^D-R^{D6}, -L^D-R^{D7}, o -L^D-R^{D8}.

45 En una realización, -R^{C1}, si está presente, es independientemente -R^{D6} o -L^D-R^{D6}.

50 En una realización, -R^{C1}, si está presente, es independientemente -R^{D6}.

55 En una realización, -R^{C1}, si está presente, es independientemente -L^D-R^{D6}.

60 En una realización, cada -L^D-, si está presente, es independientemente -CH₂- o -CH₂CH₂-.

65 En una realización, cada -L^D-, si está presente, es independientemente -CH₂-.

En una realización, cada -R^{D1}, si está presente, es independientemente un alquilo C₁₋₃ alifático saturado.

- 45
- En una realización, cada -R^{D6}, si está presente, es un grupo heterociclilo C₃₋₈ que es un anillo monocíclico no aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros o un anillo bicíclico no aromático de 7 u 8 miembros, teniendo dicho anillo exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2 heteroátomos en el anillo, en la que cada uno de dichos heteroátomos en el anillo es independientemente N, O o S; y está opcionalmente sustituido.

- 50
- En una realización, cada -R^{D6}, si está presente, es independientemente azetidínico, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azepinilo, diazepinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, 3-aza-biciclo[3.2.1]octanilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]octanilo, 3,8-díaza-biciclo[3.2.1]octanilo, 3-aza-biciclo[3.1.1]heptanilo, 6-aza-biciclo[3.1.1]heptanilo, 3,6-díaza-biciclo[3.1.1]heptanilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octanilo, 1-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, quinuclidinilo, o 9-azabicyclo[3,3,1]nonanilo, y está opcionalmente sustituido.

- 55
- En una realización, cada -R^{D6}, si está presente, es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, o tetrahidropiranilo, y está opcionalmente sustituido.

En una realización, cada -R^{D7}, si está presente, es independientemente fenilo, y está opcionalmente sustituido.

- 60
- En una realización, cada -R^{D8}, si está presente, es independientemente heteroarilo C₅₋₆, y está opcionalmente sustituido.

- 65
- En una realización, cada -R^{D8}, si está presente, es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, o piridazinilo, y está opcionalmente sustituido.

En una realización, cada $-R^{D8}$, si está presente, es independientemente imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, y está opcionalmente sustituido.

5 En una realización, cada $-R^{D8}$, si está presente, es independientemente heteroarilo C_{9-10} , y está opcionalmente sustituido.

En una realización, cada $-R^{D9}$, si está presente, es independientemente:

- 10 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,
 $-R^{E1}$,
 $-CF_3$, $-OCF_3$,
 $-OH$, $-L^E-OH$, $-O-L^E-OH$,
 $-OR^{E1}$, $-L^E-OR^{E1}$, $-O-L^E-OR^{E1}$,
15 $-NH_2$, $-NHR^{E1}$, $-NR^{E1}_2$, $-NR^{E2}R^{E3}$,
 $-L^E-NH_2$, $-L^E-NHR^{E1}$, $-L^E-NR^{E1}_2$, $-L^E-NR^{E2}R^{E3}$,
 $-O-L^E-NH_2$, $-O-L^E-NHR^{E1}$, $-O-L^E-NR^{E1}_2$, $-O-L^E-NR^{E2}R^{E3}$,
 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{E1}$,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{E1}$, $-C(=O)NR^{E1}_2$, o $-C(=O)NR^{E2}R^{E3}$;

20 En una realización, cada $-L^E$, si está presente, es independientemente alquileo C_{1-3} alifático saturado.

En una realización, cada $-R^{E1}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} .

25 En una realización, cada $-NR^{E2}R^{E3}$, si está presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azeplino, o diazepino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-3} y $-CF_3$.

30 En una realización, cada $-NR^{E2}R^{E3}$, si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, o morfolino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-3} y $-CF_3$.

35 En una realización, cada $-R^{D9}$, si está presente, es independientemente $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-Me$, $-Et$, $-CF_3$, $-OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-O-CH_2CH_2OH$, $-OMe$, $-OEt$, $-CH_2CH_2OMe$, $-O-CH_2CH_2OMe$, $-OCF_3$, $-SMe$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHMe$, $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH_2$ -(morfolino), $-O-CH_2CH_2$ -(morfolino), $-O-CH_2CH_2-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OMe$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHMe$, $-C(=O)NMe_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $-SO_2NMe_2$, $-SO_2Me$, $-CH_2-Ph$, o $-Ph$.

40 En una realización, cada $-Q^{A40}$, si está presente, se selecciona independientemente entre los sustituyentes ilustrados en el título "Algunas realizaciones preferidas".

El grupo $-Q^{A4S}$

En una realización, $-Q^{A4S}$, si está presente, es independientemente $-R^{F1}$, en la que $-R^{F1}$ es independientemente:

- 45 $-R^{G1}$, $-R^{G2}$, $-R^{G3}$, $-R^{G4}$, $-R^{G5}$, $-R^{G6}$, $-R^{G7}$, $-R^{G8}$,
 $-L^G-R^{G4}$, $-L^G-R^{G5}$, $-L^G-R^{G6}$, $-L^G-R^{G7}$, o $-L^G-R^{G8}$;

en la que:

- 50 cada $-R^{G1}$ es independientemente alquilo C_{1-6} alifático saturado;
cada $-R^{G2}$ es independientemente alqueno C_{2-6} alifático;
cada $-R^{G3}$ es independientemente alquino C_{2-6} alifático;
cada $-R^{G4}$ es independientemente cicloalquilo C_{3-6} saturado;
cada $-R^{G5}$ es independientemente cicloalqueno C_{3-6} ;
55 cada $-R^{G6}$ es independientemente heterociclilo C_{3-8} no aromático;
cada $-R^{G7}$ es independientemente carboarilo C_{6-10} ;
cada $-R^{G8}$ es independientemente heteroarilo C_{5-10} ;
cada $-L^G$ es independientemente alquileo C_{1-3} alifático saturado;

60 y en la que:

cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalqueno C_{3-6} , heterociclilo C_{3-8} no aromático, carboarilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , y alquileo C_{1-3} está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes $-R^{G9}$, en la que cada $-R^{G9}$ es independientemente:

- 65 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,

- 5
10
- R^{H1},
 - CF₃, -OCF₃,
 - OH, -L^H-OH, -O-L^H-OH,
 - OR^{H1}, -L^H-OR^{H1}, -O-L^H-OR^{H1},
 - SH, -SR^{H1},
 - CN,
 - NO₂,
 - NH₂, -NHR^{H1}, -NR^{H1}₂, -NR^{H2}R^{H3},
 - L^H-NH₂, -L^H-NHR^{H1}, -L^H-NR^{H1}₂, -L^H-NR^{H2}R^{H3},
 - O-L^H-NH₂, -O-L^H-NHR^{H1}, -O-L^H-NR^{H1}₂, -O-L^H-NR^{H2}R^{H3},
 - C(=O)OH, -C(=O)OR^{H1},
 - C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{H1}, -C(=O)NR^{H1}₂, o -C(=O)NR^{H2}R^{H3};

en la que:

- 15
20
- cada -R^{H1} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada -L^H- es independientemente alquileno C₁₋₅ alifático saturado; y
 en cada grupo -NR^{H2}R^{H3}, R^{H2} y R^{H3}, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2 heteroátomos en el anillo, en la que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es N, y el otro de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es independientemente N u O.

El grupo Q^{A5}

- 25 En una realización, Q^{A5}, si está presente, es independientemente:

- 30
35
40
45
50
- F, -Cl, -Br, -I,
 - R^{J1},
 - CF₃, -OCF₃,
 - OH, -L^J-OH, -O-L^J-OH,
 - OR^{J1}, -L^J-OR^{J1}, -O-L^J-OR^{J1},
 - SH, -SR^{J1},
 - CN,
 - NO₂,
 - NH₂, -NHR^{J1}, -NR^{J1}₂, -NR^{J2}R^{J3},
 - L^J-NH₂, -L^J-NHR^{J1}, -L^J-NR^{J1}₂, -L^J-NR^{J2}R^{J3},
 - O-L^J-NH₂, -O-L^J-NHR^{J1}, -O-L^J-NR^{J1}₂, -O-L^J-NR^{J2}R^{J3},
 - C(=O)OH, -C(=O)OR^{J1},
 - C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{J1}, -C(=O)NR^{J1}₂, -C(=O)NR^{J2}R^{J3},
 - NHC(=O)R^{J1}, -NR^{J1}C(=O)R^{J1},
 - NHC(=O)OR^{J1}, -NR^{J1}C(=O)OR^{J1},
 - OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{J1}, -OC(=O)NR^{J1}₂, -OC(=O)NR^{J2}R^{J3},
 - C(=O)R^{J1},
 - NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{J1},
 - NHC(=O)NR^{J1}₂, -NHC(=O)NR^{J2}R^{J3},
 - NR^{J1}C(=O)NH₂, -NR^{J1}C(=O)NHR^{J1},
 - NR^{J1}C(=O)NR^{J1}₂, -NR^{J1}C(=O)NR^{J2}R^{J3},
 - NHS(=O)₂R^{J1}, -NR^{J1}S(=O)₂R^{J1},
 - S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{J1}, -S(=O)₂NR^{J1}₂, -S(=O)₂NR^{J2}R^{J3},
 - S(=O)R^{J1}, -S(=O)₂R^{J1}, -OS(=O)₂R^{J1}, o -S(=O)₂OR^{J1};

en la que:

- 55
60
- cada -L^J- es independientemente alquileno C₁₋₅ alifático saturado;
 en cada grupo -NR^{J2}R^{J3}, R^{J2} y R^{J3}, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2 heteroátomos en el anillo, en la que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es N, y el otro de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es independientemente N u O;
 cada -R^{J1} es independientemente:

- R^{K1}, -R^{K2}, -R^{K3}, -R^{K4}, -R^{K5}, -R^{K6}, -R^{K7}, -R^{K8},
- L^K-R^{K4}, -L^K-R^{K5}, -L^K-R^{K6}, -L^K-R^{K7}, o -L^K-R^{K8};

en la que:

- 65
- cada -R^{K1} es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado;

cada $-R^{K2}$ es independientemente alqueno C_{2-6} alifático;
 cada $-R^{K3}$ es independientemente alqueno C_{2-6} alifático;
 cada $-R^{K4}$ es independientemente cicloalqueno C_{3-6} saturado;
 cada $-R^{K5}$ es independientemente cicloalqueno C_{3-6} ;
 5 cada $-R^{K6}$ es independientemente heterociclilo C_{3-8} no aromático;
 cada $-R^{K7}$ es independientemente carboarilo C_{6-10} ;
 cada $-R^{K8}$ es independientemente heteroarilo C_{5-10} ;
 cada $-L^K$ es independientemente alqueno C_{1-3} alifático saturado;

10 y en la que:

cada alqueno C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalqueno C_{3-6} , cicloalqueno C_{3-6} , heterociclilo C_{3-8} no aromático,
 carboarilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , y alqueno C_{1-3} está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más
 15 sustituyentes $-R^{K9}$, en la que cada $-R^{K9}$ es independientemente:

-F, -Cl, -Br, -I,
 $-R^{M1}$,
 $-CF_3$, $-OCF_3$,
 -OH, $-L^M-OH$, $-O-L^M-OH$,
 20 $-OR^{M1}$, $-L^M-OR^{M1}$, $-O-L^M-OR^{M1}$,
 -SH, $-SR^{M1}$,
 -CN,
 $-NO_2$,
 $-NH_2$, $-NHR^{M1}$, $-NR^{M1}_2$, $-NR^{M2}R^{M3}$,
 25 $-L^M-NH_2$, $-L^M-NHR^{M1}$, $-L^M-NR^{M1}_2$, $-L^M-NR^{M2}R^{M3}$,
 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{M1}$,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{M1}$, $-C(=O)NR^{M1}_2$, o $-C(=O)NR^{M2}R^{M3}$;

en la que:

30 cada $-R^{M1}$ es independientemente alqueno C_{1-4} alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada $-L^M$ es independientemente alqueno C_{1-5} alifático saturado; y
 en cada grupo $-NR^{M2}R^{M3}$, R^{M2} y R^{M3} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un
 35 anillo no aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2
 heteroátomos en el anillo, en la que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es N, y el otro de
 dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es independientemente N u O.

En una realización, cada $-Q^{A5}$, si está presente, es independientemente:

40 - F, -Cl, -Br, -I,
 $-R^{J1}$,
 $-CF_3$, $-OCF_3$,
 -OH, $-L^J-OH$, $-O-L^J-OH$,
 -OR^{J1}, $-L^J-OR^{J1}$, $-O-L^J-OR^{J1}$,
 45 - CN,
 $-NH_2$, $-NHR^{J1}$, $-NR^{J1}_2$, $-NR^{J2}R^{J3}$,
 $-L^J-NH_2$, $-L^J-NHR^{J1}$, $-L^J-NR^{J1}_2$, $-L^J-NR^{J2}R^{J3}$,
 $-O-L^J-NH_2$, $-O-L^J-NHR^{J1}$, $-O-L^J-NR^{J1}_2$, $-O-L^J-NR^{J2}R^{J3}$,
 -C(=O)OH, $-C(=O)OR^{J1}$,
 50 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{J1}$, $-C(=O)NR^{J1}_2$, $-C(=O)NR^{J2}R^{J3}$,
 $-NHC(=O)R^{J1}$, $-NR^{J1}C(=O)R^{J1}$,
 $-NHS(=O)_2R^{J1}$, $-NR^{J1}S(=O)_2R^{J1}$, o
 $-C(=O)R^{J1}$.

55 En una realización, cada $-Q^{A5}$, si está presente, es independientemente:

- F, -Cl, -Br, -I,
 $-R^{J1}$,
 $-NH_2$, $-NHR^{J1}$, $-NR^{J1}$, $-NR^{J2}R^{J3}$,
 60 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{J1}$,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{J1}$, $-C(=O)NR^{J1}_2$, $-C(=O)NR^{J2}R^{J3}$,
 $-NHC(=O)R^{J1}$, $-NR^{J1}C(=O)R^{J1}$,
 $-NHS(=O)_2R^{J1}$, o $-NR^{J1}S(=O)R^{J1}$.

65 En una realización, cada $-Q^{A5}$, si está presente, es independientemente:

-F, -Cl, -Br, -I, o -R^{J1}.

En una realización, cada -Q^{A5}, si está presente, es independientemente:

- 5 -NH₂, -NHR^{J1}, -NR^{J1}₂, -NR^{J2}R^{J3},
-NHC(=O)R^{J1}, -NR^{J1}C(=O)R^{J1},
-NHS(=O)₂R^{J1}, o -NR^{J1}S(=O)₂R^{J1}.

En una realización, cada -Q^{A5}, si está presente, es independientemente:

- 10 -NH₂, -NHR^{J1}, -NR^{J1}₂, -NR^{J2}R^{J3},
-NHC(=O)R^{J1}, o -NR^{J1}C(=O)R^{J1}.

En una realización, cada -Q^{A5}, si está presente, es independientemente:

- 15 -NHS(=O)₂R^{J1} o -NR^{J1}S(=O)₂R^{J1}.

En una realización, cada -Q^{A5}, si está presente, es independientemente:

- 20 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{J1},
-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{J1}, -C(=O)NR^{J1}₂, o -C(=O)NR^{J2}R^{J3}.

En una realización, cada -Q^{A5}, si está presente, es independientemente:

- 25 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{J1}, -C(=O)NR^{J1}₂, o -C(=O)NR^{J2}R^{J3}.

En una realización, cada -Q^{A5}, si está presente, es independientemente -C(=O)OR^{J1}.

En una realización, cada -Q^{A5}, si está presente, es independientemente -C(=O)NHR^{J1}.

- 30 En una realización, cada -Q^{A5}, si está presente, es independientemente -R^{J1}.

En una realización, cada -L^J, si está presente, es independientemente alquileo C₁₋₃ alifático saturado.

- 35 En una realización, cada -NR^{J2}R^{J3}, si está presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, o diazepino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃ y -CF₃.

- 40 En una realización, cada -NR^{J2}R^{J3}, si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, o morfolino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃ y -CF₃.

En una realización, cada -R^{J1}, si está presente, es independientemente:

- 45 -R^{K1}, -R^{K4}, R^{K6}, -R^{K7}, -R^{K8},
-L^K-R^{K4}, -L^K-R^{K6}, -L^K-R^{K7}, o -L^K-R^{K8}.

En una realización, cada -R^{J1}, si está presente, es independientemente:

- 50 -R^{K1}, -R^{K6}, -R^{K7}, -R^{K8},
-L^K-R^{K6}, -L^K-R^{K7}, o -L^K-R^{K8}.

En una realización, cada -R^{J1}, si está presente, es independientemente -R^{K1}, -R^{K7}, o -L^K-R^{K7}.

- 55 En una realización, cada -R^{J1}, si está presente, es independientemente -R^{K6}, -L^K-R^{K6}, -R^{K8}, o -L^K-R^{K8}.

En una realización, cada -R^{J1}, si está presente, es independientemente -R^{K6}, o -L^K-R^{K6}.

- 60 En una realización, cada -R^{J1}, si está presente, es independientemente -R^{K1}.
En una realización, cada -R^{J1}, si está presente, es independientemente -R^{K2}.
En una realización, cada -R^{J1}, si está presente, es independientemente -R^{K3}.
En una realización, cada -R^{J1}, si está presente, es independientemente -R^{K7}.
En una realización, cada -R^{J1}, si está presente, es independientemente -R^{K8}.

- 65 En una realización, cada -L^K, si está presente, es independientemente -CH₂- o -CH₂CH₂-.
En una realización, cada -L^K, si está presente, es independientemente -CH₂-.

En una realización, cada $-R^{K1}$, si está presente, es independientemente un alquilo C_{1-3} alifático saturado.
 En una realización, cada $-R^{K1}$, si está presente, es independientemente $-Me$.

En una realización, cada $-R^{K1}$, si está presente, es independientemente $-CH_2CH_2CH_2-OH$ o $-CH_2CH_2CH_2-OMe$.

5 En una realización, cada $-R^{K2}$, si está presente, es independientemente $-CH=CH-CH_2-OH$, $-CH=CH-CH_2-OMe$, $-CH=CH-CH_2CH_2-OH$, o $-CH=CH-CH_2CH_2-OMe$.

10 En una realización, cada $-R^{K3}$, si está presente, es independientemente $-C\equiv C-CH_2-OH$, $-C\equiv C-CH_2-OMe$, $-C\equiv C-C(Me)_2-OH$, o $-C\equiv C-C(Me)_2-OMe$.

15 En una realización, cada $-R^{K6}$, si está presente, es un grupo heterociclilo C_{3-8} que es un anillo monocíclico no aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros o un anillo bicíclico no aromático de 7 u 8 miembros, teniendo dicho anillo exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2 heteroátomos en el anillo, en la que cada uno de dichos heteroátomos en el anillo es independientemente N, O o S; y está opcionalmente sustituido. En una realización, cada $-R^{K6}$, si está presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, diazepino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, dioxano, y está opcionalmente sustituido.

20 En una realización, cada $-R^{K6}$, si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tetrahidrofuranilo, o tetrahidropirano, y está opcionalmente sustituido.

En una realización, cada $-R^{K7}$, si está presente, es independientemente fenilo, y está opcionalmente sustituido.

25 En una realización, cada $-R^{K8}$, si está presente, es independientemente heteroarilo C_{5-6} , y está opcionalmente sustituido.

30 En una realización, cada $-R^{K8}$, si está presente, es independientemente furano, tienilo, pirrolo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirimidino, o piridazino, y está opcionalmente sustituido.

En una realización, cada $-R^{K8}$, si está presente, es independientemente tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, o oxadiazolilo, y está opcionalmente sustituido.

35 En una realización, cada $-R^{K8}$, si está presente, es independientemente tienilo o pirazolilo, y está opcionalmente sustituido.

En una realización, cada $-R^{K8}$, si está presente, se selecciona independientemente entre:



40 En una realización, cada $-R^{K8}$, si está presente, es independientemente heteroarilo C_{9-10} , y está opcionalmente sustituido.

45 En una realización, cada $-R^{K8}$, si está presente, es independientemente benzofurano, benzotienilo, indolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzooxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazino, o quinoxalino, y está opcionalmente sustituido.

En una realización, cada $-R^{K8}$, si está presente, es independientemente benzotiazolilo o benzoxazolilo, y está opcionalmente sustituido.

50 En una realización, cada $-R^{K9}$, si está presente, es independientemente:

55 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,
 $-R^{M1}$,
 $-CF_3$, $-OCF_3$,
 $-OH$, $-L^M-OH$,
 $-OR^{M1}$, $-L^M-OR^{M1}$, $-O-L^M-OR^{M1}$,
 $-NH_2$, $-NHR^{M1}$, $-NR^{M1}_2$, $-NR^{M2}R^{M3}$,
 $-L^M-NH_2$, $-L^M-NHR^{M1}$, $-L^M-NR^{M1}_2$, $-L^M-NR^{M2}R^{M3}$,
 60 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{M1}$,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{M1}$, $-C(=O)NR^{M1}_2$, o $-C(=O)NR^{M2}R^{M3}$.

En una realización, cada $-R^{K9}$, si está presente, es independientemente:

-F, -Cl, -Br, -I,
 $-R^{M1}$,
 $-CF_3$, $-OCF_3$,
 $-OH$, $-L^M-OH$,
 $-OR^{M1}$, $-L^M-OR^{M1}$,
 $-NH_2$, $-NHR^{M1}$, $-NR^{M1}_2$, $-NR^{M2}R^{M3}$,
 $-L^M-NH_2$, $-L^M-NHR^{M1}$, $-L^M-NR^{M1}_2$, $-L^M-NR^{M2}R^{M3}$,
 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{M1}$,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{M1}$, $-C(=O)NR^{M1}_2$, o $-C(=O)NR^{M2}R^{M3}$.

En una realización, cada $-R^{K9}$, si está presente, es independientemente:

$-OR^{M1}$,
 $-NH_2$, $-NHR^{M1}$, $-NR^{M1}_2$, o $-NR^{M2}R^{M3}$.

En una realización, cada $-R^{K9}$, si está presente, es independientemente:

$-F$, $-OR^{M1}$, $-L^M-OR^{M1}$, o $-O-L^M-OR^{M1}$.

En una realización, cada $-R^{K9}$, si está presente, es independientemente:

$-F$, $-OMe$, $-CH_2OMe$, o $-OCH_2CH_2OMe$.

En una realización, cada $-L^M$, si está presente, es independientemente alquileo C_{1-3} alifático saturado.

En una realización, cada $-R^{M1}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} .

En una realización, cada $-NR^{M2}R^{M3}$, si está presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, o diazepino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-3} y $-CF_3$.

En una realización, cada $-NR^{M2}R^{M3}$, si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, o morfolino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-3} y $-CF_3$.

En una realización, cada $-R^{K9}$, si está presente, es independientemente $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-Me$, $-Et$, $-CF_3$, $-OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OMe$, $-OEt$, $-CH_2CH_2OMe$, $-OCH_2CH_2OMe$, $-OCF_3$, $-SMe$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2$ -(morfolino), $-O-CH_2CH_2$ -(morfolino), $-O-CH_2CH_2-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OMe$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHMe$, $-C(=O)NMe_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $-SO_2NMe_2$, $-SO_2Me$, $-CH_2-Ph$, o $-Ph$.

En una realización, cada $-Q^{A5}$, si está presente, se selecciona independientemente entre los sustituyentes ilustrados en el título "Algunas realizaciones preferidas".

El grupo $-Q^{A3}$

En una realización, $-Q^{A3}$, si está presente, es independientemente:

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,
 $-R^{N1}$,
 $-CF_3$, $-OCF_3$,
 $-OH$, $-OR^{N1}$,
 $-SH$, $-SR^{N1}$,
 $-NH_2$, $-NHR^{N1}$, $-NR^{N1}_2$, o $-NR^{N2}R^{N3}$,

en la que:

cada $-R^{N1}$ es independientemente alquilo C_{1-6} alifático saturado; y
 en cada grupo $-NR^{N2}R^{N3}$, R^{N2} y R^{N3} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2 heteroátomos en el anillo, en la que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es N, y el otro de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es independientemente N u O.

El grupo Q^{B3}

En una realización, $-Q^{B3}$, si está presente, es independientemente:

- 5 -F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{Q1},
 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -OR^{Q1},
 -SH, -SR^{Q1},
 -NH₂, -NHR^{Q1}, -NR^{Q1}₂, o -NR^{Q2}R^{Q3};

en la que:

- 10 cada -R^{Q1} es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado; y
 en cada grupo -NR^{Q2}R^{Q3}, R^{Q2} y R^{Q3}, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un
 anillo no aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2
 heteroátomos en el anillo, en la que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es N, y el otro de
 dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es independientemente N u O.

15 El grupo Q^{B5}

En una realización, -Q^{B5}, si está presente, es independientemente -CN.

20 El grupo Q^{B6}

En una realización, -Q^{B6}, si está presente, es independientemente:

- 25 -R^{W1},
 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^W-OH, -O-L^W-OH,
 -OR^{W1}, -L^W-OR^{W1}, -O-L^W-OR^{W1},
 -SH, -SR^{W1},
 -CN,
 30 -NO₂,
 -NH₂, -NHR^{W1}, -NR^{W1}₂, -NR^{W2}R^{W3},
 -L^W-NH₂, -L^W-NHR^{W1}, -L^W-NR^{W1}₂, -L^W-NR^{W2}R^{W3},
 -O-L^W-NH₂, -O-L^W-NHR^{W1}, -O-L^W-NR^{W1}₂, -O-L^W-NR^{W2}R^{W3},
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{W1},
 35 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{W1}, -C(=O)NR^{W1}₂, -C(=O)NR^{W2}R^{W3},
 -NHC(=O)R^{W1}, -NR^{W1}C(=O)R^{W1},
 -NHC(=O)OR^{W1}, -NR^{W1}C(=O)OR^{W1},
 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{W1}, -OC(=O)NR^{W1}₂, -OC(=O)NR^{W2}R^{W3},
 -C(=O)R^{W1},
 40 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{W1},
 -NHC(=O)NR^{W1}₂, -NHC(=O)NR^{W2}R^{W3},
 -NR^{W1}C(=O)NH₂, -NR^{W1}C(=O)NHR^{W1},
 -NR^{W1}C(=O)NR^{W1}₂, -NR^{W1}C(=O)NR^{W2}R^{W3},
 -NHS(=O)₂R^{W1}, -NR^{W1}S(=O)₂R^{W1},
 45 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{W1}, -S(=O)₂NR^{W1}₂, -S(=O)₂NR^{W2}R^{W3},
 -S(=O)₂R^{W1}, -S(=O)₂R^{W1}, -OS(=O)₂R^{W1}, o -S(=O)₂OR^{W1};

en la que:

- 50 cada -L^W- es independientemente alquilenilo C₁₋₅ alifático saturado;
 en cada grupo -NR^{W2}R^{W3}, R^{W2} y R^{W3}, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un
 anillo no aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2
 heteroátomos en el anillo, en la que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es N, y el otro de
 dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es independientemente N u O;
 55 cada -R^{W1} es independientemente:

- R^{X1}, -D^{X2} R^{X3}, R^{X4}, -R^{X5}, -R^{X6}, -R^{X7}, -R^{X8},
 -L^X-R^{X4}, -L^X-R^{X5}, -L^X-R^{X6}, -L^X-R^{X7}, o -L^X-R^{X8};

60 en la que:

- cada -R^{X1} es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado;
 cada -R^{X2} es independientemente alqueno C₂₋₆ alifático;
 cada -R^{X3} es independientemente alquino C₂₋₆ alifático;
 65 cada -R^{X4} es independientemente cicloalquilo C₃₋₆ saturado;
 cada -R^{X5} es independientemente cicloalqueno C₃₋₆;

cada $-R^{X6}$ es independientemente heterociclilo C_{3-8} no aromático;
 cada $-R^{X7}$ es independientemente carboarilo C_{6-10} ;
 cada $-R^{X8}$ es independientemente heteroarilo C_{5-10} ;
 cada $-L^X$ es independientemente alquileno C_{1-3} alifático saturado;

5

y en la que:

10 cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalqueno C_{3-6} , heterociclilo C_{3-8} no aromático, carboarilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , y alquileno C_{1-3} está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes $-R^{X9}$, en la que cada $-R^{X9}$ es independientemente:

15 - F, -Cl, -Br, -I,
 - R^{Y1} ,
 - CF_3 , - OCF_3 ,
 - OH, - L^Y -OH,
 - OR^{Y1} , - L^Y - OR^{Y1} ,
 - SH, - SR^{Y1} ,
 - CN,
 - NO_2 ,
 20 - NH_2 , - NHR^{Y1} , - NR^{Y1}_2 , - $NR^{Y2}R^{Y3}$,
 - L^Y - NH_2 , - L^Y - NHR^{Y1} , - L^Y - NR^{Y1}_2 , - L^Y - $NR^{Y2}R^{Y3}$,
 - $C(=O)OH$, - $C(=O)OR^{Y1}$,
 - $C(=O)NH_2$, - $C(=O)NHR^{Y1}$, - $C(=O)NFR^{Y1}_2$, o - $C(=O)NR^{Y2}R^{Y3}$;

25 en la que:

30 cada $-R^{Y1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada $-L^Y$ es independientemente alquileno C_{1-5} alifático saturado; y
 en cada grupo $-NR^{Y2}R^{Y3}$, R^{Y2} y R^{Y3} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2 heteroátomos en el anillo, en la que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es N, y el otro de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es independientemente N u O.

35 En una realización, $-Q^{B6}$, si está presente, es independientemente:

40 - R^{W1} ,
 - CF_3 , - OCF_3 ,
 -OH, - L^W -OH, - $O-L^W$ -OH,
 - OR^{W1} - L^W - OR^{W1} , - $O-L^W$ - OR^{W1} ,
 -CN,
 - NH_2 , - NHR^{W1} , - NR^{W1}_2 , - $NR^{W2}R^{W3}$,
 - L^W - NH_2 , - L^W - NHR^{W1} , - L^W - NR^{W1}_2 , - L^W - $NR^{W2}R^{W3}$,
 - $O-L^W$ - NH_2 , - $O-L^W$ - NHR^{W1} , - $O-L^W$ - NR^{W1}_2 , - $O-L^W$ - $NR^{W2}R^{W3}$,
 45 - $C(=O)OH$, - $C(=O)OR^{W1}$,
 - $C(=O)NH_2$, - $C(=O)NHR^{W1}$, - $C(=O)NR^{W1}_2$, - $C(=O)NR^{W2}R^{W3}$,
 - $NHC(=O)R^{W1}$, - $NR^{W1}C(=O)R^{W1}$,
 - $NHC(=O)OR^{W1}$, - $NR^{W1}C(=O)OR^{W1}$,
 - $OC(=O)NH_2$, - $OC(=O)NHR^{W1}$, - $OC(=O)NR^{W1}_2$, - $OC(=O)NR^{W2}R^{W3}$,
 - $NHC(=O)NH_2$, - $NHC(=O)NHR^{W1}$,
 50 - $NHC(=O)NR^{W1}_2$, - $NHC(=O)NR^{W2}R^{W3}$,
 - $NR^{W1}C(=O)NH_2$, - $NR^{W1}C(=O)NHR^{W1}$,
 - $NR^{W1}C(=O)NR^{W1}_2$, - $NR^{W1}C(=O)NR^{W2}R^{W3}$,
 - $NHS(=O)_2R^{W1}$, o - $NR^{W1}S(=O)_2R^{W1}$.

55 En una realización, $-Q^{B6}$, si está presente, es independientemente:

60 - R^{W1} ,
 - CF_3 , - OCF_3 ,
 - OH, - L^W -OH, - $O-L^W$ -OH,
 - OR^{W1} , - L^W - OR^{W1} , - $O-L^W$ - OR^{W1} ,
 - CN,
 - NH_2 , - NHR^{W1} , - NR^{W1}_2 , - $NR^{W2}R^{W3}$,
 - L^W - NH_2 , - L^W - NHR^{W1} , - L^W - NR^{W1}_2 , - L^W - $NR^{W2}R^{W3}$,
 - $O-L^W$ - NH_2 , - $O-L^W$ - NHR^{W1} , - $O-L^W$ - NR^{W1}_2 , o - $O-L^W$ - $NR^{W2}R^{W3}$.

65

En una realización, cada $-L^W$, si está presente, es independientemente alquileno C_{1-3} alifático saturado.

En una realización, cada $-NR^{W2}R^{W3}$, si está presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, o diazepino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-3} y $-CF_3$.

- 5 En una realización, cada $-NR^{W2}R^{W3}$, si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, o morfolino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-3} y $-CF_3$.

En una realización, cada $-R^{W1}$, si está presente, es independientemente:

- 10 $-R^{X1}$, $-R^{X4}$, $-R^{X6}$, $-R^{X7}$, $-R^{X8}$,
 $-L^X-R^{X4}$, $-L^X-R^{X6}$, $-L^X-R^{X7}$, o $-L^X-R^{X8}$.

En una realización, cada $-R^{W1}$, si está presente, es independientemente $-R^{X1}$.

- 15 En una realización, cada $-L^X$, si está presente, es independientemente $-CH_2-$.

En una realización, cada $-R^{X1}$, si está presente, es independientemente un alquilo C_{1-3} alifático saturado.

- 20 En una realización, cada $-R^{X6}$, si está presente, es un grupo heterociclilo C_{3-8} que es un anillo monocíclico no aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros o un anillo bicíclico no aromático de 7 u 8 miembros, teniendo dicho anillo exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2 heteroátomos en el anillo, en la que cada uno de dichos heteroátomos en el anillo es independientemente N, O o S; y está opcionalmente sustituido.

- 25 En una realización, cada $-R^{X6}$, si está presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, diazepino, tetrahydrofuranoilo, tetrahidropiranoilo, dioxanoilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]octanoilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanoilo, 6-aza-biciclo[3.1.1]heptanoilo, o 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanoilo, y está opcionalmente sustituido.

- 30 En una realización, cada $-R^{X6}$, si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tetrahydrofuranoilo, o tetrahidropiranoilo, y está opcionalmente sustituido.

En una realización, cada $-R^{X7}$, si está presente, es independientemente fenilo, y está opcionalmente sustituido.

- 35 En una realización, cada $-R^{X8}$, si está presente, es independientemente heteroarilo C_{5-6} , y está opcionalmente sustituido.

En una realización, cada $-R^{X8}$, si está presente, es independientemente furanoilo, tienilo, pirroloilo, imidazolio, pirazolio, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolio, isotiazolio, piridilo, pirimidino, o piridazino, y está opcionalmente sustituido.

- 40

En una realización, cada $-R^{X9}$, si está presente, es independientemente:

- 45 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,
 $-R^{Y1}$,
 $-CF_3$, $-OCF_3$,
 $-OH$, $-L^Y-OH$,
 $-OR^{Y1}$, $-L^Y-OR^{Y1}$,
 $-NH_2$, $-NHR^{Y1}$, $-NR^{Y1}_2$, $-NR^{Y2}R^{Y3}$,
50 $-L^Y-NH_2$, $-L^Y-NHR^{Y1}$, $-L^Y-NR^{Y1}_2$, $-L^Y-NR^{Y2}R^{Y3}$,
 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{Y1}$,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{Y1}$, $-C(=O)NR^{Y1}_2$, o $-C(=O)NR^{Y2}R^{Y3}$.

En una realización, cada $-L^Y$, si está presente, es independientemente alquileo C_{1-3} alifático saturado.

- 55 En una realización, cada $-R^{Y1}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} .

En una realización, cada $-NR^{Y2}R^{Y3}$, si está presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, o diazepino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-3} y $-CF_3$.

- 60 En una realización, cada $-NR^{Y2}R^{Y3}$, si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, o morfolino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-3} y $-CF_3$.

- 65 En una realización, cada $-R^{X9}$, si está presente, es independientemente $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-Me$, $-Et$, $-CF_3$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-$

CH₂CH₂OH, -O-CH₂CH₂OH, -OMe, -OEt, -CH₂OMe, -CH₂CH₂OMe, -O-CH₂CH₂OMe, -OCF₃, -SMe, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHMe, -CH₂NMe₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂-(morfolino), -O-CH₂CH₂-(morfolino), -O-CH₂CH₂-NH₂, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHMe, -C(=O)NMe₂, -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NMe₂, -SO₂Me, -CH₂-Ph, o -Ph.

5 En una realización, -Q^{B6}, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -CF₃, -OH, -OMe, -OEt, -O(nPr), -O(iPr), -OCF₃, -CN, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -O-CH₂CH₂-OH, -O-CH₂CH₂-OMe, -O-CH₂CH₂-NH₂, -O-CH₂CH₂-NHMe, -O-CH₂CH₂-NMe₂, -O-CH₂CH₂CH₂-NH₂, -O-CH₂CH₂CH₂-NHMe, o -O-CH₂CH₂CH₂-NMe₂.

10 En una realización, -Q^{B6}, si está presente, se selecciona independientemente entre los sustituyentes ilustrados en el título "Algunas realizaciones preferidas".

Peso molecular

15 En una realización, el compuesto de BA tiene un peso molecular de 187 a 1200.
En una realización, el valor inferior del intervalo es 190, 200, 225, 250, 275, 300 o 350.
En una realización, el valor superior del intervalo es 1100, 1000, 900, 800, 700 o 600.
En una realización, el intervalo es de 190 a 600.

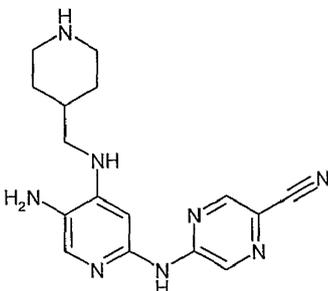
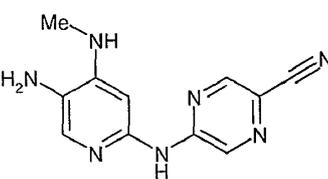
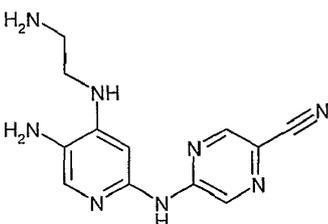
Combinaciones

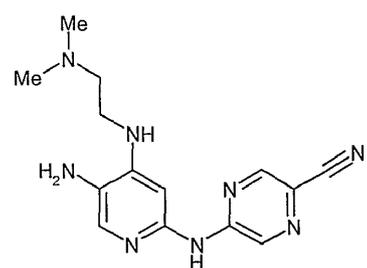
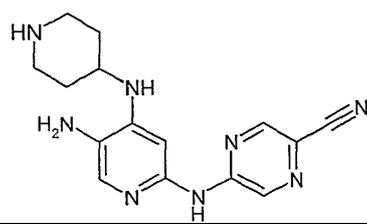
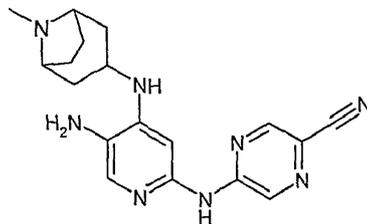
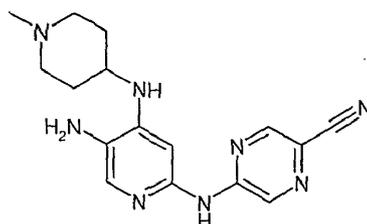
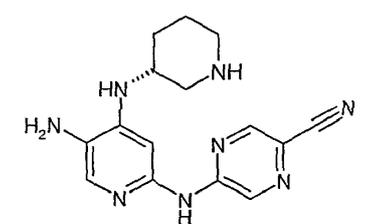
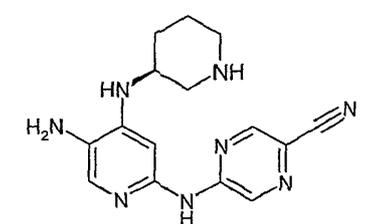
Todas y cada una de las combinaciones compatibles de las realizaciones descritas anteriormente se desvelan de forma explícita en el presente documento, como si todas y cada una de las combinaciones se enumerara de manera individual y explícita.

Ejemplos de realizaciones específicas

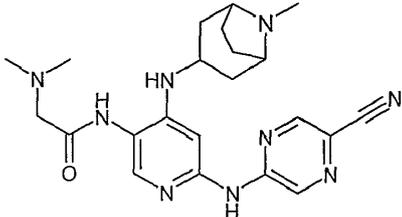
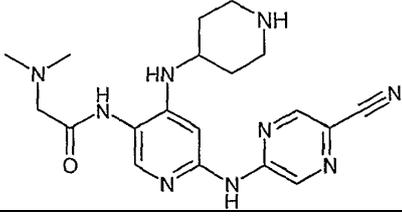
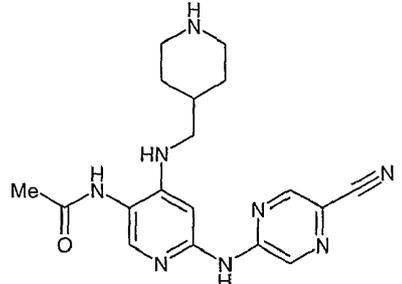
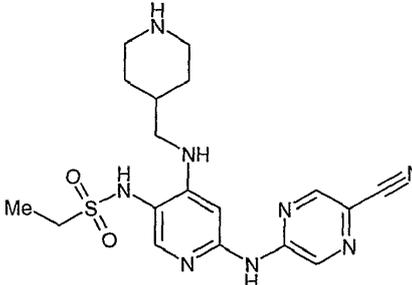
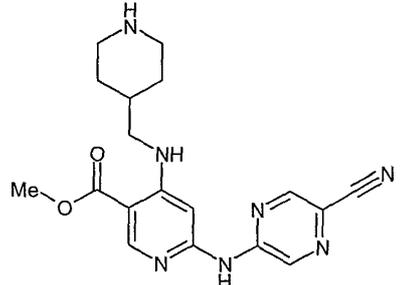
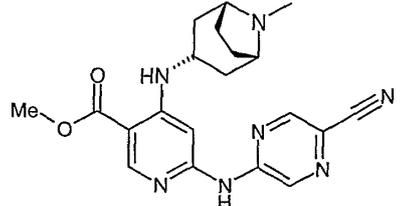
En una realización, los compuestos se seleccionan entre los compuestos de las siguientes fórmulas y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, y formas químicamente protegidas de los mismos:

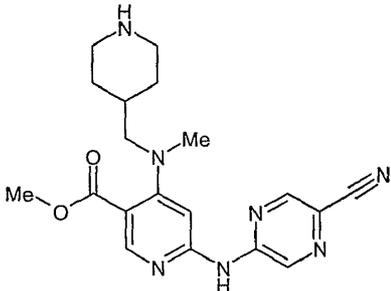
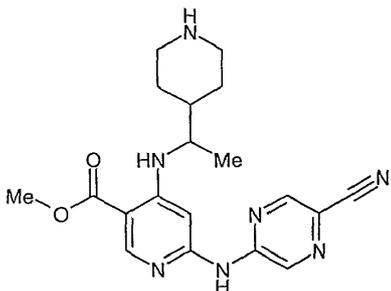
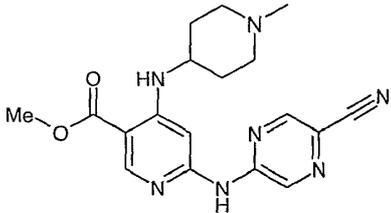
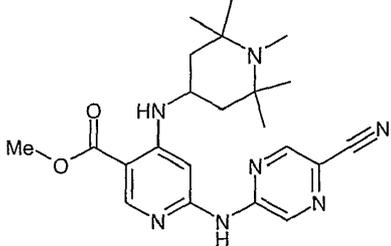
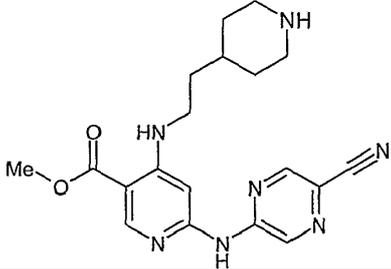
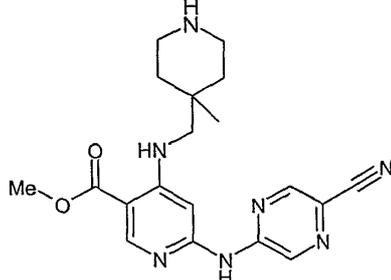
30

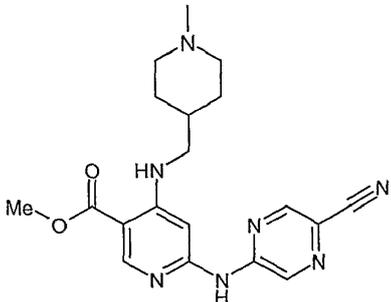
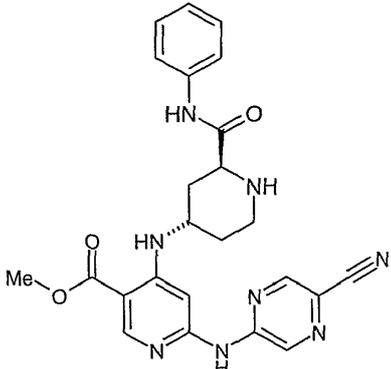
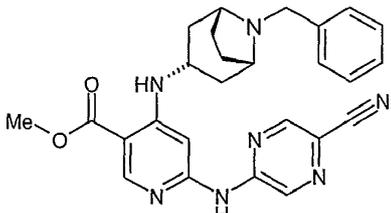
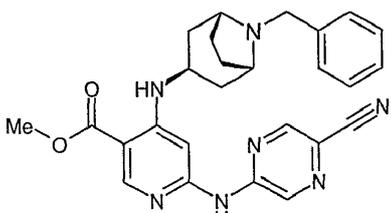
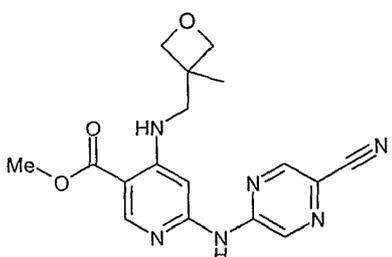
Compuesto n.º	Síntesis n.º	Estructura
Y-001	44-D	
Y-002	45	
Y-003	46	

Y-004	47	
Y-005	48	
Y-006	49	
Y-007	50	
Y-008	51	
Y-009	52	

Y-010	53	<chem>CN(C)CC(=O)Nc1cc(Nc2ccn(C#N)n2)nc1NC3CCNCC3</chem>
Y-011	54	<chem>CC(=O)Nc1cc(Nc2ccn(C#N)n2)nc1NC3CCNCC3</chem>
Y-012	55	<chem>COc1ccc(cc1)CC(=O)Nc2cc(Nc3ccn(C#N)n3)nc2NC4CCNCC4</chem>
Y-013	56	<chem>COc1ccc(cc1)CC(=O)Nc2cc(Nc3ccn(C#N)n3)nc2</chem>
Y-014	57	<chem>COc1ccc(cc1)C(=O)Nc2cc(Nc3ccn(C#N)n3)nc2NC4CCNCC4</chem>

Y-015	58	
Y-016	59	
Y-017	60	
Y-018	61	
Y-019	62-C	
Y-020	63	

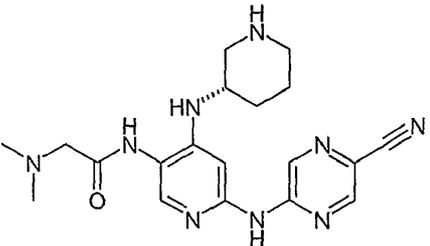
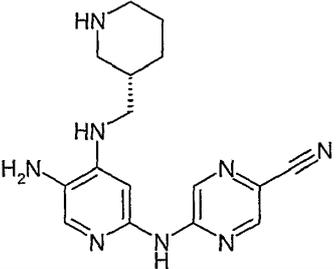
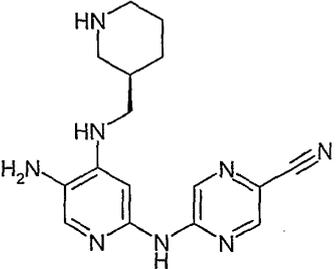
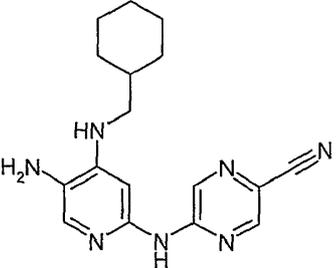
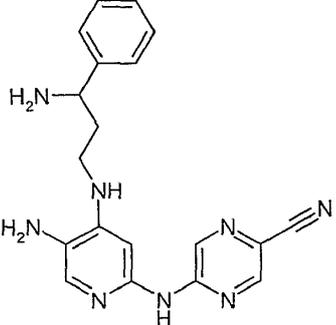
Y-021	64	
Y-022	65	
Y-023	66	
Y-024	67	
Y-025	68	
Y-026	69	

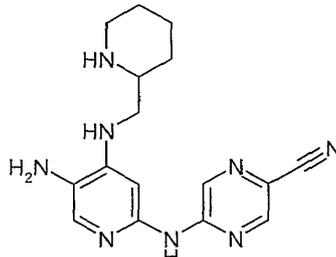
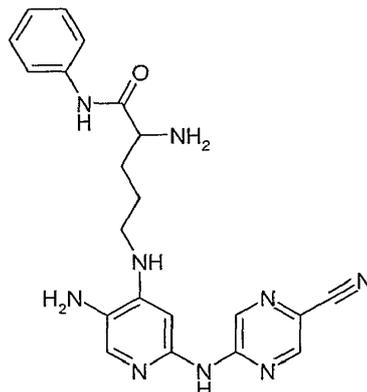
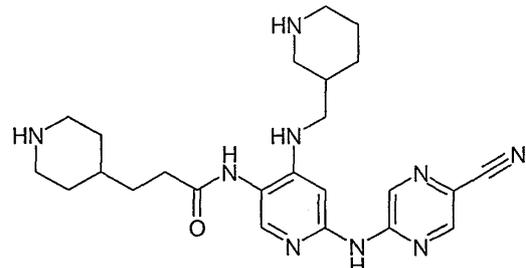
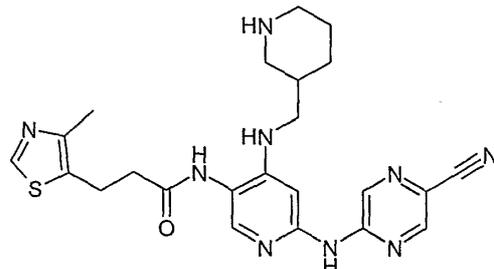
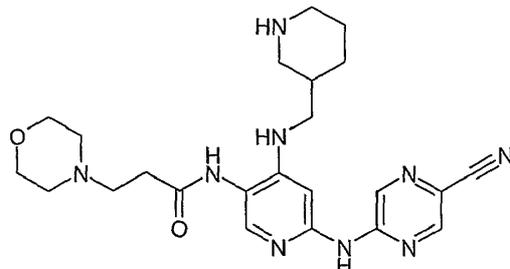
Y-027	70	
Y-028	71	
Y-029	72	
Y-030	73	
Y-031	74	

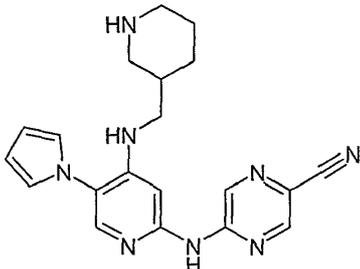
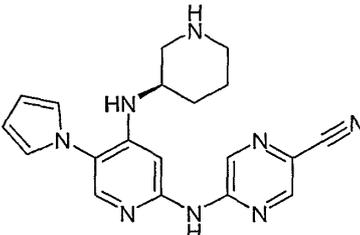
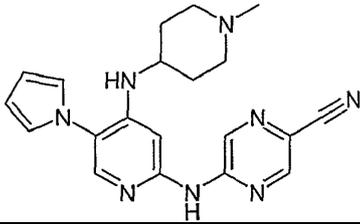
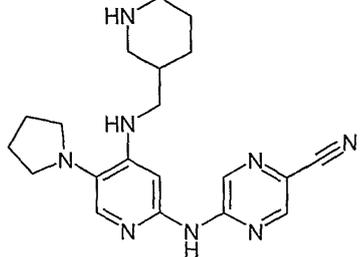
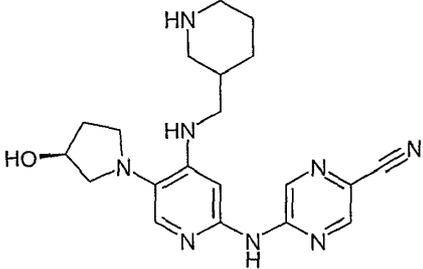
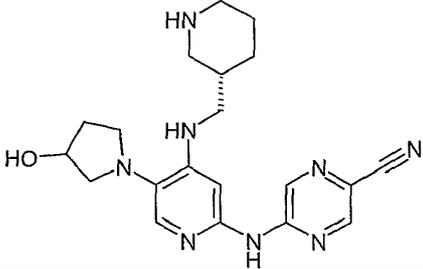
Y-032	75-B	
Y-033	76	
Y-034	77	
Y-035	78-C	
Y-038	83-D	
Y-039	84-B	

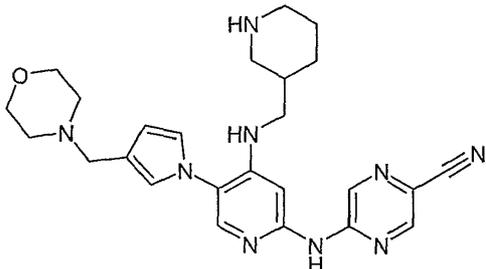
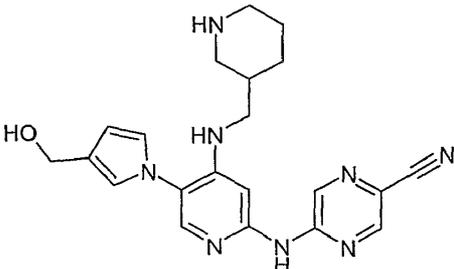
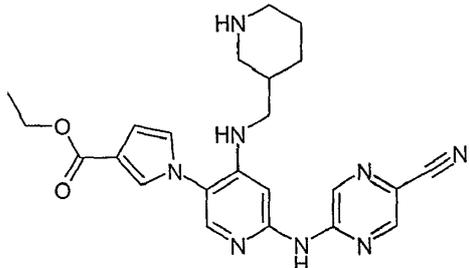
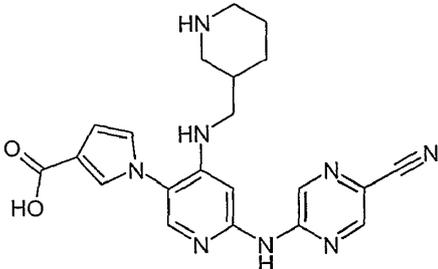
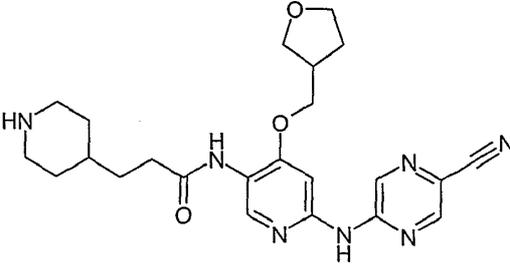
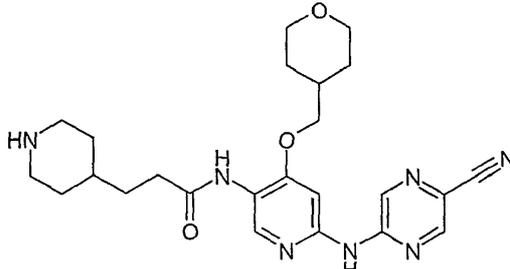
En una realización, los compuestos se seleccionan entre los compuestos de las siguientes fórmulas y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, y formas químicamente protegidas de los mismos:

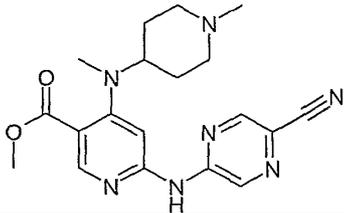
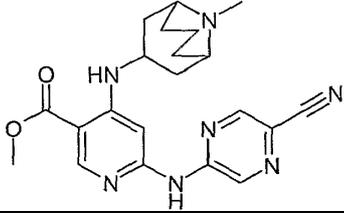
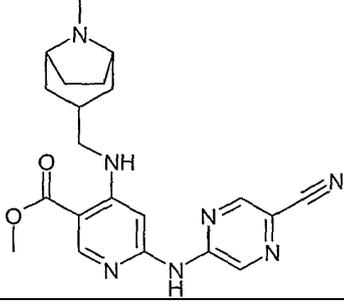
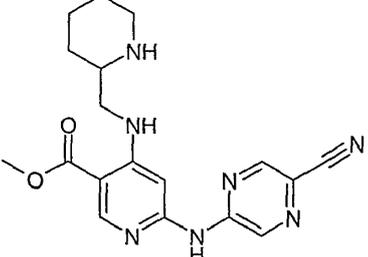
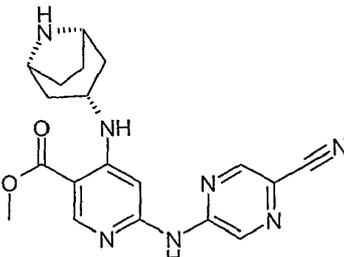
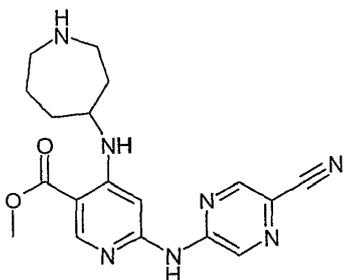
Compuesto n.º	Síntesis n.º	Estructura
Y-041	86	
Y-042	87	
Y-043	88	
Y-044	89	
Y-045	90	

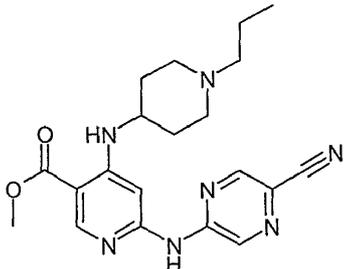
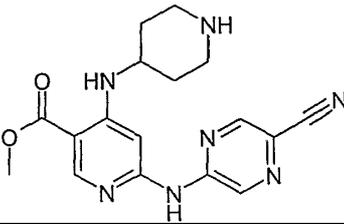
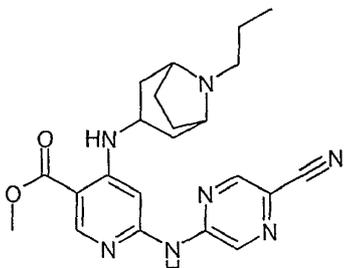
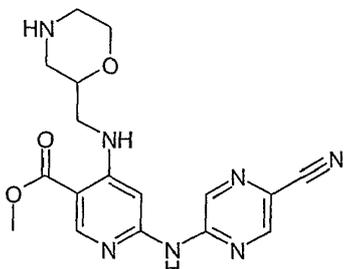
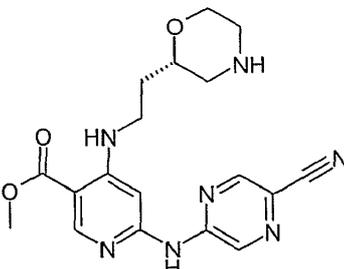
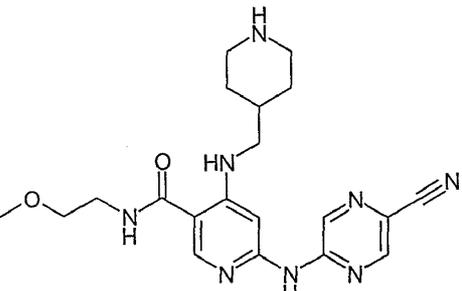
Y-046	91	
Y-047	92	
Y-048	93	
Y-049	94	
Y-050	95	

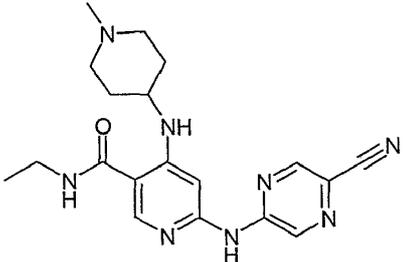
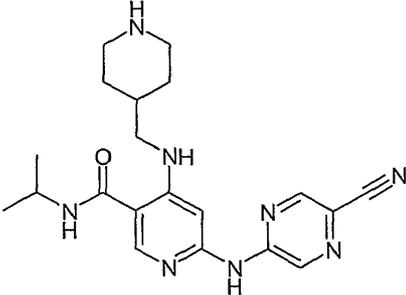
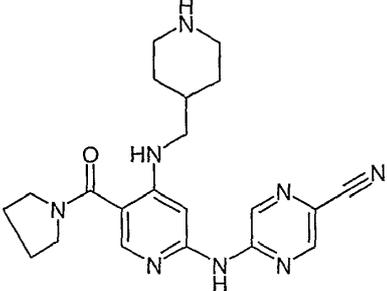
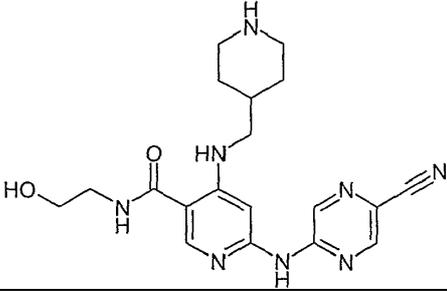
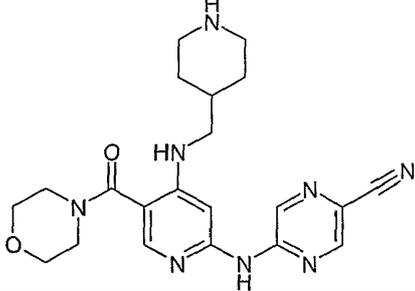
Y-051	96	
Y-052	97	
Y-053	98	
Y-054	99	
Y-055	100	

Y-056	101-D	
Y-057	102	
Y-058	103	
Y-059	104	
Y-060	105	
Y-061	106	

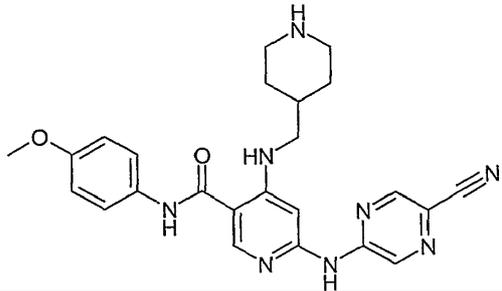
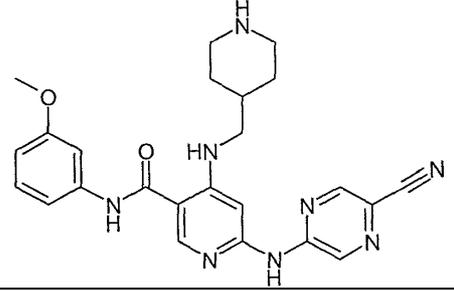
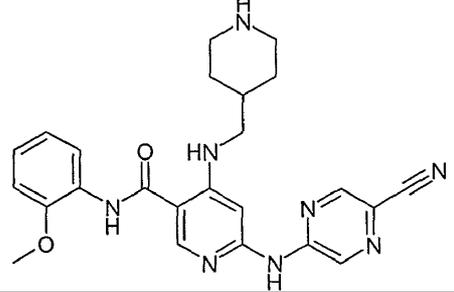
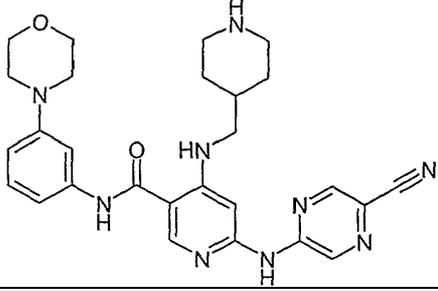
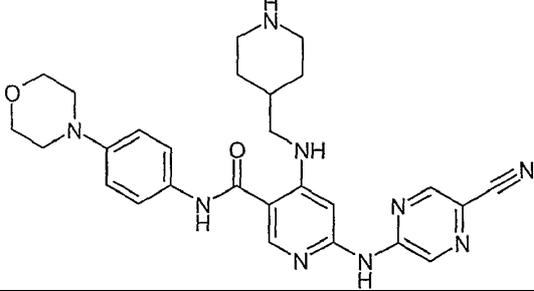
Y-062	107-C	
Y-063	108	
Y-064	109-D	
Y-065	110-B	
Y-068	113	
Y-069	114	

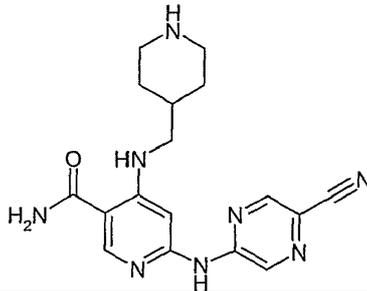
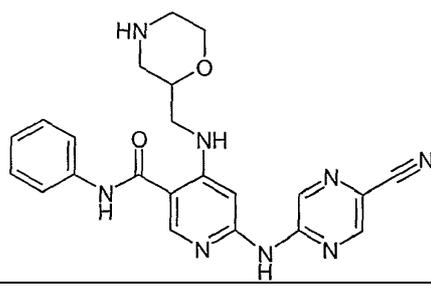
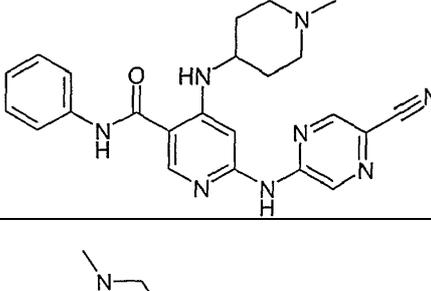
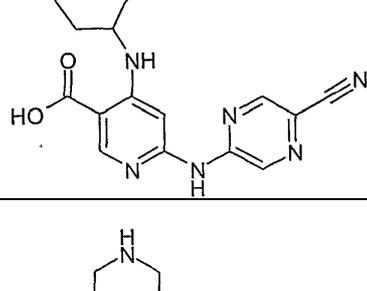
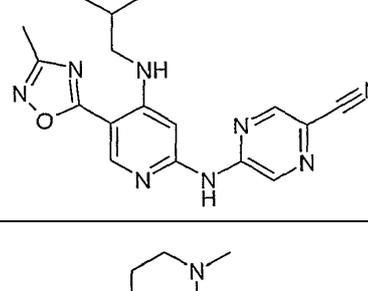
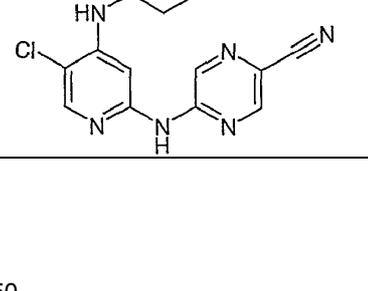
Y-070	115	
Y-071	116	
Y-072	117-B	
Y-073	118	
Y-075	120	
Y-076	121	

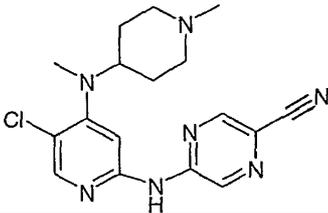
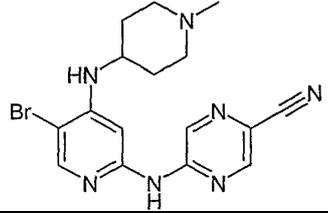
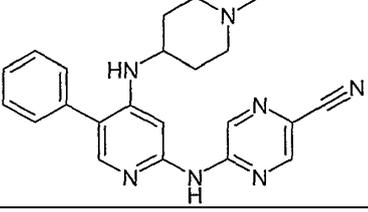
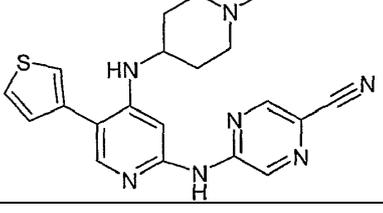
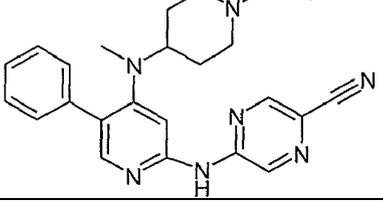
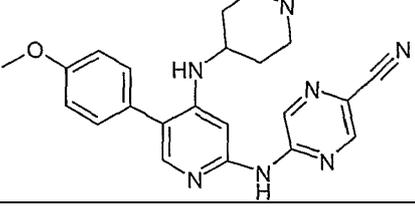
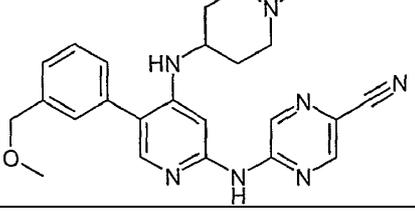
Y-077	122	
Y-078	123	
Y-079	124	
Y-081	126	
Y-082	127	
Y-084	129	

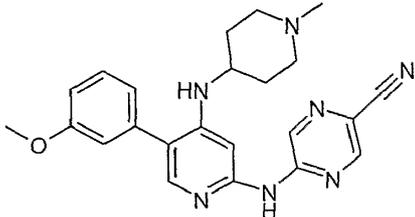
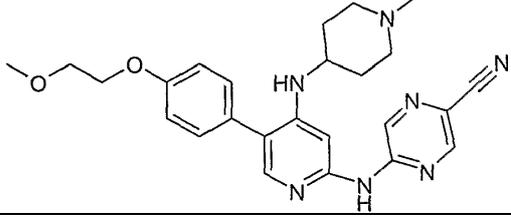
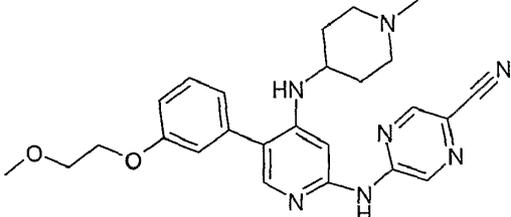
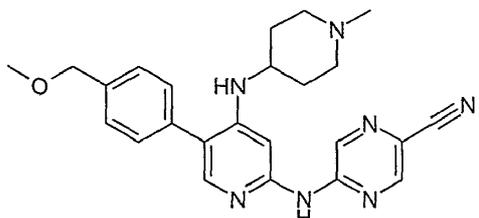
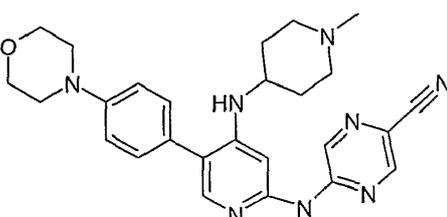
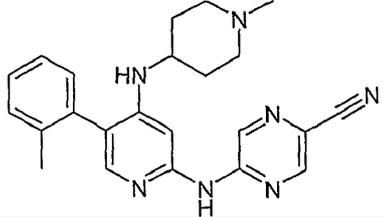
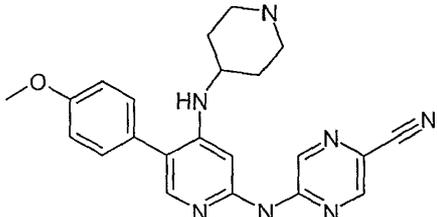
Y-085	130	
Y-086	131	
Y-087	132	
Y-088	133	
Y-089	134	

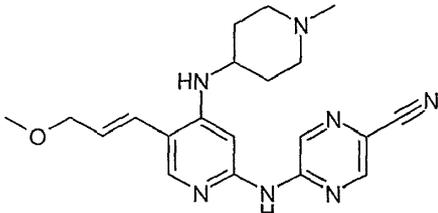
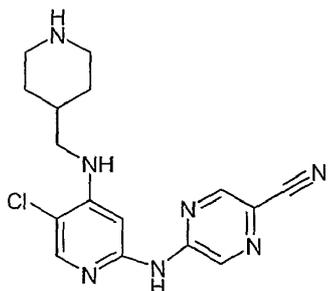
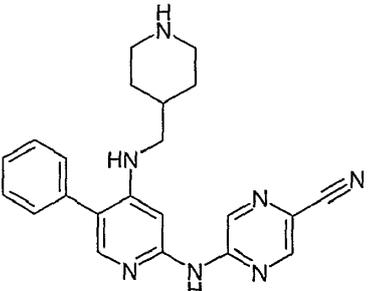
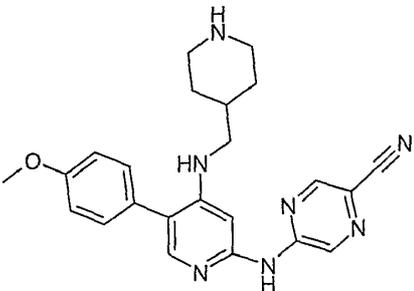
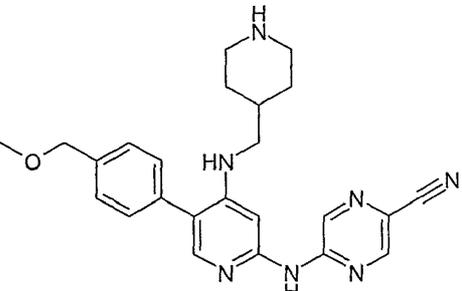
Y-090	135	
Y-091	136	
Y-092	137	
Y-093	138	
Y-094	139	

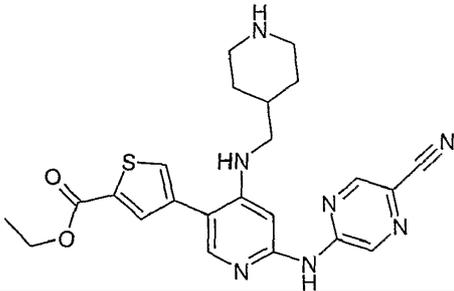
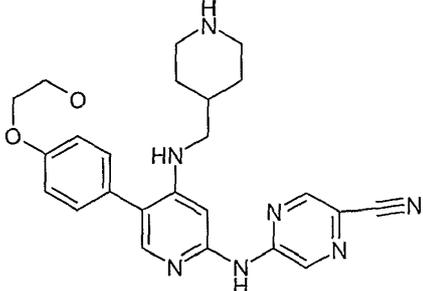
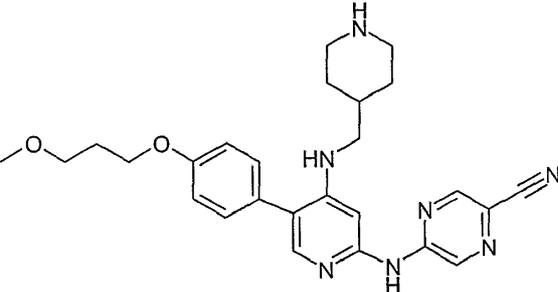
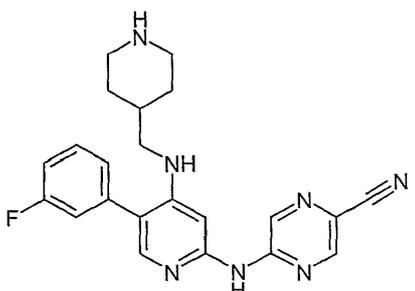
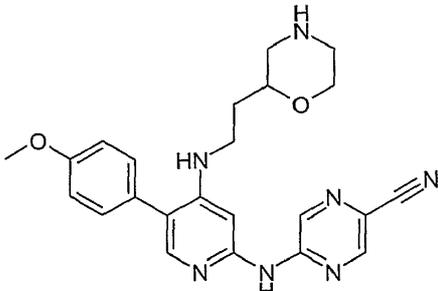
Y-095	140	
Y-096	141	
Y-097	142	
Y-099	144	
Y-100	145	

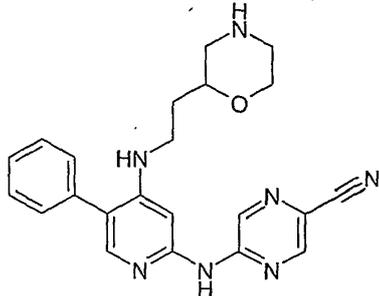
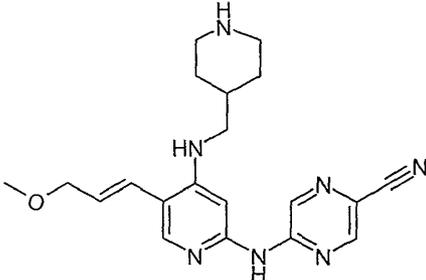
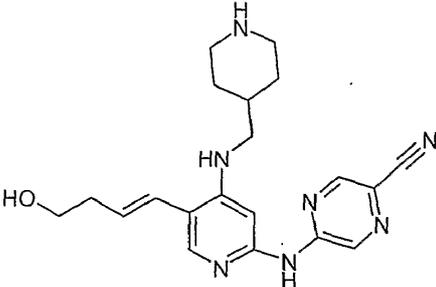
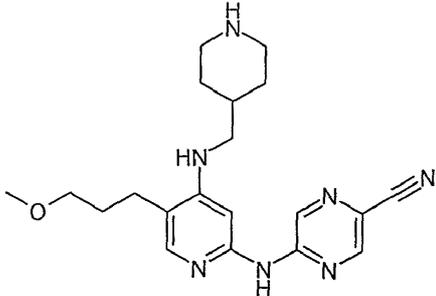
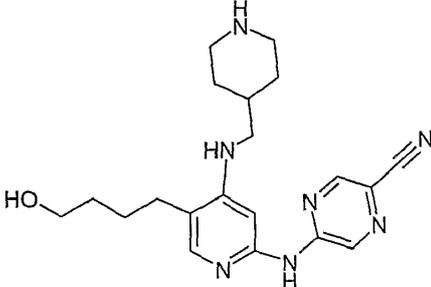
Y-101	146	
Y-102	147	
Y-103	148	
Y-104	149	
Y-107	152-C	
Y-108	153-E	

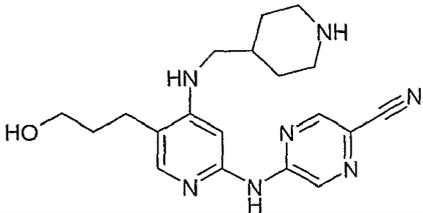
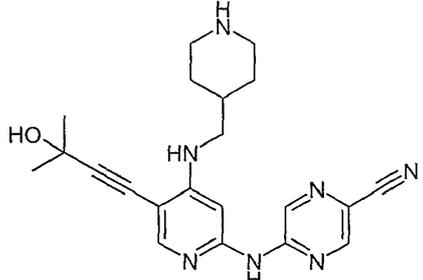
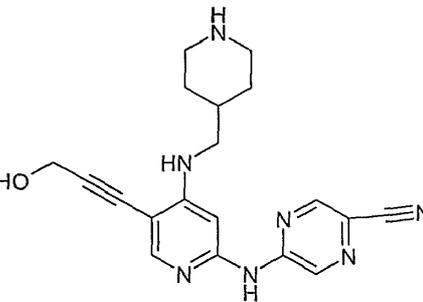
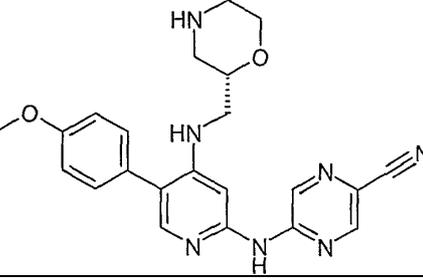
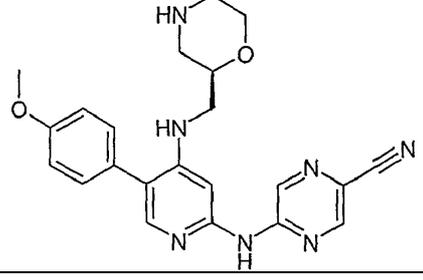
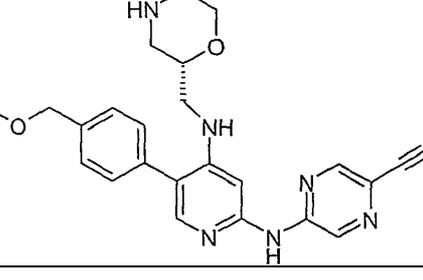
Y-109	154	
Y-110	155-D	
Y-111	156-B	
Y-112	157	
Y-113	158	
Y-114	159	
Y-115	160	

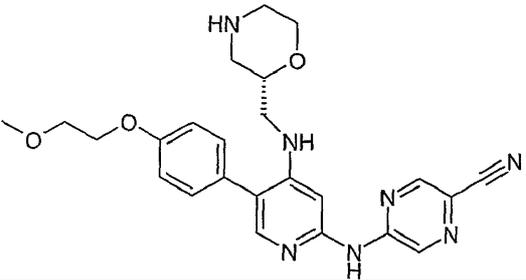
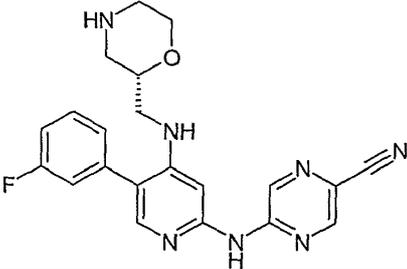
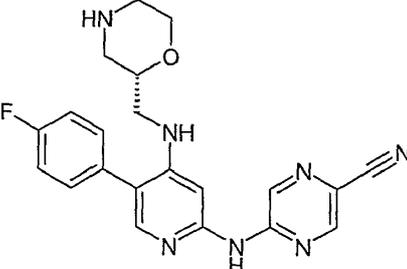
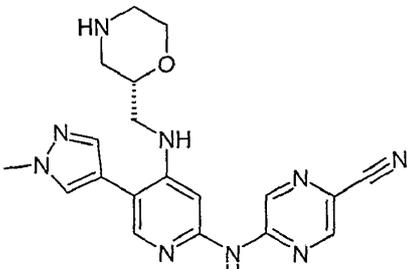
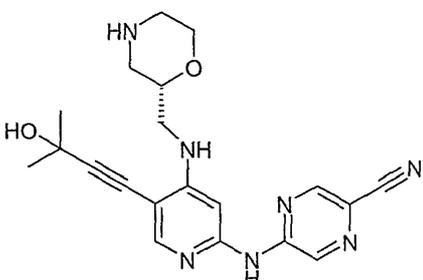
Y-116	161	
Y-117	162	
Y-118	163	
Y-119	164	
Y-120	165	
Y-121	166	
Y-122	167-E	

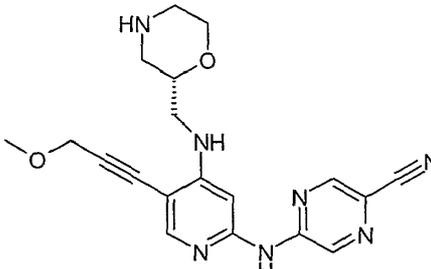
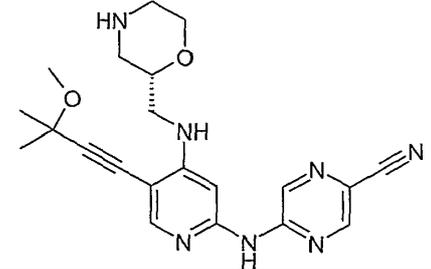
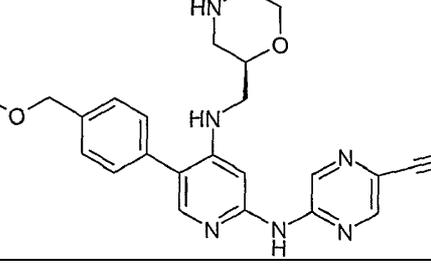
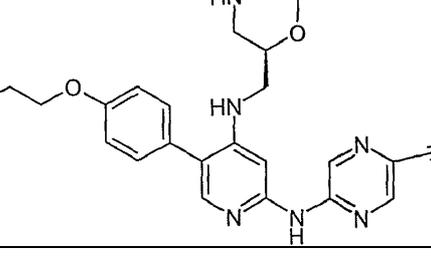
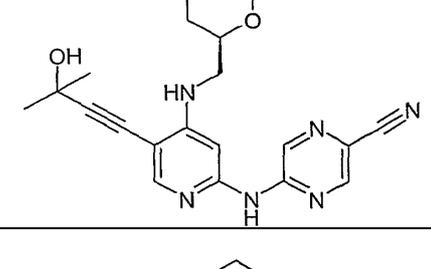
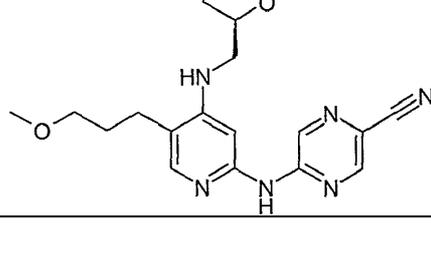
Y-123	168-B	
Y-124	169-D	
Y-125	170-E	
Y-126	171-E	
Y-127	172	

Y-128	173	
Y-129	174	
Y-133	178	
Y-135	180	
Y-137	182	

Y-138	183	
Y-139	184-C	
Y-140	185	
Y-141	186	
Y-142	187	

Y-143	188	
Y-144	189-B	
Y-145	190	
Y-146	191-H	
Y-147	192-H	
Y-148	193	

Y-149	194	
Y-150	195	
Y-151	196	
Y-152	197	
Y-153	198	

Y-154	199	
Y-155	200	
Y-156	201	
Y-157	202	
Y-158	203	
Y-159	204	

Formas sustancialmente purificadas

Un aspecto de la presente invención pertenece a los compuestos de BAA, como se describe en el presente documento, en forma sustancialmente purificada y/o en una forma sustancialmente libre de contaminantes.

5 En una realización, la forma sustancialmente purificada es de al menos el 50 % en peso, por ejemplo, al menos el 60 % en peso, por ejemplo, al menos el 70 % en peso, por ejemplo, al menos el 80 % en peso, por ejemplo, al menos el 90 % en peso, por ejemplo, al menos el 95 % en peso, por ejemplo, al menos el 97 % en peso, por ejemplo, al menos el 98 % en peso, por ejemplo, al menos el 99 % en peso.

10 A menos que se especifique, la forma sustancialmente purificada se refiere al compuesto en cualquier forma estereoisomérica o enantiomérica. Por ejemplo, en una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla de estereoisómeros, es decir, purificada con respecto a otros compuestos. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a un estereoisómero, por ejemplo, un estereoisómero opcionalmente puro. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla de enantiómeros. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla equimolar de enantiómeros (es decir, una mezcla racémica, un racemato). En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a un enantiómero, por ejemplo, un enantiómero ópticamente puro.

20 En una realización, los contaminantes representan no más del 50 % en peso, por ejemplo, no más del 40 % en peso, por ejemplo, no más del 30 % en peso, por ejemplo, no más del 20 % en peso, por ejemplo, no más del 10 % en peso, por ejemplo, no más del 5 % en peso, por ejemplo, no más del 3 % en peso, por ejemplo, no más del 2 % en peso, por ejemplo, no más del 1 % en peso.

25 A menos que se especifique, los contaminantes se refieren a otros compuestos, es decir, distintos de los estereoisómeros o enantiómeros. En una realización, los contaminantes se refieren a otros compuestos y otros estereoisómeros. En una realización, los contaminantes se refieren a otros compuestos y el otro enantiómero.

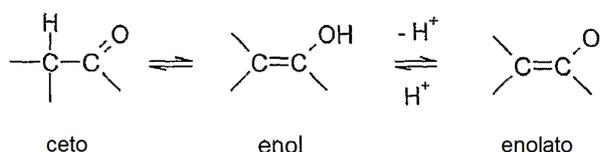
30 En una realización, la forma sustancialmente purificada es al menos un 60 % ópticamente pura (es decir, el 60 % del compuesto, en una base molar, es el estereoisómero o enantiómero deseado, y el 40 % es el estereoisómero o enantiómero no deseado), por ejemplo, al menos el 70 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos un 80 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos un 90 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos un 95 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos un 97 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos un 98 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos un 99 % ópticamente puro.

35 Isómeros

Determinados compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales, o anoméricas particulares, incluyendo, pero sin limitación, formas cis y trans; formas E y Z; formas c, t y r; formas endo y exo; formas R, S, y meso; formas D y L; formas d y l; formas (+) y (-); formas ceto, enol, y enolato; formas syn y anti; formas sinclinales y anticlinales; formas α y β ; formas axiales y ecuatoriales; formas de bote, silla, retorcida, sobre, y semisilla; y combinaciones de las mismas, en lo sucesivo en el presente documento denominadas colectivamente como "isómeros" (o "formas isoméricas").

45 Obsérvese que, excepto como se analiza más adelante para formas tautoméricas, excluidas específicamente del término "isómeros", como se usa en el presente documento, son isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, isómeros que se diferencian en las conexiones entre átomos en lugar de simplemente en la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, $-\text{OCH}_3$, no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$. De manera similar, una referencia a un grupo orto-clorofenilo no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, meta-clorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase de estructuras puede incluir del mismo modo formas estructuralmente isoméricas que entran dentro de dicha clase (por ejemplo, alquilo C_{1-7} incluye n-propilo e iso-propilo; butilo incluye n-, iso-, sec-, y terc-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta-, y para-metoxifenilo).

55 La anterior exclusión no es válida para las formas tautoméricas, por ejemplo, formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiolo, N-nitroso/hidroxiato, y nitro/aci-nitro.



60

Obsérvese que se incluyen específicamente en el término "isómero", compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D), y ^3H (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

5 A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular incluye todas estas formas isoméricas, incluyendo mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) de las mismas. Los métodos para la preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y separación (por ejemplo, cristalización fraccionada y medios cromatográficos) de tales formas isoméricas se conocen en la técnica o se obtienen fácilmente adaptando los métodos enseñados en el presente documento, u otros métodos, de una manera conocida.

Sales

15 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar, y/o manejar una sal correspondiente del compuesto, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Se analizan ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables en Berge y col., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., Vol. 66, págs. 1-19.

20 Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, $-\text{COOH}$ puede ser $-\text{COO}^-$), entonces una sal puede formarse con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, iones de metal alcalino, tales como Na^+ y K^+ , cationes de metal alcalinotérreo, tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} , y otros cationes, tales como Al^{3+} . Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ión amonio (es decir, NH_4^+) e iones amonio sustituidos (por ejemplo, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Son ejemplos de algunos iones amonio sustituidos adecuados, aquellos obtenidos a partir de: etilamina, dietilamina, dicitlohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ión de amonio cuaternario común es $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

30 Si el compuesto es catiónico, o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, $-\text{NH}_2$ puede ser $-\text{NH}_3^+$), entonces una sal puede formarse con un anión adecuado. Los ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de ácidos inorgánicos adecuados: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico, y fosforoso.

35 Los ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetoxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, canforsulfónico, cinnámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftalen carboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, múcico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanilico, tartárico, toluenosulfónico, y valérico. Los ejemplos de aniones orgánicos adecuados poliméricos incluyen, pero sin limitación, aquellos obtenidos a partir de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetil celulosa.

A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto en particular también incluye formas de sal del mismo.

45 Solvatos e hidratos

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar, y/o manejar un solvato correspondiente del compuesto. El término "solvato" se usa en el presente documento en el sentido convencional para referirse a un complejo de soluto (por ejemplo, compuesto, sal del compuesto) y un disolvente. Si el disolvente es agua, el solvato puede denominarse convenientemente hidrato, por ejemplo, un mono-hidrato, un di-hidrato, un tri-hidrato, etc.

A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto en particular también incluye formas de hidrato y solvato del mismo.

55 Formas químicamente protegidas

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar, y/o manejar el compuesto de una forma químicamente protegida. La expresión "forma químicamente protegida" se usa en el presente documento en el sentido convencional y es válida para un compuesto en el que uno o más grupos funcionales reactivos están protegidos de reacciones químicas indeseables en condiciones especificadas (por ejemplo, pH, temperatura, radiación, disolvente, y similares). En la práctica, se usan métodos químicos conocidos para hacer que un grupo funcional sea no reactivo de forma reversible, que de otra forma sería reactivo, en las condiciones especificadas. En una forma químicamente protegida, uno o más grupos funcionales reactivos están en forma de un grupo protegido o protector (también conocidos como grupo enmascarado o de enmascaramiento o un grupo bloqueado o de bloqueo). Protegiendo un grupo funcional reactivo, pueden realizarse reacciones que implican otros grupos funcionales reactivos no protegidos, sin afectar al grupo protegido; el grupo protector puede retirarse, normalmente en una etapa posterior,

sin afectar sustancialmente al resto de la molécula. Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green y P. Wuts; 4ª Edición; John Wiley y Sons, 2006).

Una amplia diversidad de dichos métodos de "protección", "bloqueo" o "enmascaramiento" se usa ampliamente y se conoce bien en la síntesis orgánica. Por ejemplo, un compuesto que tiene dos grupos funcionales reactivos no equivalentes, ambos de los cuales serán reactivos en las condiciones especificadas, pueden derivatizarse para proporcionar uno de los grupos funcionales "protegido", y por lo tanto no reactivo, en las condiciones especificadas; protegido de esta manera, el compuesto puede usarse como un reactivo, que tiene eficazmente únicamente un grupo funcional reactivo. Después de que se complete la reacción deseada (que implica al otro grupo funcional), el grupo protegido puede "desprotegerse" para devolverlo a su funcionalidad original.

Por ejemplo, un grupo hidroxilo puede protegerse como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un éter t-butílico; un bencilo, benzhidrilo (difenilmetilo), o tritilo (trifenilmetil)éter; un trimetilsililo o t-butildimetilsilil éter; o un acetil éster (-OC(=O)CH₃, -OAc).

Por ejemplo, un grupo aldehído o cetona puede protegerse como un acetal (R-CH(OR)₂) o cetal (R₂C(OR)₂), respectivamente, en el que el grupo carbonilo (>C=O) se convierte en un diéter (>C(OR)₂), por reacción con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente por hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido.

Por ejemplo, un grupo amina puede protegerse, por ejemplo, como una amida (-NRCO-R) o un uretano (-NRCO-OR), por ejemplo, como: una metil amida (-NHCO-CH₃); una benciloxi amida (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); como una t-butoxi amida (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); una 2-bifenil-2-propoxi amida (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), como una 9-fluorenilmetoxi amida (-NH-Fmoc), como una 6-nitroveratriloxi amida (-NH-Nvoc), como una 2-trimetilsililetiloxi amida (-NH-Teoc), como una 2,2,2-tricloroetiloxi amida (-NH-Troc), como una aliloxi amida (-NH-Alloc), como una 2(-fenilsulfonil)etiloxi amida (-NH-Psec); o, en casos adecuados (por ejemplo, aminas cíclicas), como un radical nitróxido (>N-O·).

Por ejemplo, un grupo ácido carboxílico puede protegerse como un éster por ejemplo, como: un alquil C₁₋₇ éster (por ejemplo, un éster metílico; un t-butil éster); un haloalquilo C₁₋₇ éster (por ejemplo, un trihaloalquil C₁₋₇ éster); un trihaloalquil C₁₋₇ silil-alquil C₁₋₇ éster; o un aril C₅₋₂₀-alquil C₁₋₇ éster (por ejemplo, un éster bencílico, un nitrobenzil éster); o como una amida, por ejemplo, como una metil amida.

Por ejemplo, un grupo tiol puede protegerse como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un bencil tioéter; un acetamidometil éter (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Profármacos

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar, y/o manejar el compuesto en forma de un profármaco. El término "profármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que, cuando se metaboliza (por ejemplo, *in vivo*), produce el compuesto activo deseado. Normalmente, el profármaco es inactivo, o menos activo que el compuesto activo deseado, pero puede proporcionar unas propiedades de manipulación, administración, o metabólicas ventajosas.

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster inestable metabólicamente, fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) se escinde para producir el fármaco activo. Dichos ésteres pueden formarse por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos ácido carboxílico (-C(=O)OH) en el compuesto precursor, con, cuando sea adecuado, protección anterior de cualquiera de los grupos reactivos presentes en el compuesto precursor, seguido de desprotección, si es necesario.

Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto que, tras una reacción química adicional, produce el compuesto activo (por ejemplo, como en ADEPT, GDEPT, LIDEPT, etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado de glucósido, o puede ser un derivado éster de aminoácido.

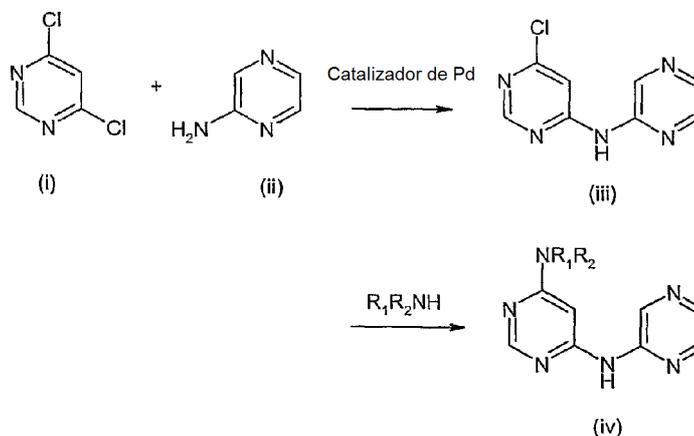
Síntesis química

En el presente documento se describen varios métodos para la síntesis química de compuestos de diarilamina biarilamina que se describen en el presente documento. Estos y/u otros métodos bien conocidos pueden modificarse y/o adaptarse de maneras conocidas para facilitar la síntesis de compuestos adicionales descritos en el presente documento.

En un procedimiento (Método general A), los compuestos de tipo (iv) se preparan mediante un método como se muestra en el siguiente esquema. Se acoplan los compuestos disponibles en el mercado (i) e (ii), por ejemplo, en condiciones de aminación mediada por paladio, normalmente con calentamiento y en presencia de base, para dar diarilamina (iii). La reacción posterior con una amina, normalmente en presencia de una base terciaria, tal como

triethylamina a temperaturas elevadas en NMP usando baño de aceite o calentamiento por microondas, seguido de la eliminación de cualquier grupo protector en el componente amina, da el compuesto requerido (iv). Como alternativa, el orden del desplazamiento secuencial por las dos aminas puede invertirse.

Esquema de referencia 1

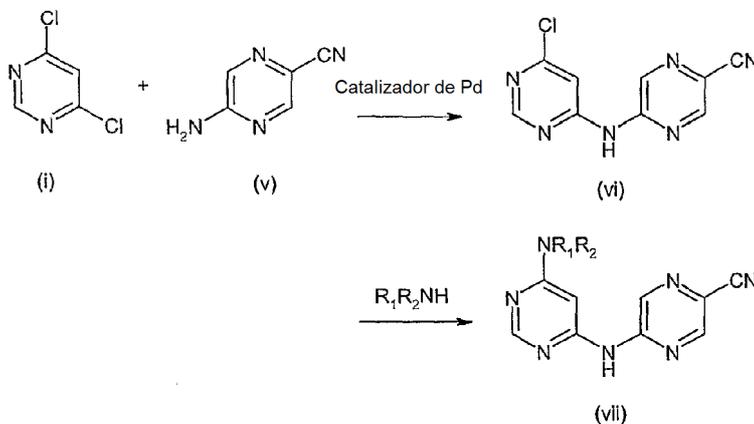


5

En otro procedimiento (Método general B), los compuestos de tipo (vii) se preparan mediante un método como se ilustra en el siguiente esquema. Los compuestos disponibles en el mercado (i) y (v) se acoplan, por ejemplo, en condiciones de aminación mediada por paladio, normalmente con calentamiento y en presencia de base para dar diarilamina (vi). La reacción posterior con una amina, normalmente en presencia de una base terciaria, tal como triethylamina a temperaturas elevadas en NMP usando baño de aceite o calentamiento por microondas, seguido de la eliminación de cualquier grupo protector en el componente amina, da el compuesto requerido (vii). Como alternativa, el orden del desplazamiento secuencial por las dos aminas puede invertirse.

10

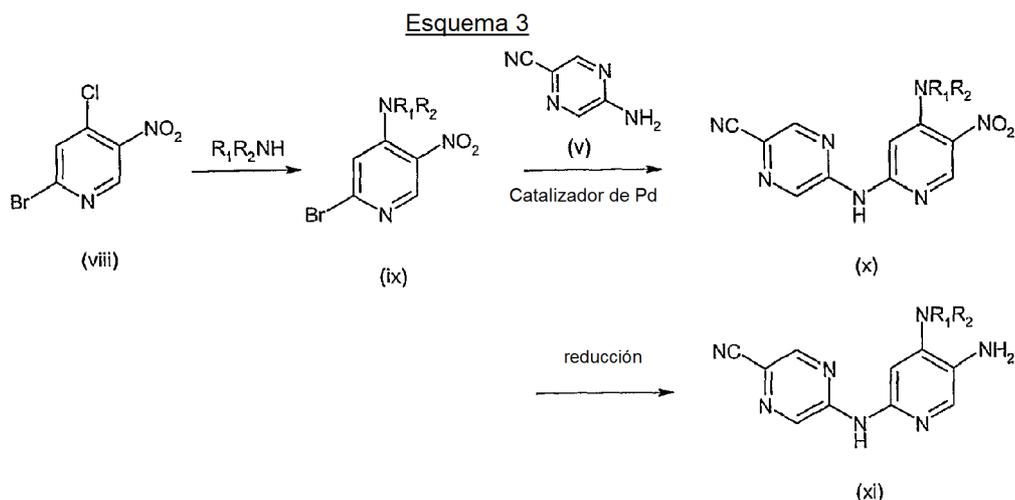
Esquema de referencia 2



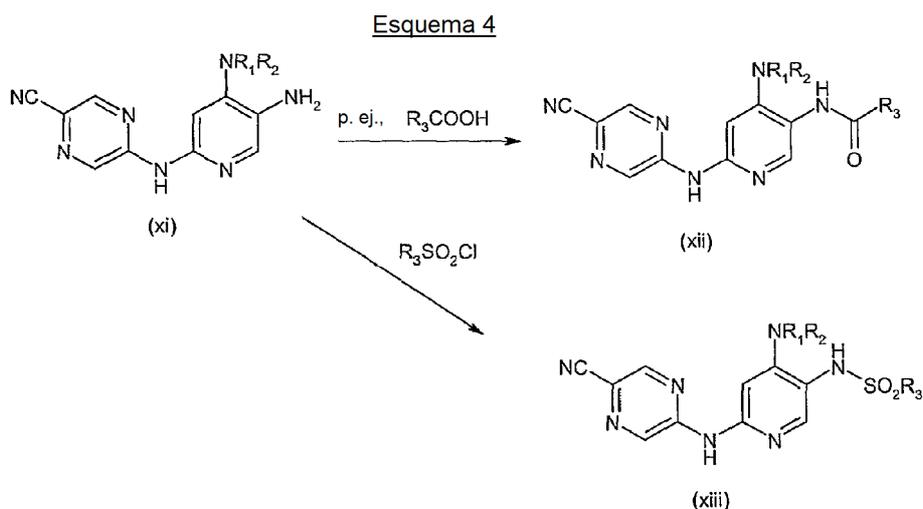
15

En otro procedimiento (Método general C), los compuestos del tipo (xi) se preparan mediante un método como se ilustra en el siguiente esquema. Se trata 2-bromo-4-cloro-5-nitropiridina (viii) con una amina, normalmente en acetonitrilo y en presencia de una base terciaria para proporcionar el intermedio (ix). El tratamiento de este intermedio con 2-amino-5-cianopiridazina (v) en condiciones de aminación mediada por paladio, normalmente con calentamiento y en presencia de base, da la bisarilamina (x). La reducción del grupo nitro usando cloruro de estaño (II) o una mezcla de metal/ácido seguido de la eliminación de cualquier grupo protector en el componente amina da el compuesto (xi).

20

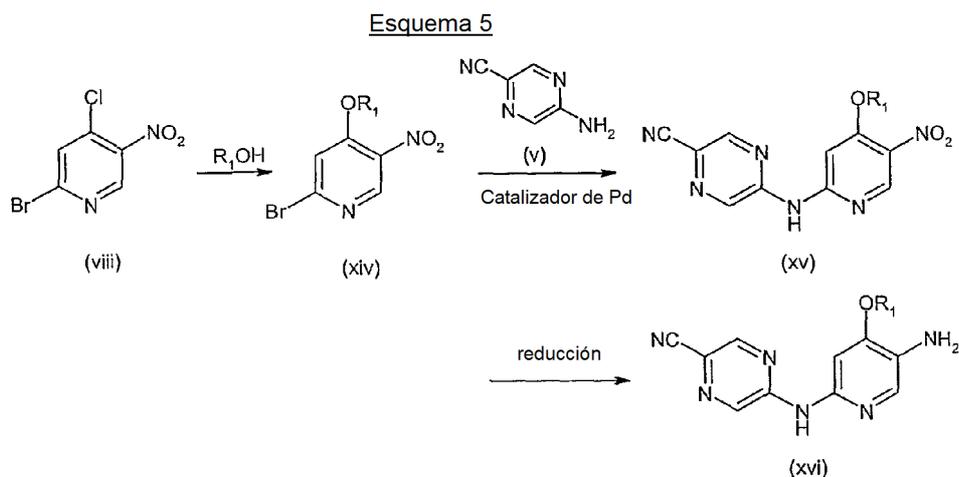


En otro procedimiento (Método general D), los compuestos del tipo (xii) y (xiii) se preparan mediante un método como se ilustra en el siguiente esquema. La amina (xi) se trata con un ácido en condiciones de formación de amida convencionales usando un agente de activación tal como EDC. Como alternativa, la amina se trata con un anhídrido u otra forma de ácido activado. La eliminación de cualquier grupo protector en el componente amina da entonces las amidas (xii). El tratamiento de amina (xi) con un cloruro de sulfonilo normalmente en presencia de una base terciaria, tal como trietilamina da lugar a sulfonamidas (xiii).

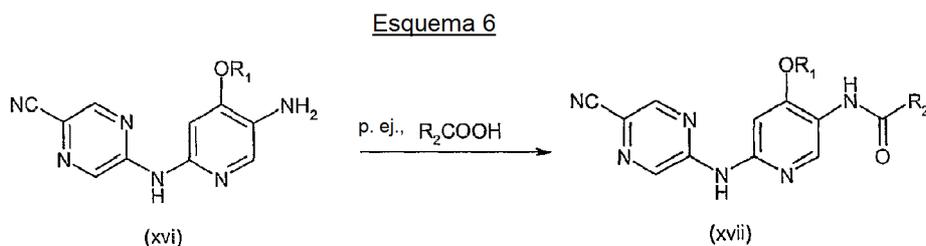


10 En otro procedimiento (Método general E), los compuestos del tipo (xvi) se preparan mediante un método como se ilustra en el siguiente esquema. Se trata 2-bromo-4-cloro-5-nitropiridina (viii) con un alcohol y una base fuerte, tal como hidruro sódico, normalmente en DMF para proporcionar el intermedio (xiv). El tratamiento de este intermedio con 2-amino-5-cianopiridina (v) en condiciones de aminación mediada por paladio, normalmente con calentamiento y en presencia de base, da la diarilamina (xv). La reducción del grupo nitro usando cloruro de estaño (II) o una mezcla de metal/ácido seguido de la eliminación de cualquier grupo protector en el componente alcohol proporciona entonces el compuesto (xvi).

15

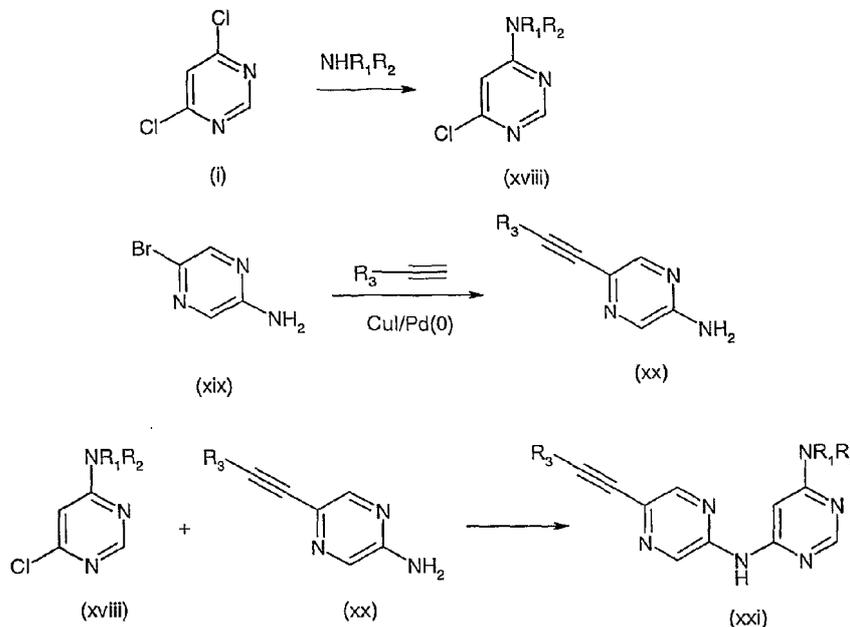


- 5 En otro procedimiento (Método general F), los compuestos del tipo (xvii) se preparan mediante un método como se ilustra en el siguiente esquema. La amina (xvi) se trata con un ácido en condiciones de formación de amida convencionales usando un agente de activación tal como EDC. Como alternativa, la amina se trata con un anhídrido u otra forma de ácido activado. La eliminación de cualquier grupo protector en el componente amina da entonces las amidas (xvii).



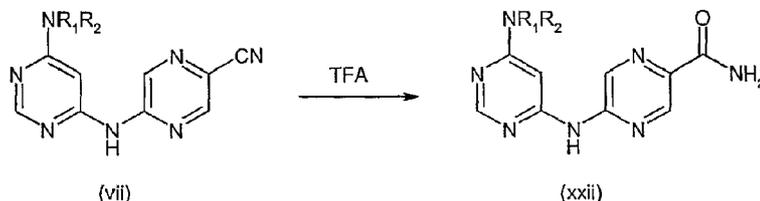
- 10 En otro procedimiento (Método general G), los compuestos del tipo (xxi) se preparan mediante un método como se ilustra en el siguiente esquema. El tratamiento de dicloropirimidina (i) con una amina, normalmente con calentamiento y en presencia de una base terciaria, proporciona el intermedio (xviii). El acoplamiento de Sonogashira de 2-bromo-5-aminopirazina (xix) y un alquino da la amina (xx). El tratamiento del intermedio (xviii) con (xx) en condiciones de aminación mediada por paladio, normalmente con calentamiento y en presencia de base da, después de la eliminación de cualquier grupo protector, las biarilaminas (xxi).
- 15

Esquema de referencia 7



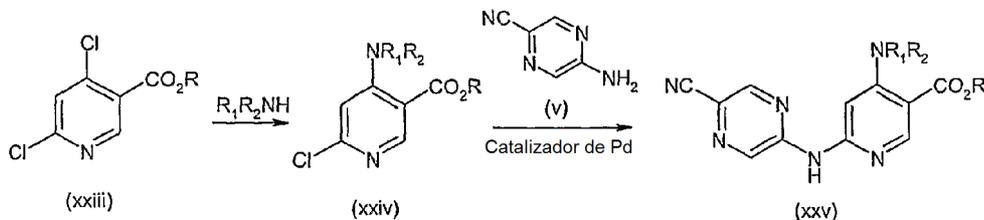
5 En otro procedimiento (Método general H), los compuestos del tipo (xxii) se preparan mediante un método como se ilustra en el siguiente esquema. Los nitrilos (vii) se tratan con ácido trifluoroacético, normalmente con calentamiento, para proporcionar las amidas primarias (xxii).

Esquema de referencia 8



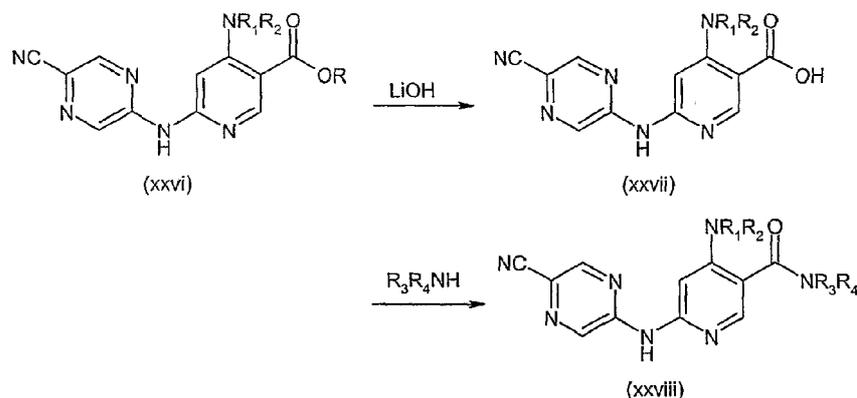
10 En otro procedimiento (Método general I), los compuestos del tipo (xxv) se preparan mediante un método como se ilustra en el siguiente esquema. Los 2,4-dicloropiridin-5-carboxilatos (xxiii) se tratan con aminas, normalmente con baño de aceite y calentamiento por microondas, y normalmente en presencia de una base de amina terciaria, para proporcionar piridinas (xxiv). El tratamiento de intermedios (xxiv) con (v) en condiciones de aminación mediada por paladio, normalmente con calentamiento y en presencia de base da, después de la eliminación de cualquier grupo protector, las biarilaminas (xxv).

Esquema 9



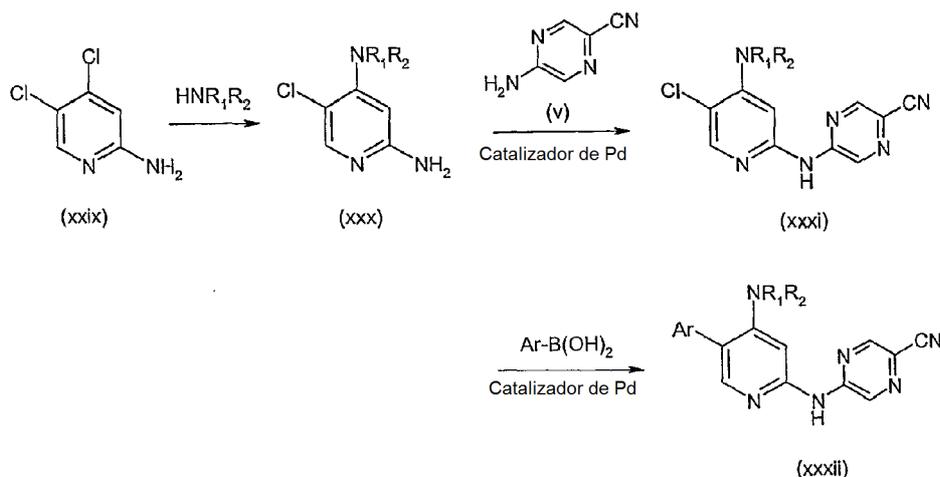
15 En otro procedimiento (Método general J), los compuestos del tipo (xxviii) se preparan mediante un método como se ilustra en el siguiente esquema. Los ésteres (xxvi) se hidrolizan para dar los ácidos (xxvii) con alcóxidos, normalmente hidróxido de litio. Los ácidos (xxvii) se tratan con una amina en condiciones de formación de amida convencionales usando un agente de activación tal como TBTU.

Esquema 10



5 En otro procedimiento (Método general K), los compuestos del tipo (xxii) se preparan mediante un método como se ilustra en el siguiente esquema. Se trata 2-amino-4,5-dicloropiridina (xxix) con una amina, normalmente con un baño de aceite o calentamiento por microondas, para dar la 5-cloropiridina (xxx). El tratamiento del intermedio (xxx) con (v) en condiciones de aminación mediada por paladio, normalmente con calentamiento y en presencia de base da el intermedio (xxxi). El tratamiento del intermedio (xxxi) con un ácido arilborónico o éster arilborónico en condiciones de acoplamiento cruzado mediado por paladio, normalmente con calentamiento y en presencia de base da, después de la eliminación de cualquier grupo protector, las biarilaminas (xxxii).

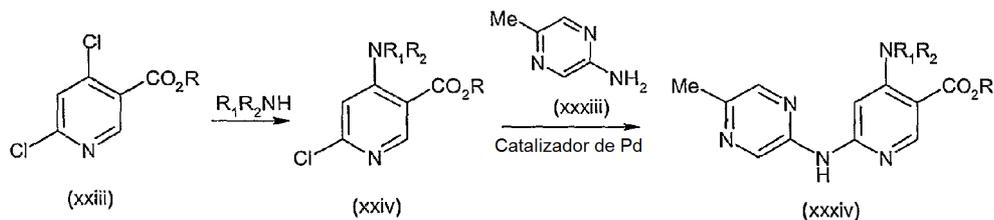
Esquema 11



10

15 En otro procedimiento (Método general I), los compuestos del tipo (xxxiv) se preparan mediante un método como se ilustra en el siguiente esquema. Se tratan los 2,4-dicloropiridin-5-carboxilatos (xxiii) con aminas, normalmente con un baño de aceite o calentamiento por microondas, y normalmente en presencia de una base de amina terciaria, para proporcionar las piridinas (xxiv). El tratamiento de los intermedios (xxiv) con 2-amino-5-metilpirazina disponible en el mercado (xxxiii) en condiciones de aminación mediada por paladio, normalmente con calentamiento y en presencia de base da, después de la eliminación de cualquier grupo protector, las biarilaminas (xxxiv).

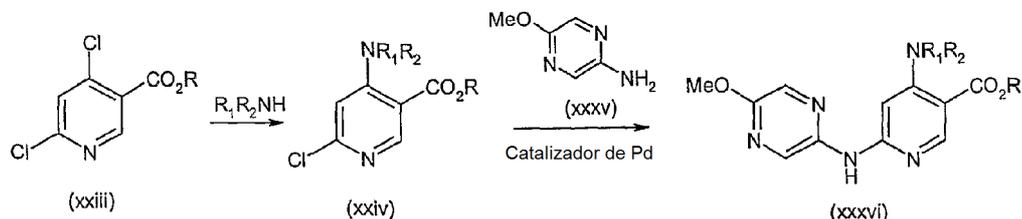
Esquema de referencia 12



20 En otro enfoque, (Método general M), los compuestos del tipo (xxxvi) se preparan mediante un método como se ilustra en el siguiente esquema. Los 2,4-dicloropiridin-5-carboxilatos (xxiii) se tratan con aminas, normalmente con un baño de aceite o calentamiento por microondas, y normalmente en presencia de una base de amina terciaria,

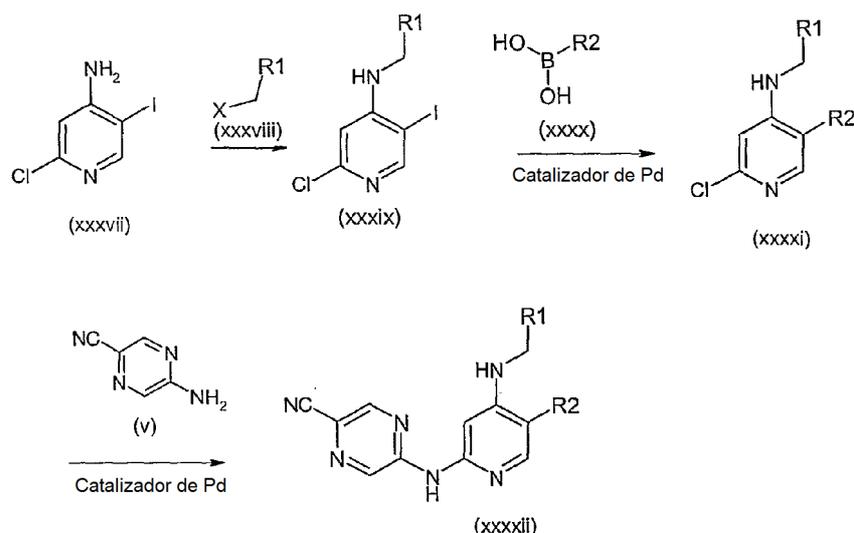
para proporcionar piridinas (xxiv). El tratamiento de los intermedios (xxiv) con 2-amino-5-metoxipirazina (xxxv) en condiciones de aminación mediada por paladio, normalmente con calentamiento y en presencia de base da, después de la eliminación de cualquier grupo protector, las biarilaminas (xxxvi).

Esquema de referencia 13



5 En otro procedimiento (Método general N), los compuestos del tipo (xxxii) se preparan mediante un método ilustrado en el siguiente esquema. La 2-cloro-4-amino-5-yodopiridina (xxxvii) se alquila con haluros de alquilo o tosilatos de alquilo (xxxviii) en presencia de una base fuerte, por ejemplo hidruro sódico, normalmente con calentamiento. Los intermedios (xxxix) se tratan con un ácido aril o alquénil borónico (xxxx) en presencia de un catalizador de paladio y base, normalmente paladio (0) tetraquis(trifenilfosfina) y carbonato sódico, en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, con un baño de aceite o calentamiento por microondas, para dar los intermedios (xxxxi). Los intermedios (xxxxi) se hacen reaccionar con 2-amino-4-cianopirazina (v) en condiciones de aminación mediada por paladio, normalmente con calentamiento y en presencia de base, para dar, después de la eliminación de cualquier grupo protector, las biarilaminas (xxxii).

Esquema 14



15 Composiciones

20 Se describe en el presente documento una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de BAA, como se describe en el presente documento, y vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 También se describe en el presente documento un método para preparar una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende mezclar un compuesto de BAA, como se describe en el presente documento, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Usos

30 Los compuestos descritos en el presente documento son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades y afecciones que mejoran por la inhibición de la función de cinasa CHK1, tal como, por ejemplo, enfermedades proliferativas, cáncer, etc.

Uso en métodos de inhibición de CHK1

35 También se describe en el presente documento un método para inhibir la función de cinasa CHK1, *in vitro* o *in vivo*,

que comprende poner en contacto una cinasa CHK1 con una cantidad efectiva de un compuesto de BAA, como se describe en el presente documento.

5 También se describe en el presente documento un método para inhibir la función de cinasa CHK1 en una célula, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto de BAA, como se describe en el presente documento.

10 En una realización, el método comprende adicionalmente poner en contacto la célula con uno o más agentes diferentes seleccionados entre: (a) un inhibidor de la ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente dañino para el ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a los microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

Los ensayos adecuados para determinar la inhibición de la función de cinasa CHK1 se describen en el presente documento y/o se conocen en la técnica.

15 Uso en métodos para inhibir la proliferación celular, etc.

Los compuestos de BAA descritos en el presente documento, por ejemplo, (a) regulan (por ejemplo, inhiben) la proliferación celular; (b) inhiben la progresión del ciclo celular; (c) promueven la apoptosis; o (d) una combinación de una o más de estas.

20 También se describe en el presente documento un método para regular (por ejemplo, inhibir) la proliferación celular (por ejemplo, proliferación de una célula), inhibir la progresión del ciclo celular, promover la apoptosis, o una combinación de una o más de estas, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de BAA, como se describe en el presente documento.

25 En una realización, el método es un método para regular (por ejemplo, inhibir) la proliferación celular (por ejemplo, proliferación de una célula), *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de BAA, como se describe en el presente documento.

30 En una realización, el método comprende adicionalmente poner en contacto la célula con uno o más agentes diferentes seleccionados entre: (a) un inhibidor de la ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente dañino para el ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a los microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

35 En una realización, el método se realiza *in vitro*.
En una realización, el método se realiza *in vivo*.

En una realización, el compuesto de BAA se proporciona en forma de una composición farmacéuticamente aceptable.

40 Puede tratarse cualquier tipo de célula, incluyendo, pero sin limitación, de pulmón, gastrointestinal (incluyendo, por ejemplo, intestino, colon), de mama (mamaria), ovárica, próstata, de hígado (hepática), de riñón (renal), de vejiga, páncreas, cerebral, y de la piel.

45 Un experto habitual en la materia es fácilmente capaz de determinar si un compuesto candidato regula o no (por ejemplo, inhibe) la proliferación celular, etc. Por ejemplo, se describen en el presente documento ensayos que pueden usarse convenientemente para determinar la actividad ofrecida por un compuesto particular.

50 Por ejemplo, una muestra de células (por ejemplo, procedentes de un tumor) pueden cultivarse *in vitro* y ponerse en contacto un compuesto con dichas células, y observarse el efecto del compuesto sobre estas células. Como ejemplo del "efecto", puede determinarse el estado morfológico (por ejemplo, vivas o muertas, etc.) de las células. En los casos donde se encuentra que el compuesto ejerce una influencia sobre las células, esto puede usarse como marcador pronóstico o diagnóstico de la eficacia del compuesto en los métodos para tratar a un paciente que porte células del mismo tipo celular.

55 Uso en métodos de terapia

También se describe en el presente documento un compuesto de BAA, como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

60 En una realización, el método de tratamiento comprende el tratamiento tanto con (i) un compuesto de BAA, como se describe en el presente documento, como (ii) uno o más agentes diferentes seleccionados entre: (a) un inhibidor de la ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente dañino para el ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a los microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

65 También se describen en el presente documento (a) un inhibidor de la ADN topoisomerasa I o II, (b) un agente dañino para el ADN, (c) un antimetabolito o inhibidor de TS, o (d) un agente dirigido a los microtúbulos, como se

describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia, en el que el método de tratamiento comprende el tratamiento tanto con (i) un compuesto de BAA, como se describe en el presente documento, como (a) el inhibidor de ADN topoisomerasa I o II, (b) el agente dañino para el ADN, (c) el antimetabolito o inhibidor de TS, o (d) el agente dirigido a los microtúbulos.

5

Uso en la fabricación de medicamentos

También se describe en el presente documento el uso de un compuesto de BAA, como se describe en el presente documento, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento.

10

En una realización, el medicamento comprende el compuesto de BAA.

En una realización, el tratamiento comprende el tratamiento tanto con (i) un medicamento que comprende un compuesto de BAA, como se describe en el presente documento, como (ii) uno o más agentes diferentes seleccionados entre: (a) un inhibidor de la ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente dañino para el ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a los microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

15

También se describe en el presente documento el uso de (a) un inhibidor de la ADN topoisomerasa I o II, (b) un agente dañino para el ADN, (c) un antimetabolito o inhibidor de TS, o (d) un agente dirigido a los microtúbulos, como se describe en el presente documento, en la preparación de un medicamento para su uso en un tratamiento, en el que el tratamiento comprende un tratamiento tanto con (i) un compuesto de BAA, como se describe en el presente documento, como (a) el inhibidor de ADN topoisomerasa I o II, (b) el agente dañino para el ADN, (c) el antimetabolito o inhibidor de TS, o (d) el agente dirigido a los microtúbulos.

20

Métodos de tratamiento

También se describe en el presente documento un método de tratamiento que comprende administrar a un paciente que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de BAA, como se describe en el presente documento, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica.

30

En una realización, el método comprende adicionalmente administrar al sujeto uno o más agentes diferentes seleccionados entre: (a) un inhibidor de la ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente dañino para el ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a los microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

Afecciones tratadas - Afecciones mediadas por CHK1

35

En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es tratamiento de una enfermedad o afección que está mediada por CHK1.

Afecciones tratadas - Afecciones mejoradas por la inhibición de la función de cinasa CHK1

40

En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento de: una enfermedad o afección que mejora por la inhibición de la función de cinasa CHK1.

45

Afecciones tratadas - Afecciones proliferativas y cáncer

En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento de: una afección proliferativa.

50

La expresión "afección proliferativa", como se usa en el presente documento, se refiere a una proliferación celular no deseada o incontrolada de células excesivas o anormales que no es deseada, tal como, crecimiento neoplásico o hiperplásico.

En una realización, el tratamiento es tratamiento de: una afección proliferativa caracterizada por una proliferación celular benigna, premaligna o maligna, incluyendo, pero sin limitación, neoplasias, hiperplasias, y tumores (por ejemplo, histiocitoma, glioma, astrocitoma, osteoma), cánceres (véase más adelante), psoriasis, enfermedades óseas, trastornos fibroproliferativos (por ejemplo, de tejidos conectivos), fibrosis pulmonar, aterosclerosis, proliferación de células del músculo liso en los vasos sanguíneos, tales como estenosis o restenosis después de angioplastia.

60

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de: cáncer.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de: cáncer negativo a p53.

65

En una realización, el tratamiento es tratamiento de: cáncer de pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer gastrointestinal, cáncer de estómago, cáncer de intestino, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de testículo, cáncer de hígado, cáncer de riñón, carcinoma de células renales, cáncer de vejiga, 5 cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, glioma, sarcoma, osteosarcoma, cáncer óseo, cáncer nasofaríngeo (por ejemplo, cáncer de cabeza, cáncer de cuello), cáncer de piel, cáncer escamoso, sarcoma de Kaposi, melanoma, melanoma maligno, linfoma o leucemia.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de:

10 un carcinoma, por ejemplo un carcinoma de vejiga, mama, colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, epidérmico, de hígado, pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, cáncer microcítico de pulmón y carcinomas no microcíticos de pulmón), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas (por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), estómago, cuello de útero, tiroides, próstata, de 15 piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas);
 un tumor hematopoyético de linaje linfoide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas, o linfoma de Burkett;
 un tumor hematopoyético de linaje mielóide, por ejemplo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome 20 mielodisplásico, o leucemia promielótica;
 un tumor de origen mesenquimal, por ejemplo fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma;
 un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma;
 melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xenoderoma pigmentoum; queratocarcinoma; cáncer 25 folicular de tiroides, o sarcoma de Kaposi.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de cáncer de tumor sólido.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de: cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer 30 colorrectal, melanoma o glioma.

El efecto anticáncer puede surgir mediante uno o más mecanismos, incluyendo, pero sin limitación, la regulación de la proliferación celular, la inhibición de la progresión del ciclo celular, la inhibición de la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos), la inhibición de la metástasis (la dispersión de un tumor a partir de su origen), la 35 inhibición de la invasión (la dispersión de células tumorales en estructuras vecinas normales), o la promoción de la apoptosis (muerte celular programada). Los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de los cánceres descritos en el presente documento, independientemente de los mecanismos analizados en el presente documento.

40 Tratamiento

El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, en el contexto de tratar una afección, se refiere generalmente al tratamiento y terapia, ya sea de un ser humano o animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en las que se logra algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición o avance de la afección, e incluye 45 una reducción en la velocidad de avance, una detención en la velocidad de progreso, un alivio de los síntomas de la afección, una mejora de la afección, y la cura de la afección. El tratamiento como medida profiláctica (es decir, profilaxis) también está incluido. Por ejemplo, el uso con pacientes que no han desarrollado aún la afección, pero que están en riesgo de desarrollar la afección, está incluido por el término "tratamiento".

50 Por ejemplo, el tratamiento incluye la profilaxis del cáncer, reducir la incidencia de cáncer, aliviar los síntomas de cáncer, etc.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en el presente documento, se refiere a aquella cantidad de un compuesto, o un material, composición o forma de dosificación que comprende un compuesto, que 55 es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, cuando se administra de acuerdo con una pauta de tratamiento deseada.

Terapias de combinación

60 El término "tratamiento" incluye tratamientos y terapias de combinación, en las que dos o más tratamientos o terapias se combinan, por ejemplo, de manera secuencial o simultánea. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento también pueden usarse en terapias de combinación, por ejemplo, junto con otros agentes, por ejemplo, agentes citotóxicos, agentes anticancerosos, etc. Los ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, pero sin limitación, quimioterapia (la administración de agentes activos, incluyendo, por ejemplo, fármacos, anticuerpos (por 65 ejemplo, como en inmunoterapia), profármacos (por ejemplo, como en terapia fotodinámica, GDEPT, ADEPT, etc.); cirugía; radioterapia; terapia fotodinámica; terapia génica; y dietas controladas.

Por ejemplo, puede ser beneficioso combinar el tratamiento con un compuesto como se describe en el presente documento con otro uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4) agentes o terapias que regulen el crecimiento, supervivencia o diferenciación celular mediante un mecanismo diferente, por lo tanto tratando varias características del desarrollo del cáncer.

5 También se describe aquí un compuesto como se describe en el presente documento, junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, como se describe a continuación.

10 La combinación particular puede ser a discreción del médico que seleccionará las dosificaciones usando su conocimiento general común y pautas de dosificación conocidas para un médico experto.

15 Los agentes (es decir, el compuesto descrito en el presente documento, más otro uno o más agentes) pueden administrarse de manera simultánea o secuencial, y pueden administrarse en pautas de dosificación individualmente variantes y mediante vías distintas. Por ejemplo, cuando se administran secuencialmente, los agentes pueden administrarse a intervalos estrechamente espaciados (por ejemplo, durante un periodo de 5-10 minutos) o a intervalos más largos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o más horas después, o tras periodos incluso más largos cuando sea necesario), la pauta precisa de dosificación será acorde con las propiedades del agente o agentes terapéuticos.

20 Los agentes (es decir, el compuesto descrito en el presente documento, más otro uno o más agentes) pueden formularse juntos en una forma de dosificación unitaria, o como alternativa, los agentes individuales pueden formularse por separado y presentarse juntos en forma de kit, opcionalmente con instrucciones para su uso.

Terapias de combinación que emplean agentes para dañar el ADN

25 Como se analiza en el presente documento, en algunas realizaciones, el compuesto de BAA se emplea junto (por ejemplo, en combinación) con uno o más agentes diferentes seleccionados entre: (a) un inhibidor de la ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente dañino para el ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a los microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

30 Cuando se emplean tanto un compuesto de BAA como uno o más agentes diferentes, pueden usarse (por ejemplo, ponerse en contacto, administrarse, etc.) en cualquier orden. Además, pueden usarse (por ejemplo, ponerse en contacto, administrarse, etc.) juntos, como parte de una formulación única, o independientemente, como formulaciones separadas

35 Por ejemplo, con respecto a los métodos de tratamiento que emplean tanto un compuesto de BAA como uno o más agentes diferentes, los tratamientos con (por ejemplo, administración de) el compuesto de BAA pueden ser anterior a, concurrente con, o puede seguir a, los tratamientos con (por ejemplo, administración de) los uno o más agentes diferentes, o una combinación de los mismos.

40 En una realización, el tratamiento con (por ejemplo, administración de) un compuesto de BAA, es concurrente con, o sigue a, el tratamiento con (por ejemplo, la administración de) el uno o más agentes diferentes.

45 En una realización, el uno o más agentes diferentes es un inhibidor de ADN topoisomerasa I o II; por ejemplo, Etopósido, Topotecán, Camptotecina, Irinotecán, SN-38, Doxorubicina, Daunorubicina.

En una realización, el uno o más agentes diferentes son un agente que dañino para el ADN; por ejemplo, agentes alquilantes, agentes platinantes, o compuestos que generan radicales libres; por ejemplo, Temozolomida, Cisplatino, Carboplatino, Mitomicina C, Ciclofosfamida, BCNU, CCNU, Bleomicina.

50 En una realización, el uno o más agentes diferentes son un antimetabolito o inhibidor de TS; por ejemplo, 5-fluorouracilo, hidroxiaurea, Gemcitabina, Arabinosilcitosina, Fludarabina, Tomudex, ZD9331.

55 En una realización, el uno o más agentes diferentes son un agente dirigido a los microtúbulos; por ejemplo, Paclitaxel, Docetaxel, Vincristina, Vinblastina.

En una realización, el uno o más agentes diferentes son radiación ionizante (por ejemplo, como parte de radioterapia).

Otros usos

60 Los compuestos de BAA descritos en el presente documento también pueden usarse como aditivos de cultivo celular para inhibir la función de cinasa CHK1, por ejemplo, para inhibir la proliferación celular, etc.

65 Los compuestos de BAA descritos en el presente documento también pueden usarse como parte de un ensayo *in vitro*, por ejemplo, para determinar si un huésped candidato es probable que se beneficie del tratamiento con el compuesto en cuestión.

Los compuestos de BAA descritos en el presente documento también pueden usarse como un estándar, por ejemplo, en un ensayo, para identificar otros compuestos, otros inhibidores de la función de cinasa CHK1, otros agentes antiproliferativos, otros agentes anticáncer, etc.

5 Kits

También se describe en el presente documento un kit que comprende (a) un compuesto de BAA como se describe en el presente documento, o una composición que comprende un compuesto de BAA como se describe en el presente documento, por ejemplo, preferiblemente proporcionado en un recipiente adecuado y/o con un envase adecuado; y (b) instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones escritas sobre cómo administrar el compuesto o composición.

En una realización, el kit comprende adicionalmente uno o más agentes diferentes seleccionados entre: (a) un inhibidor de la ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente dañino para el ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; y (d) un agente dirigido a los microtúbulos.

Las instrucciones escritas también pueden incluir una lista de indicaciones para las que el principio activo es un tratamiento adecuado.

20 Rutas de administración

El compuesto de BAA o composición farmacéutica que comprende el compuesto de BAA puede administrarse a un sujeto mediante cualquier vía de administración conveniente, ya sea sistémica/periférica o tópica (es decir, en el sitio de acción deseado).

Las vías de administración incluyen, pero sin limitación, oral (por ejemplo, mediante ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, emplasto, etc.); transmucosa (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, emplasto, etc.); intranasal (por ejemplo, mediante pulverizador nasal); ocular (por ejemplo, mediante gotas oculares); pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o nariz), rectal (por ejemplo, mediante un supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, mediante un pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea, e intraesternal; mediante implante de un depósito o reservorio, por ejemplo, de manera subcutánea o intramuscular.

El Sujeto/Paciente

El sujeto/paciente puede ser un cordado, un vertebrado, un mamífero, un mamífero placentario, un marsupial (por ejemplo, canguro, wombat), un roedor (por ejemplo, una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo, un ratón), un lagomorfo (por ejemplo, un conejo), ave (por ejemplo, un pájaro), canino (por ejemplo, un perro), felino (por ejemplo, un gato), equino (por ejemplo, un caballo), porcino (por ejemplo, un cerdo), ovino (por ejemplo, una oveja), bovino (por ejemplo, una vaca), un primate, simio (por ejemplo, un mono o simio), un mono (por ejemplo, tití común, babuino), un simio (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangután, gibbon), o un ser humano.

Además, el sujeto/paciente puede ser cualquiera de sus formas de desarrollo, por ejemplo, un feto.

En una realización preferida, el sujeto/paciente es un ser humano.

Formulaciones

Aunque es posible administrar el compuesto de BAA de manera individual, es preferible presentarlo como una formulación farmacéutica (por ejemplo, composición, preparación, medicamento) que comprende al menos un compuesto de BAA, como se describe en el presente documento, junto con otro uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos para los expertos en la materia, incluyendo, pero sin limitación, vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, tensioactivos (por ejemplo, agentes humectantes), agentes enmascarantes, agentes colorantes, agentes saporíferos, y agentes edulcorantes. La formulación puede comprender otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

Por lo tanto, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas, como se ha definido anteriormente, y métodos para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto de BAA, como se describe en el presente documento, junto con otro uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos para los expertos en la materia, por ejemplo, vehículos, diluyentes, excipientes, etc. Si se formula como unidades discretas (por ejemplo, comprimidos, etc.), cada unidad contiene una cantidad predeterminada (dosificación) del compuesto.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos, ingredientes, materiales, composiciones, formas de dosificación, etc., que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos del sujeto en cuestión (por ejemplo, ser humano) sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, diluyente, excipiente, etc. también tiene que ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

Los vehículos, diluyentes, excipientes adecuados, etc. pueden encontrarse en textos farmacéuticos estándares, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; y Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª edición, 2005.

Las formulaciones pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el compuesto con un vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de manera uniforme e íntima el compuesto con los vehículos (por ejemplo, vehículos líquidos, vehículo sólido finamente dividido, etc.), y después dar forma al producto, si fuera necesario.

La formulación puede prepararse para proporcionar una liberación rápida o lenta; inmediata, retardada, temporizada, o liberación sostenida; o una combinación de los mismos.

Las formulaciones pueden estar de manera adecuada en forma de líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, enjuagues bucales, gotas, comprimidos (incluyendo, por ejemplo, comprimidos recubiertos), gránulos, polvos, pastillas para chupar, pastillas, cápsulas (incluyendo, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura y blanda), obleas, píldoras, ampollas, bolos, supositorios, pesarios, tinturas, geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, aceites, espumas, pulverizadores, nebulizados o aerosoles.

Las formulaciones pueden proporcionarse adecuadamente como un parche, emplasto adhesivo, vendaje, apósito, o similares que están impregnados con el uno o más compuestos y opcionalmente uno o más otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, por ejemplo, potenciadores de la penetración, permeación y absorción. Las formulaciones también pueden proporcionarse de manera conveniente en forma de un depósito o reservorio.

El compuesto puede disolverse en, suspenderse en, o mezclarse con otro uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables. El compuesto puede presentarse en un liposoma u otro microparticulado que esté diseñado para dirigirse al compuesto, por ejemplo, a componentes de la sangre o uno o más órganos.

Las formulaciones adecuadas para administración oral (por ejemplo, mediante ingestión) incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, obleas, píldoras, ampollas, bolos.

Las formulaciones adecuadas para administración bucal incluyen enjuagues bucales, pastillas para chupar, pastillas, así como parches, emplastos adhesivos, depósitos, y reservorios. Las pastillas para chupar comprenden normalmente al compuesto en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto. Las pastillas comprenden normalmente al compuesto en una matriz inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica. Los enjuagues bucales comprenden normalmente al compuesto en un vehículo líquido adecuado.

Las formulaciones adecuadas para administración sublingual incluyen comprimidos, pastillas para chupar, pastillas, cápsulas, y píldoras.

Las formulaciones adecuadas para administración transmucosa oral incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), enjuagues bucales, pastillas para chupar, pastillas, así como parches, emplastos adhesivos, depósitos, y reservorios.

Las formulaciones adecuadas para administración transmucosa no oral incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), supositorios, pesarios, geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, aceites, así como parches, emplastos adhesivos, depósitos, y reservorios.

Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica incluyen geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, y aceites, así como parches, emplastos adhesivos, vendajes, apósitos, depósitos, y reservorios.

Los comprimidos pueden producirse por medios convencionales, por ejemplo, compresión o moldeado, de manera opcional con uno o más ingredientes accesorios. Se pueden preparar comprimidos por compresión del compuesto en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos en una máquina adecuada, opcionalmente mezclados con uno

o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, goma arábiga, sorbitol, tragacanto, hidroxipropilmetil celulosa); cargas o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, hidrógeno fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice); disgregantes (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio, povidona reticulada, carboximetil celulosa sódica reticulada); agentes tensioactivos o dispersantes o humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico); conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico); aromas, agentes potenciadores del sabor, y edulcorantes. Los comprimidos moldeables pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente recubrirse o ranurarse y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del compuesto contenido en este usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos pueden proporcionarse opcionalmente con un recubrimiento, por ejemplo, para afectar a la liberación, por ejemplo un recubrimiento entérico, para proporcionar liberación en partes del tracto gastrointestinal distintas del estómago.

Las pomadas se preparan normalmente a partir del compuesto y una base de pomada parafínica o miscible en agua.

Las cremas se preparan normalmente a partir del compuesto y una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de la crema puede incluir, por ejemplo, al menos aproximadamente un 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de forma deseable un compuesto que potencie la absorción o penetración del compuesto a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración cutánea incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

Las emulsiones se preparan normalmente a partir del compuesto y una fase oleosa, que puede comprender únicamente un emulsionante (conocido también como emulgente), o puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o aceite o con tanto una grasa y un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante o emulsionantes con o sin estabilizantes constituyen lo que se denomina una cera emulsionante, y la cera, junto con el aceite y/o la grasa constituyen lo que se denomina una pomada base emulsionante que constituye la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema.

Los emulgentes adecuados y estabilizadores de la emulsión incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio. La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto en la mayor parte de los aceites que es más probable que se usen en emulsión farmacéutica puede ser muy baja. Por lo tanto, la crema debe ser preferentemente un producto no graso, que no manche y lavable con la consistencia adecuada para evitar el derrame de tubos u otros contenedores. Pueden usarse ésteres de alquilo de cadena lineal o ramificada, mono o dibásicos como di-isoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicol diéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato isopropílico, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Estos pueden usarse en solitario o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, pueden usarse lípidos de elevado punto de fusión como parafina blanca blanda y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones adecuadas para administración intranasal, donde el vehículo es líquido, incluyen, por ejemplo, pulverizador nasal, gotas nasales, o administración en aerosol mediante nebulizador, e incluyen soluciones acuosas u oleosas del compuesto.

Las formulaciones adecuadas para administración intranasal, donde el vehículo es sólido, incluyen, por ejemplo, aquellas presentadas como un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micrómetros que se administra del mismo modo que se consume el rapé, es decir, por inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un envase con el polvo sujeto cerca de la nariz.

Las formulaciones adecuadas para administración pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación) incluyen aquellas presentadas como un pulverizador de aerosol a partir de un paquete a presión, con el uso de un propulsor adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorotrifluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono, u otros gases adecuados.

Las formulaciones adecuadas para administración ocular incluyen gotas oculares en las que el compuesto se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en especial un disolvente acuoso para el compuesto.

Las formulaciones adecuadas para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato; o como una solución o suspensión para tratamiento mediante enema.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización que contienen además del compuesto, los vehículos conocidos en la técnica como adecuados.

- 5 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección), incluyen líquidos acuosos o no acuosos, isotónicos, libres de pirógenos, estériles (por ejemplo, soluciones, suspensiones), en los que el compuesto se disuelve, suspende, o de otro modo proporciona (por ejemplo, en un liposoma u otra forma microparticulada) . Dichos líquidos pueden contener adicionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizantes, bacteriostáticos, agentes suspensores, agentes espesantes, y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con la sangre (u otro fluido corporal relevante) del receptor pretendido. Los ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, y similares. Los ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para su uso en formulaciones incluyen cloruro de sodio inyectable, solución de Ringer, o Ringer Lactado inyectable. Normalmente, la concentración del compuesto en el líquido es de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores sellados monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden almacenarse en estado criodesecado (liofilizado) requiriendo únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos, y comprimidos.

20 Dosificación

Un experto en la técnica apreciará que las dosificaciones adecuadas de los compuestos de BAA, y composiciones que comprenden al compuesto de BAA, pueden variar de un paciente a otro. Determinar la dosificación óptima incluirá generalmente equilibrar el nivel de beneficio terapéutico frente a cualquier riesgo o efectos secundarios perjudiciales. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de varios factores incluyendo, pero sin limitación, la actividad del compuesto de BAA particular, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción del compuesto de BAA, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos, y/o materiales usados en combinación, la severidad de la afección, y la especie, sexo, edad, peso, afección, estado de salud general, e historial médico anterior del paciente. La cantidad de compuesto de BAA y vía de administración será en última instancia a discreción del médico, veterinario, o clínico, aunque generalmente la dosificación se seleccionará para lograr concentraciones locales en el sitio de acción que puedan lograr el efecto deseado sin causar efectos secundarios dañinos o perjudiciales sustanciales.

35 La administración puede efectuarse en una dosis, de manera continua o intermitente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos adecuados) a lo largo del curso de tratamiento. Los métodos para determinar los medios más efectivos y dosificación de la administración son bien conocidos por los expertos en la técnica y variarán con la formulación usada para terapia, el propósito de la terapia, la célula o células que se estén tratando, y el sujeto que se está tratando. Se pueden llevar a cabo administraciones únicas o múltiples con el nivel y pauta de dosificación seleccionándose por el médico tratante, veterinario, o clínico.

45 En general, una dosis adecuada del compuesto de BAA está en el intervalo de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 250 mg (más normalmente de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 25 mg) por kilogramo de peso corporal del sujeto por día. En los casos donde el compuesto es una sal, un éster, una amida, un profármaco, o similares, la cantidad administrada se calcula basándose en el compuesto precursor y por lo tanto el peso real a usar se aumenta proporcionalmente.

Ejemplos

50 Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente para ilustrar la presente invención.

Síntesis química

Métodos de cromatografía líquida - espectrometría de masas (LC-MS)

55 Los análisis por LC-MS (1) se realizaron en un espectrómetro de masas Micromass ZQ/Waters Alliance 2795 HT HPLC con una columna Phenomenex Gemini 3 µm, C18, 30 mm x 3 mm de d.i. a una temperatura de 35 °C usando el siguiente gradiente de disolvente y caudales:

- 60 Disolvente A: Amoniaco al 0,02 % y formiato amónico al 0,063 % en agua
 Disolvente B: Amoniaco al 0,02 % y Disolvente A al 5 % en acetonitrilo.
 0,00 a 2,50 minutos del 95 % de A/5 % de B al 5 % de A/95 % de B (1,2 ml/minuto)
 2,50 a 2,75 minutos del 5 % de A/95 % de B (1,2 ml/minuto)
 2,75 a 3,50 minutos del 5 % de A/95 % de B (2,0 ml/minuto)
 65 3,50 a 3,65 minutos del 5 % de A/95 % de B al 95 % de A/5 % de B (2,0 ml/minuto)
 3,65 a 4,00 minutos del 95 % de A/5 % de B (1,2 ml/minuto)

ES 2 604 947 T3

La detección UV se hizo a 220-400 nm usando un detector UV de matriz de fotodiodos Waters 996 y la ionización fue por electronebulización por iones positivos y negativos. El intervalo de detección del peso molecular fue 80-1000 amu.

- 5 Los análisis por LC-MS (2) se realizaron en un espectrómetro de masas Micromass ZQ/Waters Alliance 2795 HT HPLC con una columna Phenomenex Gemini 5 μ m, C18, 30 mm x 4,6 mm de d.i. a una temperatura de 35 °C y un caudal de 2 ml/minuto usando el siguiente gradiente de disolvente:

10 Disolvente A: Amoniaco al 0,02 % y formiato amónico al 0,063 % en agua
Disolvente B: Amoniaco al 0,02 % y Disolvente A al 5 % en acetonitrilo.
0,00 a 4,25 min del 95 % de A/5 % de B al 5 % de A/95 % de B
4,25 a 5,80 min del 5 % de A/95 % de B
5,80 a 5,90 min del 5 % de A/95 % de B al 95 % A/5 % de B
5,90 a 7,00 min del 95 % de A/5 % de B

- 15 La detección UV fue a 220-400 nm usando un detector UV de matriz de fotodiodos Waters 996 y la ionización fue por electronebulización iónica positiva o negativa. El intervalo de detección del peso molecular fue 80-1000 amu.

- 20 Los análisis por LC-MS (3) se realizaron en un sistema Micromass LCT/Waters Alliance 2795 HPLC con una columna Discovery 5 μ m, C18, 50 mm x 4,6 mm o 30 mm x 4,6 mm de d.i. de Supelco a una temperatura de 22 °C y un caudal de 1 ml/minuto usando el siguiente gradiente de disolvente:

25 Disolvente A: Metanol.
Disolvente B: Ácido fórmico al 0,1 % en agua.
0,0 - 0,3 minutos: 10 % de A/90 % de B.
0,3 - 0,6 minutos: 10 % de A/90 % de B al 20 % de A/80 % de B.
0,6 - 4,5 minutos: 20 % de A/80 % de B al 90 % A/10 % de B.
4,5 - 5,4 minutos: 90 % A/10 % de B.
30 5,4 - 5,7 minutos: 90 % de A/10 % de B al 10 % A/90 % B.
5,7 - 6,0 minutos: 10 % A/90 % de B.

La detección UV fue a 254 nm y la ionización por electronebulización iónica positiva o negativa. El intervalo de detección del peso molecular fue 50-1000 amu.

- 35 Los análisis por LC-MS (3B) se realizaron en un sistema Micromass LCT/Waters Alliance 2795 HPLC con una columna Phenomenex Gemini 3 μ m, C18, 30 mm x 4,6 mm de d.i. a una temperatura de 30 °C y un caudal de 1 ml/minuto usando el siguiente gradiente de disolvente:

40 Disolvente A: Metanol.
Disolvente B: Ácido fórmico al 0,1 % en agua.
0,0 - 0,3 minutos: 10 % A/90 % de B.
0,3 - 0,6 minutos: 10 % A/90 % de B al 20 % A/80 % de B.
0,6 - 4,5 minutos: 20 % A/80 % de B al 90 % A/10 % de B.
4,5 - 5,4 minutos: 90 % de A/10 % de B.
45 5,4 - 5,7 minutos: 90 % A/10 % de B al 10 % de A/90 % B.
5,7 - 6,0 minutos: 10 % A/90 % de B.

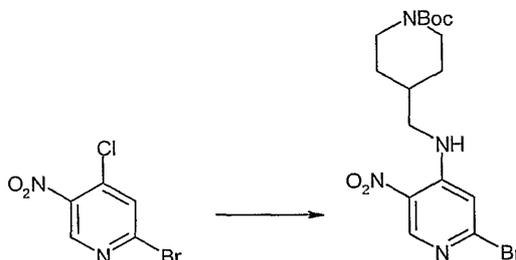
La detección UV fue a 254 nm usando un detector UV de matriz de fotodiodos Waters 2487 y la ionización fue por electronebulización iónica positiva o negativa. El intervalo de detección del peso molecular fue 50-1000 amu.

- 50 Los análisis por LC-MS (4) se realizaron en un sistema Micromass LCT/Waters Alliance 2795 HPLC con una columna Merck Chromolith SpeedROD RP-18e, 50 mm x 4,6 mm a una temperatura de 25 °C y un caudal de 2 ml/minuto usando el siguiente gradiente de disolvente:

55 Disolvente A: Metanol.
Disolvente B: Ácido fórmico al 0,1 % en agua.
0,0 - 2,25 minutos: 10 % A/90 % de B al 90 % A/10 % de B.
2,25 - 3,0 minutos: 90 % A/10 % de B.
3,0 - 3,3 minutos: 90 % A/10 % de B al 10 % de A/90 % de B.
60 3,3 - 3,5 minutos: 10 % de A/90 % de B.

La detección UV fue a 254 nm usando un detector UV de matriz de fotodiodos Waters 2487 y la ionización fue por electronebulización iónica positiva o negativa. El intervalo de detección del peso molecular fue 50-1000 amu.

65

Síntesis 44-A4-((2-Bromo-5-nitropiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

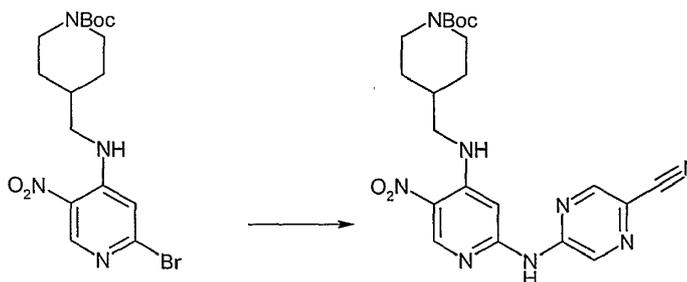
5

Una solución de 4-(aminometil)-1-boc-piperidina (370 mg, 1,73 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadió durante 1 minuto a una solución de 2-bromo-4-cloro-5-nitropiridina (373 mg, 1,57 mmol) y trietilamina (0,24 ml, 1,73 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La solución se agitó durante 30 minutos y después se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (x 3) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar 4-((2-bromo-5-nitropiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de una espuma de color pardo claro (640 mg, 98 %) que se usó sin purificación adicional.

10

^1H RMN (MeOD, 400 MHz) δ 8,82 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 4,14 (m, 3H), 3,35 (s, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,80 (m, 3H), 1,27-1,17 (m, 3H). LCMS (1) Tr = 2,35 min; m/z (ESI⁺) 415, 417 (MH⁺).

15

Síntesis 44-B4-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-nitropiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

20

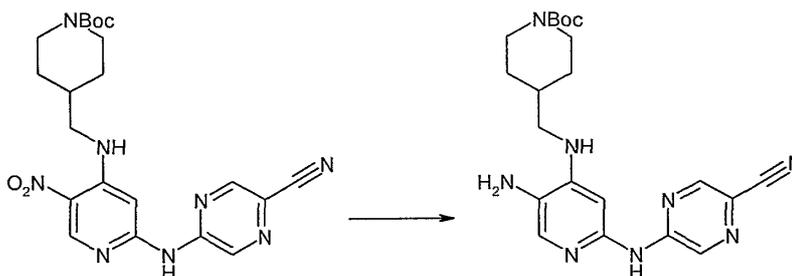
Se añadió acetato de paladio (II) (32 mg, 0,14 mmol) a (\pm)-2,2''-bis(difenilfosfino)-1,1''-binaftaleno (268 mg, 0,4 mmol) en DMF/tolueno (1/1) y la mezcla resultante se desgasificó en una atmósfera de gas nitrógeno durante 10 minutos. Se añadieron 2-amino-5-cianopirazina (172 mg, 1,43 mmol), *tert*-butóxido sódico (207 mg, 2,15 mmol) y 4-((2-bromo-5-nitropiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (595 mg, 1,43 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 5 minutos más antes de calentarse a 150 °C durante 30 minutos usando irradiación por microondas. La mezcla se concentró al vacío y se purificó parcialmente por cromatografía de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 40 %-hexano, para dar 273 mg de 4-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-nitropiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo a una pureza del 75 % que se usó sin purificación adicional.

25

30

Síntesis 44-C4-((5-amino-2-(5-cianopirazin-2-ilamino)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

35



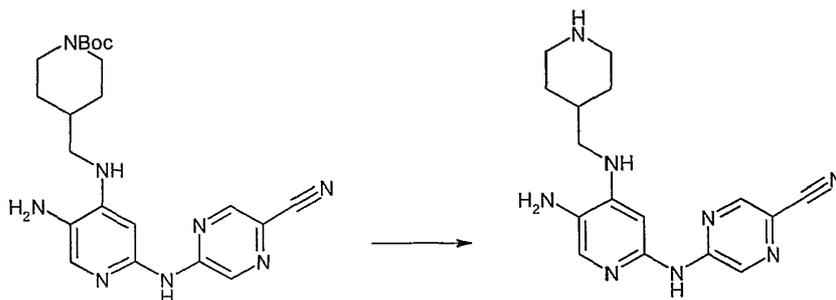
Se añadió cloruro de estaño (II) hidrato (678 mg, 5 equiv.) a una solución de 4-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-nitropiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (273 mg) en etanol (20 ml). La mezcla se calentó a

70 °C durante 30 minutos, después se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó con acetato de etilo y hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La suspensión se filtró y la fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar 4-((5-amino-2-(5-cianopirazin-2-ilamino)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en bruto (233 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

LCMS (1) Tr 1,94 min; m/z (ESI^+) 425 (MH^+), (ESI^-) 423.

Síntesis 44-D

10 5-(5-Amino-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-001)



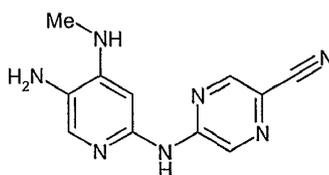
Se cargó 4-((5-amino-2-(5-cianopirazin-2-ilamino)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en bruto (50 mg) sobre un cartucho de MP-TsOH SPE, y después se eluyó tras 20 minutos con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron. El análisis por HPLC preparativa dio 5-(5-amino-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (2,36 mg, 2,4 % en 3 etapas).

^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 8,93 (s a, 1H), 8,63 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 8,34 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,86 (s a, 1H), 5,70 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,01 (t, 2H, $J = 5,6$ Hz), 2,67-2,74 (m, 2H), 2,33 (m, 1 H), 1,83 (d, 2H, $J = 11,2$ Hz), 1,27 (m, 2H). LCMS (2) Tr = 1,60 min; m/z (ESI^+) 325, (ESI^-) 323.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la descrita en la Síntesis 44, usando las aminas protegidas o desprotegidas apropiadas en lugar de 4-(aminometil)-1-boc-piperidina en la Etapa 44-A.

25 Síntesis 45

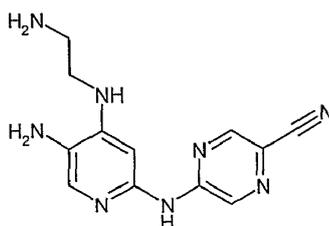
5-(5-Amino-4-(metilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-002)



El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 44, etapas 44-A a 44-C. LCMS (2) Tr = 1,51 min; m/z (ESI^+) 242 (MH^+), (ESI^-) 240.

Síntesis 46

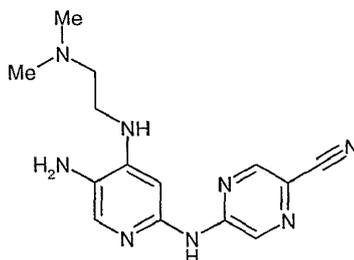
5-(5-Amino-4-(2-aminoetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-003)



El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 44, etapas 44-A a 44-C. ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 9,03 (s a, 1 H), 8,71 (d, 1 H, $J = 1,5$ Hz), 8,42 (s, 2H), 7,58 (s, 1 H), 6,92 (s a, 1 H), 6,04 (m, 1 H), 3,43-3,37 (m, 2H), 3,15 (m, 2H). LCMS (2) Tr = 1,23 min; m/z (ESI^+) 271 (MH^+), (ESI^-) 269.

Síntesis 47

5-(5-Amino-4-(2-(dimetilamino)etilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-004)

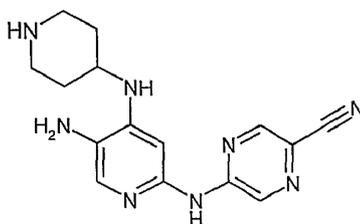


5

El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 44, etapas 44-A a 44-C. LCMS (2) Tr = 1,87 min; m/z (ESI⁺) 299 (MH⁺), (ESI⁻) 297.

10 Síntesis 48

5-(5-Amino-4-(piperidin-4-ilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-005)



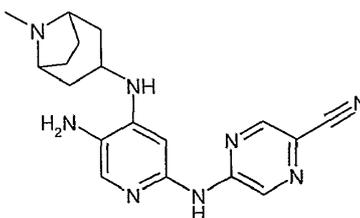
15

El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 44, etapas 44-A a 44-D. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,92 (s a, 1 H), 8,62 (d, 1 H, J = 1,5 Hz), 8,29 (s, 2H), 7,46 (s, 1 H), 6,88 (s a, 1 H), 5,40 (m, 1 H), 3,25-3,14 (m, 2H), 2,89-2,79 (m, 2H), 2,69-2,67 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,57-1,46 (m, 2H). LCMS (2) Tr = 1,68 min; m/z (ESI⁺) 311 (MH⁺), (ESI⁻) 309.

20

Síntesis 49

5-(5-Amino-4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-006)



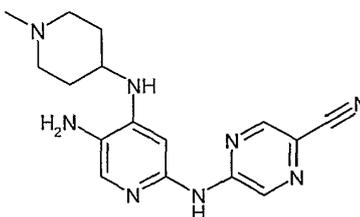
25

El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 44, etapas 44-A a 44-C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,98 (s a, 1 H), 8,61 (d, 1 H, J = 1,5 Hz), 8,37 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,71 (s a, 1H), 5,18 (m, 1 H), 3,10 (m, 2H), 2,68-2,66 (m, 1 H), 2,34-2,31 (m, 1 H), 2,23-2,07 (m, 5H), 1,94 (s, 2H), 1,79-1,73 (m, 2H), 1,69-1,63 (m, 1H). LCMS (2) Tr = 1,92 min; m/z (ESI⁺) 351 (MH⁺), (ESI⁻) 349.

30

Síntesis 50

5-(5-Amino-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-007)



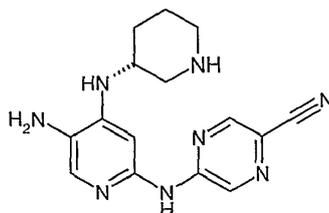
35

El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 44, etapas 44-A a 44-C. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,97 (s a, 1 H), 8,63 (d, 1 H, $J = 1,5$ Hz), 8,24 (s, 2H), 7,44 (s, 1 H), 6,83 (s a, 1 H), 5,30 (m, 1 H), 2,84-2,77 (m, 2H), 2,69-2,66 (m, 1 H), 2,20 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,07-1,91 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 2H). LCMS (2) Tr = 1,66 min, m/z (ESI $^+$) 325 (MH $^+$), (ESI $^-$) 323.

5

Síntesis 51

(R)-5-(5-Amino-4-(piperidin-3-ilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-008)



10

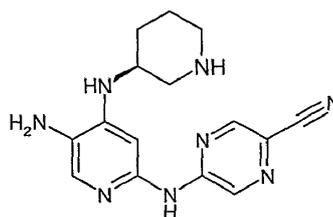
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 44, etapas 44-A a 44-D. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,94 (s a, 1 H), 8,62 (d, 1 H, $J = 1,3$ Hz), 8,33 (s, 2H), 7,46 (s, 1 H), 6,86 (s a, 1 H), 5,36 (m, 1 H), 3,38 (m, 2H), 3,22-3,17 (m, 1 H), 2,93-2,89 (m, 2H), 2,55 (s, 1 H), 2,03-1,96 (m, 1 H), 1,76-1,70 (m, 1 H), 1,57-1,41 (m, 2H). LCMS (2) Tr = 1,44 min, m/z (ESI $^+$) 311 (MH $^+$), (ESI $^-$) 309.

15

Síntesis 52

(S)-5-(5-Amino-4-(piperidin-3-ilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-009)

20



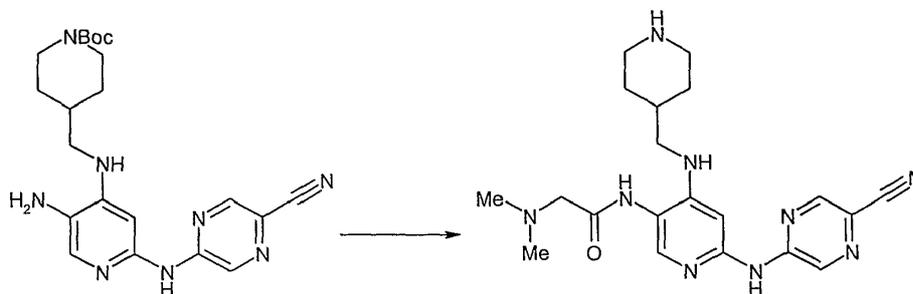
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 44, etapas 44-A a 44-D. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,80 (s a, 1 H), 8,49 (d, 1 H, $J = 1,5$ Hz), 8,22 (s a, 2H), 7,33 (s, 1 H), 6,75 (s a, 1 H), 5,32 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz), 3,37-3,30 (m, 1 H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 1H), 1,50-1,30 (m, 2H). LCMS (2) Tr = 1,67 min, m/z (ESI $^+$) 311 (MH $^+$), (ESI $^-$) 309.

25

Síntesis 53

30

N-(6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-3-il)-2-(dimetilamino)acetamida (Y-010)



35 Se añadieron diisopropiletilamina (16 μl , 0,092 mmol), *N,N*-dimetilglicina (7 mg, 0,067 mmol), HOBT (12 mg, 0,092 mmol) y EDC (17 mg, 0,092 mmol) a 4-((5-amino-2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-piridin-4-ilamino)-metil)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (26 mg, 0,061 mmol) en DMF (1,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y después se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El análisis por HPLC preparativa dio N-(6-(5-cianopirazin-2-ilamino)-4-(1-boc-piperidin-4-ilmetilamino)piridin-3-il)-2-(dimetilamino)acetamida en forma de un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en ácido trifluoroacético al 20 % en diclorometano. Después de 20 minutos, la mezcla se cargó sobre un cartucho de MP-TsOH SPE y se eluyó con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y se concentraron para dar N-(6-(5-cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-

40

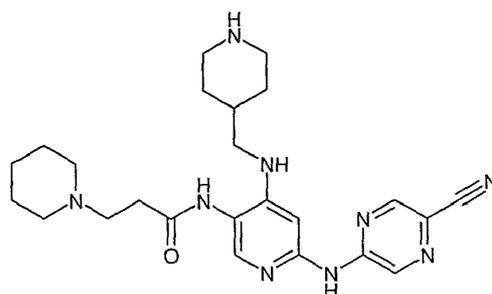
3-il)-2-(dimetilamino)acetamida (7,52 mg, 30 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10,47 (s a, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 8,72 (d, 1 H, $J = 1,6$ Hz), 7,75 (s, 1 H), 7,02 (s a, 1 H), 5,95 (t, 1 H, $J = 6,0$ Hz), 3,09 (s, 2H), 3,01-2,95 (m, 3H), 2,55 (m, 3H), 2,46-2,41 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 1,68 (d, 2H, $J = 11,2$ Hz), 1,13-1,02 (m, 2H). LCMS (2) Tr = 1,78 min; m/z (ESI $^+$) 410 (MH $^+$), (ESI $^-$) 408.

5 Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la descrita en la Síntesis 53 partiendo de la 4-sustituida-5-amino-2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-piridina apropiada, y usando el ácido apropiado en lugar de *N,N*-dimetilglicina.

10 Síntesis 54

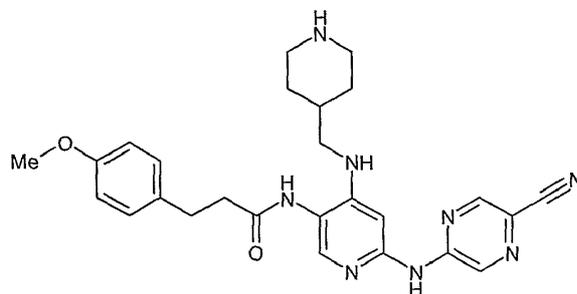
N-(6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-3-il)-3-(piperidin-1-il)propanamida (Y-011)



15 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 53. LCMS (2) Tr = 2,64 min; m/z (ESI $^+$) 464 (MH $^+$), (ESI $^-$) 462.

20 Síntesis 55

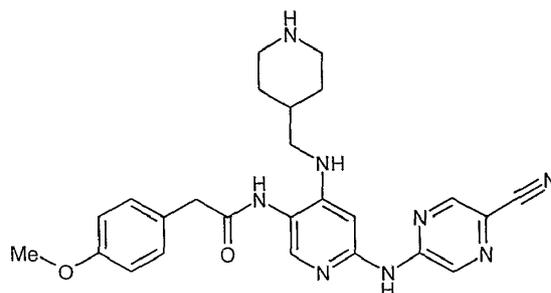
N-(6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-3-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida (Y-012)



25 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 53. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10,45 (s a, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 8,71 (d, 1 H, $J = 1,3$ Hz), 7,72 (s, 1 H), 7,18 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,99 (s a, 1H), 6,88 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 5,74 (t, 1 H, $J = 6,0$ Hz), 3,73 (s, 3H), 2,99-2,91 (m, 4H), 2,88-2,83 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,64 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,47-2,39 (t, 2H, $J = 11,6$ Hz), 1,65 (m, 3H), 1,12-0,99 (m, 2H). LCMS (2) Tr = 2,33 min; m/z (ESI $^+$) 487 (MH $^+$), (ESI $^-$) 485.

30 Síntesis 56

N-(6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-3-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida (Y-013)



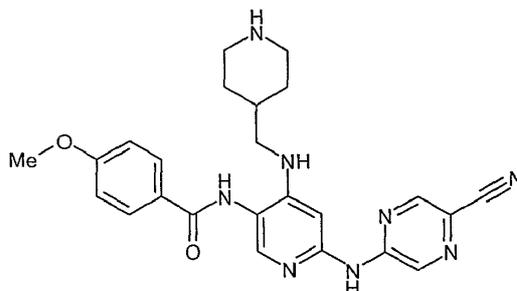
35 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 53.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,51 (s a, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 8,72 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,77 (s, 1 H), 7,28 (m, 2H), 7,03 (s a, 1 H), 6,90 (m, 2H), 5,88 (t, 1 H, J = 5,6 Hz), 3,74 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 3,02-2,93 (m, 4H), 2,49-2,45 (m, 2H), 1,66 (d, 3H, J = 11,4 Hz), 1,16-1,04 (m, 2H). LCMS (2) Tr = 2,19 min; m/z (ESI⁺) 473 (MH⁺), (ESI⁻) 471.

5

Síntesis 57

N-(6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-3-il)-4-metoxibenzamida (Y-014)



10

El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 53.

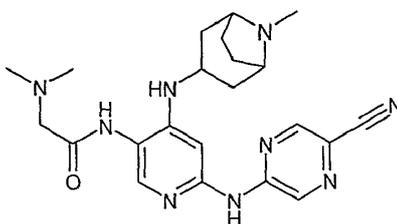
¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,44 (s a, 1 H), 9,41 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 8,67 (d, 1 H, J = 1,5 Hz), 7,93 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,99 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,18 (t, 1 H, J = 5,3 Hz), 3,77 (s, 3H), 2,89-2,97 (m, 4H), 2,46-2,39 (m, 2H), 1,64 (d, 3H, J = 11,4 Hz), 1,05 (m, 2H). LCMS (2) Tr = 2,17 min; m/z (ESI⁺) 459 (MH⁺), (ESI⁻) 457.

15

Síntesis 58

N-(6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ilamino)piridin-3-il)-2-(dimetilamino)acetamida (Y-015)

20



El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 53.

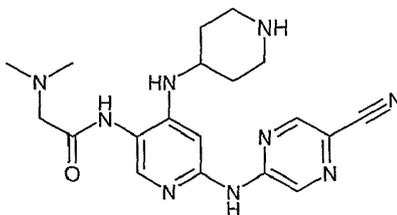
¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,39 (s a, 1 H), 9,08 (s a, 1 H), 8,72 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,89 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 5,58 (m, 1 H), 3,15 (m, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,98-1,93 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,74-1,69 (m, 2H), 1,57-1,52 (m, 2H). LCMS (2) Tr = 1,71 min; m/z (ESI⁺) 436 (MH⁺), (ESI⁻) 434.

25

Síntesis 59

N-(6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-4-ilamino)piridin-3-il)-2-(dimetilamino)acetamida (Y-016)

30



El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 53.

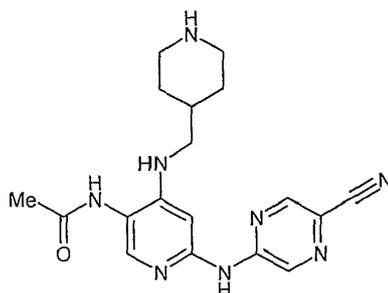
¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,49 (s a, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,74 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,36 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,12 (s a, 1 H), 5,60 (m, 1 H), 3,15-3,08 (m, 4H), 2,94-2,91 (m, 1H), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,51-1,40 (m, 2H). LCMS (2) Tr = 1,48 min; m/z (ESI⁺) 396 (MH⁺), (ESI⁻) 394.

35

Síntesis 60

N-(6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-3-il)acetamida (Y-017)

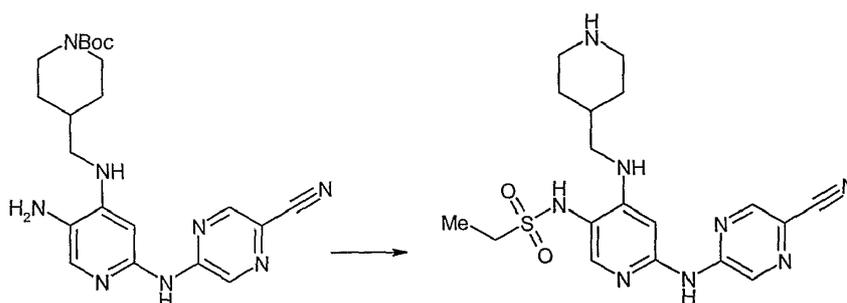
40



5 Se añadieron trietilamina (11 μ l, 0,082 mmol) y anhídrido acético (8 μ l, 0,082 mmol) a una solución de 4-((5-amino-2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-piridin-4-ilamino)-metil)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (29 mg, 0,068 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C. Después de 2 horas, la mezcla se cargó sobre un cartucho de MP-TsOH SPE, y se eluyó con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y se concentraron. La purificación por HPLC preparativa dio N-(6-(5-cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-3-il)acetamida (7,4 mg, 32 %).
 10 1 H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10,51 (s a, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,74 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,41 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,05 (s a, 1H), 6,25 (t, 1H, J = 6,1 Hz), 3,16 (d, 3H, J = 10,4 Hz), 3,04-2,97 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,67 (t, 2H, J = 11,4 Hz), 2,04 (s, 3H), 1,79 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 1,32-1,20 (m, 2H). LCMS (2) Tr = 1,57 min; m/z (ESI $^+$) 367 (MH $^+$), (ESI $^-$) 365.

Síntesis 61

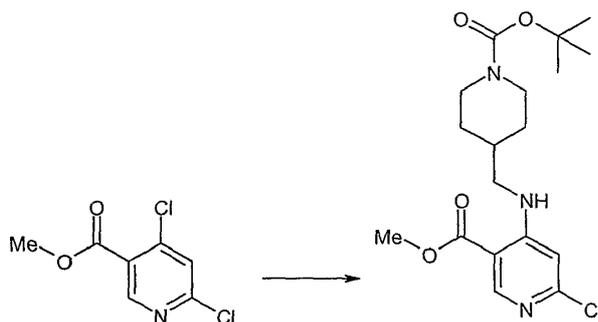
15 N-(6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-3-il)etanosulfonamida (Y-018)



20 Se añadieron trietilamina (15 μ l, 0,11 mmol) y cloruro de etilsulfonilo (8 μ l, 0,78 mmol) a una solución agitada de 4-((5-amino-2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-piridin-4-ilamino)-metil)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (30,3 mg, 0,071 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C. Después de 1,5 horas a temperatura ambiente, se añadió más cantidad de cloruro de etilsulfonilo (5,5 μ l, 0,53 mmol) y trietilamina (7,5 μ l, 0,53 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El análisis por HPLC preparativa dio N-(6-(5-cianopirazin-2-ilamino)-4-(1-Boc-piperidin-4-ilmetilamino)piridin-3-il)etanosulfonamida en forma de un sólido. El material se disolvió en ácido trifluoroacético al 20 % en diclorometano. Después de 20 minutos, la mezcla se cargó sobre un cartucho de MP-TsOH SPE y se eluyó con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron para dar N-(6-(5-cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-3-il)etanosulfonamida (2,28 mg, 8 %).
 25 1 H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,05 (s a, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,16 (s, 1H), 3,11-2,96 (m, 4H), 2,59 (m, 2H), 1,74 (d, 3H, J = 10,4 Hz), 1,25-1,14 (m, 5H). LCMS (2) Tr = 1,32 min; m/z (ESI $^+$) 417 (MH $^+$), (ESI $^-$) 415.

Síntesis 62-A

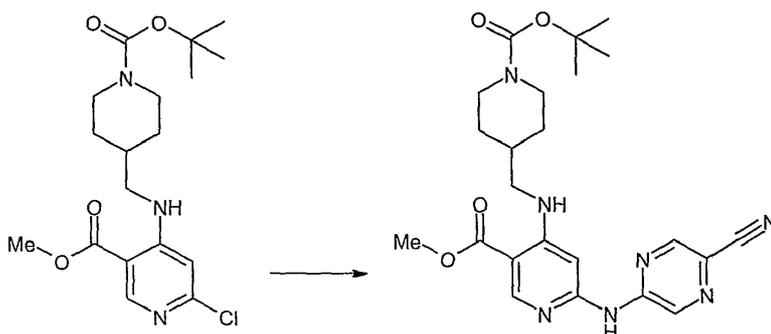
35 4-((1-(*tert*-Butoxicarbonil)piperidin-4-il)metilamino)-6-cloronicotinato de metilo



Una solución de 4,6-dicloronicotinato de metilo (1,20 g, 5,8 mmol), 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,24 g, 5,8 mmol) y trietilamina (4,09 ml, 29,1 mmol) en *n*-butanol (13 ml) se calentó a 120 °C durante 90 minutos por irradiación de microondas. El disolvente se evaporó y la mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo - hexano (1:4), para dar 4-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)metilamino)-6-cloronicotinato de metilo en forma de un sólido incoloro (1,87 g, 84 %).
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,14-1,27 (3H, m), 1,46 (9H, s) 1,76-1,78 (3H, m), 2,72 (2H, t, *J* = 12,3 Hz), 3,10 (2H, t, *J* = 5,6 Hz), 3,17 (3H, s), 4,16 (2H, s), 6,53 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,66 (1H, s). LCMS (3) Tr 5,26 min; *m/z* (ESI⁺) 386, 384 (MH⁺).

Síntesis 62-B

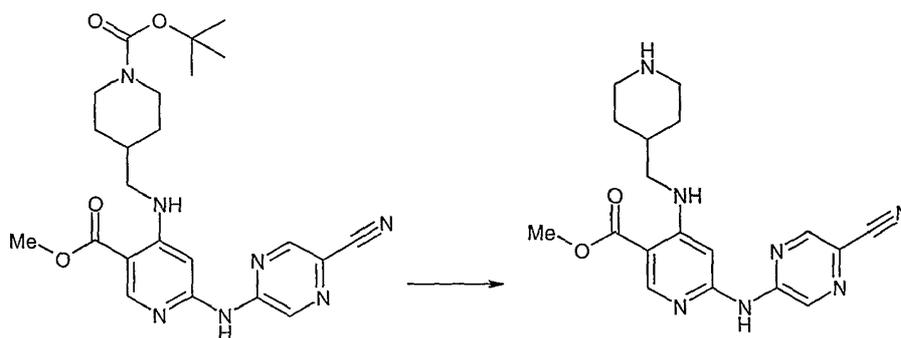
4-((1-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)metilamino)-6-(5-cianopirazin-2-ilamino)nicotinato de metilo



Se mezclaron 4-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)metilamino)-6-cloronicotinato de metilo (0,200 g, 0,52 mmol), 4-amino-cianopirazina (0,094 g, 0,78 mmol), carbonato de cesio (0,340 g, 1,04 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,021 g, 0,02 mmol) y xantphos (0,024 g, 0,04 mmol) en una atmósfera de argón antes de la adición de tolueno (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 30 minutos por irradiación de microondas. La mezcla enfriada se disolvió en metanol - diclorometano (1:1). La mezcla se purificó por cromatografía de intercambio iónico sobre resina ácida SCX-II (2 g) eluyendo con metanol, después amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y se evaporaron. El análisis por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo - hexano (1:3) dio 4-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)metilamino)-6-(5-cianopirazin-2-ilamino)nicotinato de metilo en forma de un sólido de color amarillo (0,090 g, 37 %).
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,19-1,28 (2H, m), 1,41 (9H, s), 1,79-1,82 (2H, m), 1,91-1,97 (1H, m), 2,70-2,80 (3H, m), 3,25 (2H, t, *J* = 6,3 Hz), 3,86 (3H, s), 4,12-4,14 (2H, m), 6,53 (1H, s), 7,28 (1H, s), 8,23 (1H, t, *J* = 5,3 Hz), 8,62 (1H, s), 8,66 (1H, d, *J* = 1,2 Hz), 9,16 (1H, d, *J* = 1,2 Hz) 9,58(1H, s). LCMS (3) Tr 4,37 min; *m/z* (ESI⁺) 468 (MH⁺).

Síntesis 62-C

6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)-nicotinato de metilo (Y-019)



Se añadió TFA (0,1 ml) a una solución de 4-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metilamino)-6-(5-cianopirazin-2-ilamino)nicotinato de metilo (20 mg, 0,04 mmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente. Después de

5 20 minutos, la solución se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía de intercambio iónico sobre resina ácida SCX-II (500 mg) eluyendo con metanol, y después con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se evaporó para dar el compuesto 6-(5-cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)-nicotinato de metilo en forma de un sólido de color amarillo (11 mg, 70 %).

10 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,21-1,29 (2H, m), 1,75-1,86 (3H, m), 2,05-2,09 (2H, m), 2,55-2,61 (3H, m), 3,04-3,07 (2H, m), 3,20 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 3,87 (3H, s), 7,28 (1 H, s), 8,22 (1 H, s), 8,64 (1 H, d, $J = 1,2$ Hz), 8,66 (1 H, d, $J = 1,2$ Hz), 9,20(1 H, s). LCMS (3) Tr 1,50 min; m/z (ESI^+) 368 (MH^+).

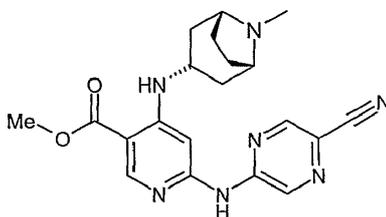
Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la descrita en la Síntesis 62, usando las diaminas protegidas o no protegidas apropiadas en lugar de 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en la Síntesis

15 62-A.

Síntesis 63

6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-((1R,3s,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)nicotinato de metilo (Y-020)

20



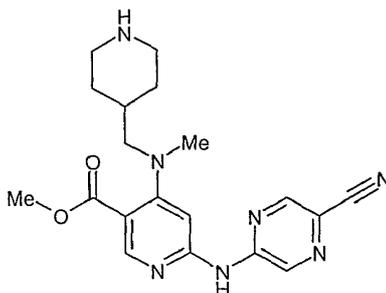
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 62, etapas 62-A, 62-B y

25 ^1H RMN (500 MHz, d_4 -MeOD) δ 1,80 (2H, t, $J = 11,7$ Hz), 2,06-2,08 (2H, m), 2,25-2,28 (2H, m), 2,35-2,37 (2H, m), 2,61 (3H, s), 3,32 (2H, dt, $J = 3,2, 1,6$ Hz), 3,68 (2H, s), 3,87 (3H, s), 3,95-4,01 (1H, m), 7,42 (1H, s), 8,60 (1H, d, $J = 1,3$ Hz), 8,65 (1H, s), 8,92 (1H, d, $J = 1,3$ Hz). LCMS (3) Tr 1,68 min; m/z (ESI^+) 394 (MH^+).

Síntesis 64

6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(metil(piperidin-4-ilmetil)amino)nicotinato de metilo (Y-021)

30



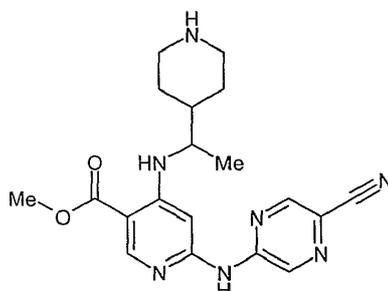
35 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 62, etapas 62-A, 62-B y 62-C.

^1H RMN (500 MHz, d_4 -MeOD) δ 8,92 (1 H, s), 8,60 (1 H, s), 8,38 (1 H, s), 7,45 (1 H, s), 3,89 (3H, s), 3,30 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 3,10-3,20 (2H, m), 2,96 (3H, s), 2,60-2,70 (2H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 1,15-1,25 (2H, m).

LCMS (3) Tr 1,57 min; m/z (ESI⁺) 382 (MH⁺).

Síntesis 65

5 6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(1-(piperidin-4-il)etilamino)nicotinato de metilo (Y-022)

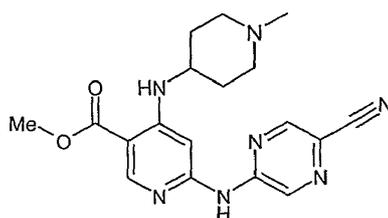


10 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 62, etapas 62-A, 62-B y 62-C.

¹H RMN (500 MHz, d₄-MeOD) δ 8,91 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,25 (1H, s), 3,85 (3H, s), 3,50-3,60 (1H, m), 3,05-3,20 (2H, m), 2,55-2,70 (2H, m), 1,80-1,90 (1H, m), 1,65-1,80 (2H, m), 1,20-1,40 (3H, m), 1,25 (3H, d, J = 7,5 Hz). LCMS (3) Tr 1,83 min; m/z (ESI⁺) 382 (MH⁺).

15 Síntesis 66

6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)nicotinato de metilo (Y-023)



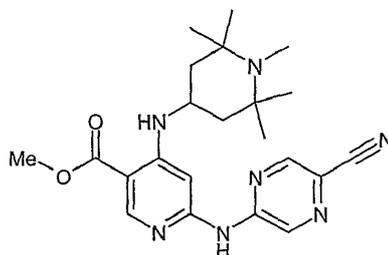
20 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 62, etapas 62-A y 62-B.

¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 1,49-1,59 (2H, m), 1,96-2,03 (2H, m), 2,15-2,25 (5H, m), 2,22 (3H, s), 2,70 (2H, s a), 3,40 (1H, s a), 3,81 (3H, s), 7,28 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,61 (1H, s), 8,80 (1H, d, J = 1,5 Hz), 9,01 (1H, d, J = 1,5 Hz), 10,75 (1H, s). LCMS (3) Tr 1,38 min; m/z (ESI⁺) 368 (MH⁺).

25

Síntesis 67

6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)nicotinato de metilo (Y-024)



30

El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 62, etapas 62-A y 62-B.

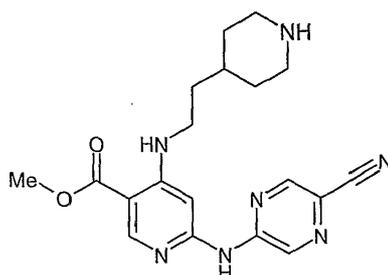
¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 1,12 (6H, s), 1,15 (6H, s), 1,32 (2H, t, J = 12,0 Hz), 1,93 (2H, d, J = 12,0 Hz), 2,23 (3H, s), 3,68-3,78 (1H, m), 3,81 (3H, s), 7,47 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,61 (1H, s), 8,66 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,89 (1H, d, J = 1,5 Hz), 10,87 (1H, s). LCMS (3) Tr 1,99 min; m/z (ESI⁺) 424 (MH⁺).

35

Síntesis 68

40 6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(2-(piperidin-4-il)etilamino)nicotinato de metilo (Y-025)

40



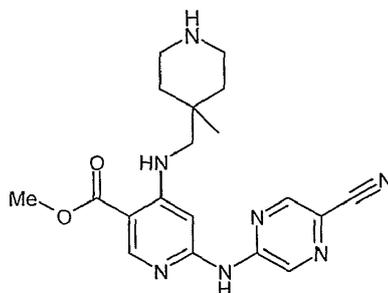
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 62, etapas 62-A, 62-B y 62-C.

- 5 ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,88 (1H, s), 8,62 (1H, s), 8,60 (1H, s), 7,24 (1H, s), 3,87 (3H, s), 3,30-3,38 (2H, m), 3,05-3,15 (2H, m), 2,64-2,72 (2H, m), 1,80-1,86 (2H, m), 1,60-1,70 (3H, m), 1,20-1,35 (2H, m). LCMS (3) Tr 1,78 min; m/z (ESI⁺) 382 (MH⁺).

Síntesis 69

10

6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-((4-metilpiperidin-4-il)metilamino)nicotinato de metilo (Y-026)



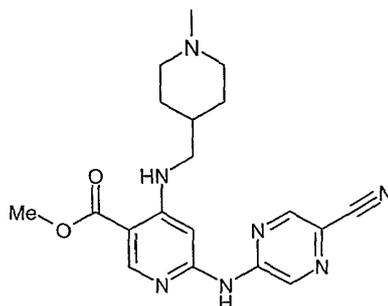
- 15 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 62, etapas 62-A, 62-B y 62-C.

^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,90 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,60 (1H, s), 7,35 (1H, s), 3,89 (3H, s), 3,2-3,25 (2H, m), 2,95-3,10 (4H, m), 1,53-1,74 (4H, m), 1,16 (3H, s). LCMS (3) Tr 1,81 min; m/z (ESI⁺) 382 (MH⁺).

Síntesis 70

20

6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-((1-metilpiperidin-4-il)metilamino)nicotinato de metilo (Y-027)



25

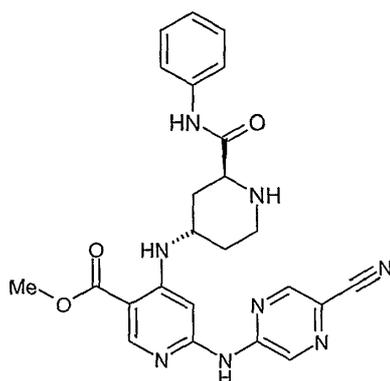
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 62, etapas 62-A y 62-B.

^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,92 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,64 (1H, s), 7,29 (1H, s), 3,89 (3H, s), 3,23-3,30 (2H, m), 3,12-3,23 (2H, m), 2,52 (3H, s), 2,36-2,48 (2H, m), 1,83-2,00 (3H, m), 1,40-1,57 (2H, m). LCMS (3) Tr 1,50 min; m/z (ESI⁺) 382 (MH⁺).

30

Síntesis 71

6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-((2S,4S)-2-(fenilcarbamoil)piperidin-4-ilamino)nicotinato de metilo (Y-028)

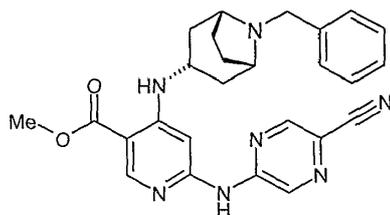


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 62, etapas 62-A, 62-B y 62-C.

- 5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,78 (NH, s), 9,67 (NH, s), 9,02 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,63 (1H, s), 7,92 (NH, d, $J = 7$ Hz), 7,66 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,37 (1H, s), 7,30 (2H, t, $J = 8,5$ Hz), 7,05 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,82 (3H, s), 3,52-3,62 (1H, m), 3,40-3,45 (1H, m), 3,28 (NH, s), 3,12-3,20 (1H, m), 2,70-2,80 (1H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 1,98-2,05 (1H, m), 1,32-1,45 (2H, m). LCMS (3) Tr 2,54 min; m/z (ESI $^+$) 473 (MH $^+$).

10 Síntesis 72

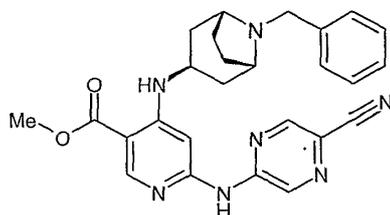
4-((1R,3S)-8-Bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-6-(5-cianopirazin-2-ilamino)nicotinato de metilo (Y-029)



- 15 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 62, etapas 62-A y 62-B.
 ^1H RMN (500 MHz, CDCl $_3$) δ 1,68-1,85 (4H, m), 1,98-2,03 (2H, m), 2,20-2,22 (2H, m), 3,36 (2H, s), 3,64 (2H, s), 3,78-3,84 (1H, m), 3,88 (3H, s), 7,23-7,44 (6H, m), 8,10 (1H, d, $J = 7,5$), 8,50 (1H, d, $J = 1,4$), 8,64 (1H, s), 8,68 (1H, s). LCMS (3) Tr 2,37 min; m/z (ESI $^+$) 470 (MH $^+$).

20 Síntesis 73

4-((1R,3R,5S)-8-Bencil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-6-(5-cianopirazin-2-ilamino)nicotinato de metilo (Y-030)

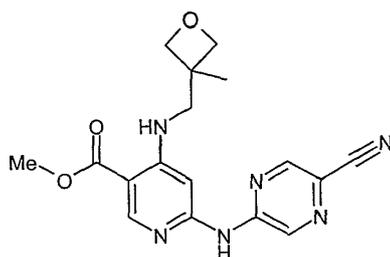


- 25 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 62, etapas 62-A y 62-B.
 ^1H RMN (500 MHz, CDCl $_3$) δ 1,81 (2H, d, $J = 13,8$), 1,99-2,13 (2H, m), 2,17-2,19 (2H, m), 2,31-2,35 (2H, m), 3,27 (2H, s), 3,59 (2H, s), 3,79 (1H, c, $J = 6,5$), 3,91 (3H, s), 7,07 (1H, s), 7,26-7,29 (1H, m), 7,35 (2H, t, $J = 7,5$), 7,42-7,41 (2H, m), 8,50 (1H, d, $J = 1,4$), 8,71-8,74 (3H, m). LCMS (3) Tr 2,38 min; m/z (ESI $^+$) 470 (MH $^+$).

30 Síntesis 74

6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-((3-metiloxetan-3-il)metilamino)nicotinato de metilo (Y-031)

35

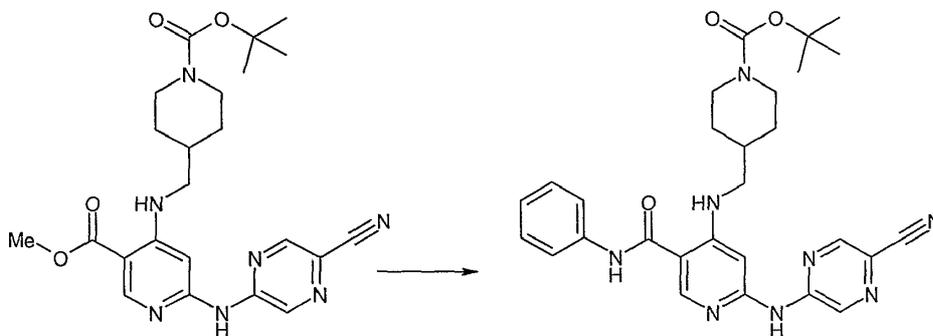


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 62, etapas 62-A y 62-B.

¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 1,36 (3H, s), 3,42 (2H, d, *J* = 5,5 Hz), 3,82 (3H, s), 4,31 (2H, d, *J* = 6,0 Hz), 4,45 (2H, d, *J* = 6,0 Hz), 7,30 (1 H, s), 8,25 (1 H, t, *J* = 5,5 Hz), 8,60 (1 H, s), 8,80 (1 H, d, *J* = 1,0 Hz), 9,00 (1 H, d, *J* = 1,0 Hz), 10,78 (1 H, s). LCMS (3) Tr 2,83 min; *m/z* (ESI⁺) 355 (MH⁺).

Síntesis 75-A

10 4-((2-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-5-(fenilcarbamoi)piperidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

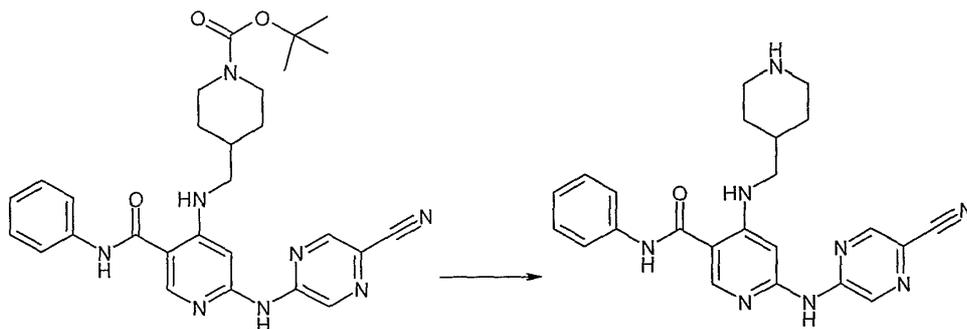


15 Se añadió hidróxido de litio (3 mg, 0,12 mmol) a una solución de 6-(5-cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)nicotinato de metilo (30 mg, 0,06 mmol) en una mezcla de *terc*-butanol y agua (2:1, 0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 días a temperatura ambiente, después se acidificó a pH 3-4 con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó. El ácido en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se añadió trietilamina (10,0 μl, 0,07 mmol) a una solución del ácido (29 mg, 0,06 mmol), anilina (4,8 μl, 0,05 mmol) y TBTU (24 mg, 0,06 mmol) en DMF (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se purificó por cromatografía de intercambio iónico sobre resina ácida SCX-II (500 mg) eluyendo con metanol, y después con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se evaporó. El análisis por TLC preparativa, eluyendo con acetato de etilo - hexano (1:1) dio 4-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-(fenilcarbamoi)piperidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo (12 mg, 42 %).

25 ¹H RMN (500 MHz, (CD₃)₂CO) δ 1,23-1,30 (3H, m), 1,44 (9H, s), 1,82 (2H, d, *J* = 12,6 Hz), 1,91-1,97 (1 H, m), 2,05-2,07 (1 H, m), 2,74-2,85 (3H, m), 3,23 (2H, t, *J* = 5,9 Hz), 4,13 (2H, d, *J* = 11,1 Hz), 7,13 (1 H, t, *J* = 7,7 Hz), 7,77 (2H, d, *J* = 7,7 Hz), 8,52 (1 H, s), 8,63 (1 H, s), 8,67 (1 H, s). LCMS (3) Tr 4,38 min; *m/z* (ESI⁺) 529 (MH⁺).

Síntesis 75-B

30 6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-*N*-fenil-4-(piperidin-4-ilmetilamino) nicotinamida (Y-032)



35 Se añadió TFA (0,05 ml) a una solución de 4-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-(fenilcarbamoi)piperidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (11,0 mg, 0,02 mmol) en diclorometano (0,5 ml) a temperatura

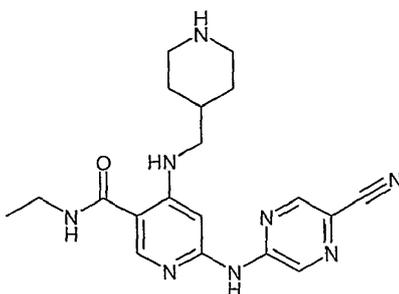
ambiente. Después de 20 minutos, el disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por intercambio iónico sobre resina ácida SCX-II (500 mg) eluyendo con metanol, y después con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se evaporó para dar 6-(5-cianopirazin-2-ilamino)-*N*-etil-4-(piperidin-4-ilmetilamino)nicotinamida en forma de un sólido de color amarillo (5,6 mg, 63 %).

- 5 ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 1,32 (1 H, d, $J = 9,5$), 1,86 (2H, d, $J = 9,5$), 2,65 (2H, dt, $J = 2,2, 12,5$), 3,10-3,17 (4H, m), 3,33 (1 H, dt, $J = 1,6, 3,3$), 7,14-7,17 (2H, m), 7,38-7,35 (2H, m), 7,63 (2H, d, $J = 7,5$), 8,51 (1 H, s), 8,61 (1 H, d, $J = 1,4$), 9,00 (1 H, d, $J = 1,4$). LCMS (3) Tr 1,98 min; m/z (ESI $^+$) 429 (MH $^+$).

- 10 Los siguientes compuestos se prepararon a partir del nicotinato de metilo sustituido apropiado de una manera similar a la descrita en la Síntesis 75, con la anilina que reemplaza la amina apropiada en la Síntesis 75A.

Síntesis 76

- 15 6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-*N*-etil-4-(piperidin-4-ilmetilamino)nicotinamida (Y-033)

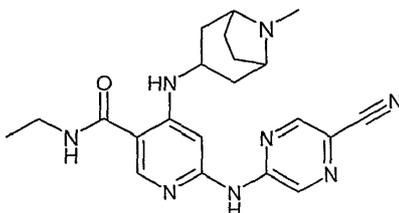


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 75, etapas 75-A y 75-B.

- 20 ^1H RMN (500 MHz, MeOD) 1,22 (3H, t, $J = 7,2$), 1,32-1,34 (2H, m), 1,86-1,90 (2H, m), 2,68 (2H, t, $J = 11,3$), 3,14-3,16 (4H, m), 3,32 (2H, dt, $J = 1,6, 3,3$), 3,37 (2H, c, $J = 7,2$), 7,10 (1 H, s), 8,31 (1 H, s), 8,59 (1 H, d, $J = 1,3$), 8,97 (1 H, d, $J = 1,3$). LCMS (3) Tr 1,46 min; m/z (ESI $^+$) 381 (MH $^+$).

Síntesis 77

- 25 6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-*N*-etil-4-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)nicotinamida (Y-034)

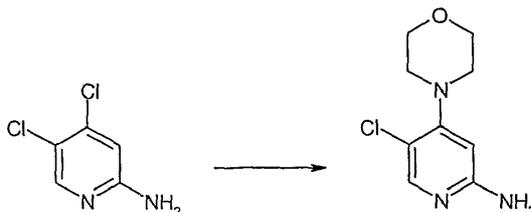


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 75, etapa 75-A.

- 30 ^1H RMN (500 MHz, MeOD) 1,23 (3H, t, $J = 7,3$), 2,22 (2H, d, $J = 15,5$), 2,41 (4H, m), 2,57 (2H, d, $J = 13,9$), 2,85 (3H, s), 3,32 (1 H, dt, $J = 1,6, 3,3$) 3,40 (2H, c, $J = 7,2$), 7,06 (1 H, s), 8,40 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,96 (1H, s). LCMS (3) Tr 1,63 min; m/z (ESI $^+$) 407 (MH $^+$).

Síntesis 78-A

- 35 5-Cloro-4-morfolinopiridin-2-amina



- 40 Una mezcla de 4,5-dicloropiridin-2-amina (300 mg, 1,84 mmol) y morfolina (480 mg, 5,52 mmol) en DMA (3,6 ml) se calentó a 200 °C durante 60 minutos por irradiación de microondas. La mezcla se purificó por cromatografía de intercambio iónico sobre resina ácida SCX-II (2 g) eluyendo con metanol, y después con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se evaporó. La cromatografía ultrarrápida sobre sílice,

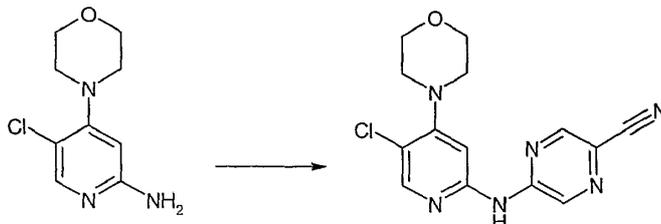
eluyendo con acetato de etilo - hexano (1:1), dio 5-cloro-4-morfolinopiridin-2-amina en forma de un sólido incoloro (347 mg, 88 %).

^1H RMN (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 3,07-3,09 (4H, m), 3,76-3,78 (4H, m), 5,39 (2H, s), 6,20 (1H, s), 7,78 (1H, s). LCMS (3) Tr 2,60 min; m/z (ESI $^+$) 252 (MK $^+$).

5

Síntesis 78-B

5-(5-Cloro-4-morfolinopiridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo



10

Se mezclaron 5-cloro-4-morfolinopiridin-2-amina (68 mg, 0,31 mmol), 4-bromo-cianopirazina (30 mg, 0,20 mmol), *tert*-butóxido sódico (45 mg, 0,47 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3 mg, 0,01 mmol) y BINAP (0,030 g, 0,05 mmol) en una atmósfera de argón antes de la adición de mezcla de DMF en tolueno (2:1, 0,7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C por irradiación de microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de intercambio iónico sobre resina ácida SCX-II (500 mg) eluyendo con metanol, y después con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se evaporó. La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo - hexano (1:1) dio 5-(5-cloro-4-morfolinopiridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo (20 mg, 20 %).

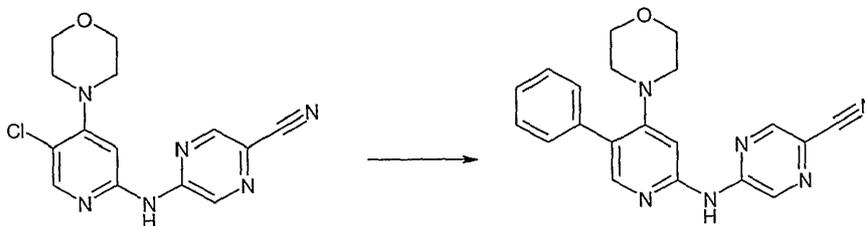
15

20

^1H RMN (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 3,14-3,16 (4H, m), 3,76-3,79 (4H, m), 7,52 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,77 (1H, s), 9,02 (1H, s), 10,77 (1H, s). LCMS (3) Tr 4,55 min; m/z (ESI $^+$) 317 (MH $^+$).

Síntesis 78-C

25 5-(4-Morfolino-5-fenilpiridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-035)



30

35

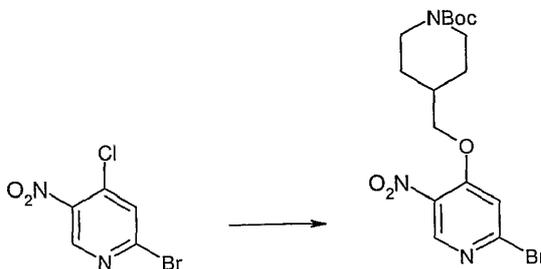
Una mezcla de 5-(5-cloro-4-morfolinopiridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (50 mg, 0,16 mmol), ácido fenilborónico (38 mg, 0,31 mmol), carbonato sódico (41 mg, 0,39 mmol) y catalizador de Bedford (1 mg, 0,01 mmol) en una mezcla de acetonitrilo - agua (4:1, 2,5 ml) se calentó a 150 °C por irradiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico sobre resina ácida SCX-II (500 mg) eluyendo con metanol, y después con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se evaporó. El análisis por TLC preparativa, eluyendo con acetato de etilo - hexano (2:3), dio 5-(4-morfolino-5-fenilpiridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo (16 mg, 28 %).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 2,94-3,00 (4H, m), 3,62-3,67 (4H, m), 7,22-7,62 (5H, m), 8,05 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,83 (1H, s), 9,00 (1H, s). LCMS (3) Tr 3,17 min; m/z (ESI $^+$) 359 (MH $^+$).

Síntesis 83-A

40

4-((2-Bromo-5-nitropiridin-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

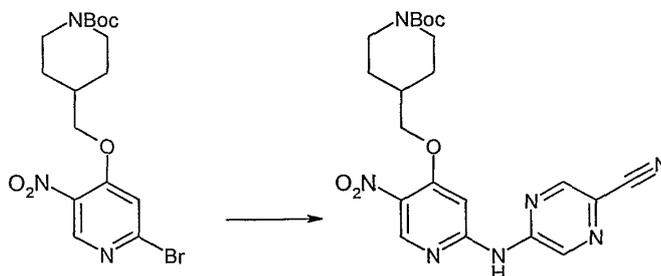


Se añadió N-Boc-4-piperidinametanol (860 mg, 4,0 mmol) a una suspensión de hidruro sódico al 60 % (160 mg, 4,0 mmol) en DMF (40 mmol) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, se añadió en una porción 2-bromo-4-cloro-5-nitropiridina (949 mg, 4,0 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20 % - hexano, dio 4-((2-bromo-5-nitropiridin-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (789 mg, 62 %) en forma de un aceite viscoso de color amarillo pálido que solidificó después de un periodo de reposo.

¹H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,80 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,05-4,15 (m, 2H), 4,00 (d, 2H, $J = 6,3$ Hz), 2,75-2,85 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,20-1,30 (m, 2H). LCMS (1) Tr = 2,45 min; m/z (ESI^+) 316, 318 (MH^+).

Síntesis 83-B

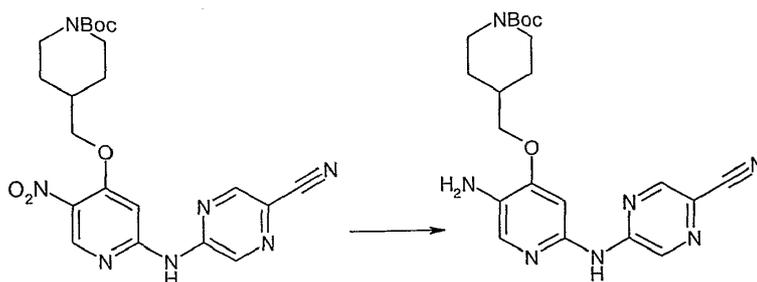
15 4-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-nitropiridin-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió acetato de paladio (II) (14,7 mg, 0,07 mmol) a (\pm)-2,2''-bis(difenilfosfino)-1,1''-binaftaleno (123 mg, 0,2 mmol) en DMF-tolueno (1:1, 5 ml) y la mezcla se desgasificó durante 10 minutos en una atmósfera de gas nitrógeno. Se añadieron 2-amino-5-cianopirazina (95 mg, 0,79 mmol), t-butóxido sódico (76 mg, 0,79 mmol) y 4-((2-bromo-5-nitropiridin-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (273 mg, 0,67 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 5 minutos más antes de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar 4-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-nitropiridin-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en bruto (379 mg) que se usó sin purificación adicional. LCMS (1) Tr = 2,39 min; m/z (ESI^-) 454.

Síntesis 83-C

30 4-((5-Amino-2-(5-cianopirazin-2-ilamino)piridin-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

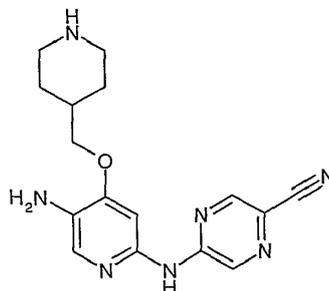


Se añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (745 mg, 3,3 mmol) a una solución de 4-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-nitropiridin-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en bruto (301 mg, 0,66 mmol) en etanol. Después del calentamiento a 78 °C durante 2 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y agua y el precipitado resultante se retiró por filtración. El filtrado bifásico se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar un sólido de color pardo (250 mg). Una porción del material en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar 4-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-nitropiridin-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (16 mg) en forma de un polvo de color amarillo.

¹H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,65 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,15-4,25 (m, 2H), 3,95 (d, 2H, $J = 6,3$ Hz), 3,65 (s a, 2H), 2,75-2,80 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,30-1,40 (m, 2H). LCMS (1) Tr = 2,05 min, m/z (ESI^+) 426 (MH^+), (ESI^-) 424.

Síntesis 83-D

5-(5-Amino-4-(piperidin-4-ilmetoxi)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-038)



5

Una solución de 4-((5-amino-2-(5-cianopirazin-2-ilamino)piridin-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (16 mg, 0,038 mmol) en 10 ml de diclorometano (10 ml) se trató durante 45 minutos con 2 ml de ácido trifluoroacético. Después de la concentración de la solución al vacío, el producto requerido se aisló por SPE usando un cartucho de MP-TsOH, eluyendo con amoniaco 2 N en metanol. La concentración del eluyente dio el producto requerido en forma de un sólido de color amarillo (10 mg).

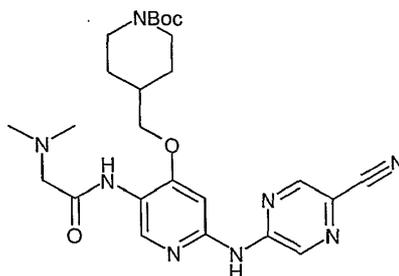
10

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,45 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,90 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,60 (s, 2H), 3,05-3,15 (m, 2H), 2,55-2,65 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,70-2,80 (m, 2H), 1,20-1,30 (m, 2H). LCMS (2) Tr = 1,33 min; m/z (ESI $^-$) 324.

15

Síntesis 84-A

4-((2-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-5-(2-(dimetilamino)acetamido)piridin-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



20

Se añadió 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (95 mg, 0,49 mmol) a una solución de 4-((5-amino-2-(5-cianopirazin-2-ilamino)piridin-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,33 mmol), N,N-dimetilglicina (51 mg, 0,49 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (76 mg, 0,49 mmol) y N-etildiisopropilamina (86 μl , 0,49 mmol) en DMF (4 ml). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua, una solución de bicarbonato sódico diluida y salmuera, después se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El análisis por HPLC preparativa dio 4-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-(2-(dimetilamino)acetamido)piridin-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (24 mg, 14 %) en forma de un polvo blanquecino.

25

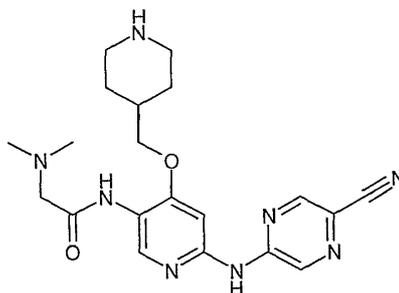
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,70 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,15-4,25 (m, 2H), 4,05 (d, 2H, $J = 5,90$ Hz), 3,15 (s, 2H), 2,75-2,85 (m, 2H), 2,40 (s, 6H), 2,00-2,05 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,50 (s, 1H), 1,40-1,50 (m, 2H). LCMS (2) Tr = 3,20 min; m/z (ESI $^+$) 511 (MH^+), (ESI $^-$) 509.

30

Síntesis 84-B

35

N-(6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)piridin-3-il)-2-(dimetilamino)acetamida (Y-039)

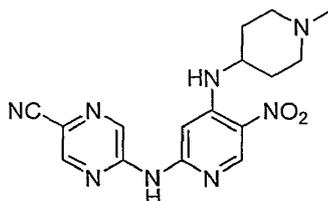


Una solución de 4-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-(2-(dimetilamino)acetamido) piridin-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (24 mg, 0,047 mmol) y ácido trifluoroacético (2 ml) en diclorometano (10 ml) se agitó durante 45 minutos. La solución se concentró y el residuo se cargó sobre un cartucho de MP-TsOH SPE. La elución con amoníaco 2 M en metanol dio N-(6-(5-cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)piridin-3-il)-2-

(dimetilamino)acetamida en forma de un sólido de color amarillo (14 mg, 72 %).
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,70 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 8,65 (s, 1H), 8,50, (s, 1H), 7,60 (s, 1 H), 4,00 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,15 (s, 1 H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,45 (s, 6H), 2,00-2,10 (m, 1 H), 1,85-1,95 (m, 2H), 1,35-1,45 (m, 2H). LCMS (2) Tr = 1,74 min; m/z (ESI⁺) 411 (MH⁺), (ESI⁻) 409.

10 (Referencia) Síntesis 85

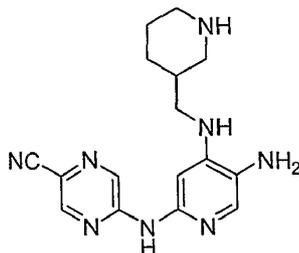
5-(4-(1-Metilpiperidin-4-ilamino)-5-nitropiridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-040)



15 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 44, etapas 44-A y 44-B. LCMS (1) Tr = 1,88 min; m/z (ESI⁺) 355 (MH⁺).

20 Síntesis 86

5-(5-Amino-4-(piperidin-3-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-041)

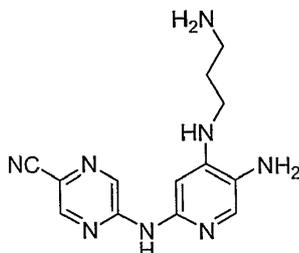


25 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 44, etapas 44-A, 44-B, 44-C y 44-D.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,95 (s a, 1H), 8,63 (s, 1 H), 8,36 (s, 2H), 7,45 (s, 1 H), 6,83 (s a, 1H), 5,74 (s a, 1H), 3,23-3,17 (m, 1H), 3,11-2,98 (m, 3H), 2,71-2,60 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,59-1,46 (m, 1H), 1,26-1,15 (m, 1H). LC-MS (2) Tr = 1,50 min; m/z (ESI⁺) 325 (MH⁺)

30 Síntesis 87

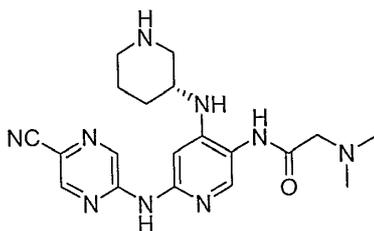
5-(5-Amino-4-(3-aminopropilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-042)



35 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 44, etapas 44-A, 44-B, 44-C y 44-D. LC-MS (2) Tr = 2,57 min; m/z (ESI⁺) 285 (MH⁺).

40 Síntesis 88

(R)-N-(6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-il)-2-(dimetilamino)acetamida (Y-043)

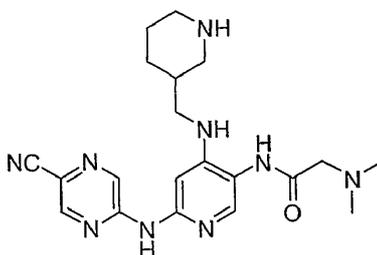


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 44, etapas 44-A, 44-B, y 44-C, y la Síntesis 53.

5 LC-MS (2) Tr = 1,67 min; m/z (ESI⁺) 396 (MH⁺).

Síntesis 89

10 N-(6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-3-ilmetilamino)piridin-3-il)-2-(dimetilamino)acetamida (Y-044)



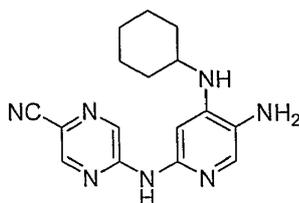
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 44, etapas 44-A, 44-B, y 44-C, y la Síntesis 53.

15 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,17 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,05 (s a, 1H), 6,19-6,16 (m, 1H), 3,19-3,16 (m, 1H), 3,13-3,04 (m, 6H), 2,74-2,64 (m, 1H), 2,3 (s, 6H), 2,07-1,94 (m, 1H), 1,87-1,71 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 1H), 1,27-1,13 (m, 1 H). LC-MS (2) Tr = 1,82 min; m/z (ESI⁺) 410 (MH⁺).

Síntesis 90

20

5-(5-Amino-4-(ciclohexilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-045)



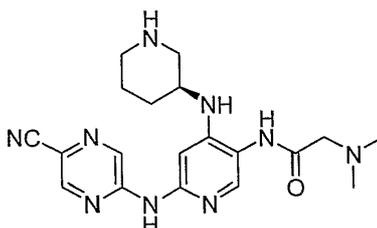
25 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 44, etapas 44-A, 44-B y 44-C.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,05-8,94 (s a, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,44 (s, 2H), 6,85-6,76 (s a, 1 H), 5,30-5,23 (m, 1 H), 3,26-3,14 (m, 3H - ocluido por pico ancho de agua), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,79-1,74 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,38-1,18 (m, 5H). LC-MS (2) Tr = 2,58 min; m/z (ESI⁺) 310 (MH⁺).

30

Síntesis 91

(S)-N-(6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-il)-2-(dimetilamino)acetamida (Y-046)



35

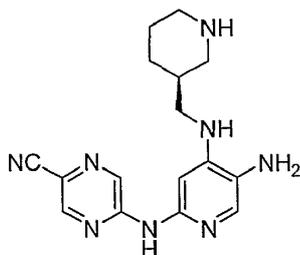
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 44, etapas 44-A, 44-B, 44-C y 44-D, y la Síntesis 53.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,23 (s a, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,34 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,08 (s a, 1H), 5,63-5,57 (m, 1H), 3,17 (s, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,72-2,57 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,77-1,64 (m, 1H), 1,56-1,44 (m, 2H). LC-MS (2) Tr = 1,74 min; m/z (ESI⁺) 396 (MH⁺).

Síntesis 92

(S)-5-(5-Amino-4-(piperidin-3-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-047)

10



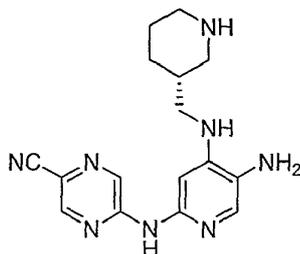
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 44, etapas 44-A, 44-B, 44-C y 44-D.

15 LC-MS (2) Tr = 1,55 min; m/z (ESI⁺) 325 (MH⁺).

Síntesis 93

(R)-5-(5-Amino-4-(piperidin-3-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-048)

20



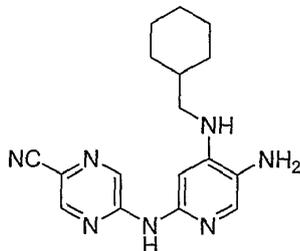
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 44, etapas 44-A, 44-B, 44-C y 44-D.

25 LC-MS (2) Tr = 1,55 min; m/z (ESI⁺) 325 (MH⁺).

Síntesis 94

5-(5-Amino-4-(ciclohexilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-049)

30



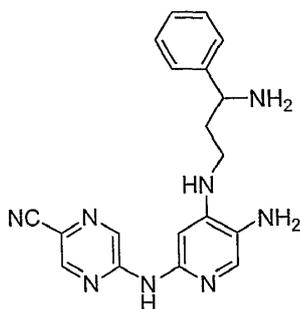
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 44, etapas 44-A, 44-B y 44-C.

35 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,00 (s a, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,76 (s a, 1H), 5,61-5,80 (m, 1H), 2,95-2,92 (m, 2H), 1,83-1,62 (m, 5H), 1,32-1,18 (m, 4H), 0,97-0,94 (m, 2H). LC-MS (2) Tr = 2,79 min; m/z (ESI⁺) 324 (MH⁺).

Síntesis 95

40

5-(5-Amino-4-(3-amino-3-fenilpropilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-050)

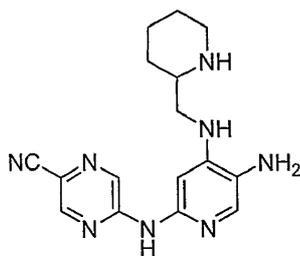


5 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 44, 44-A, 44-B, 44-C y 44-D.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10,20 (s a, 1H), 8,94 (s a, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41-7,19 (m, 5H), 6,86-6,79 (s a, 1H), 5,56-5,49 (m, 1H), 4,55-4,40 (s a, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,24-3,17 (m, 1 H), 2,84-2,77 (m, 1 H). LC-MS (2) Tr = 2,16 min; m/z (ESI $^+$) 361 (MH $^+$).

10 Síntesis 96

5-(5-Amino-4-(piperidin-2-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-051)

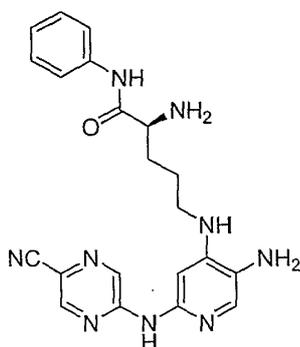


15 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 44, etapas 44-A, 44-B, 44-C y 44-D.

20 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,72 (s a, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,57 (s a, 1 H), 5,61-5,53 (m, 1 H), 2,95-2,81 (m, 3H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,46-2,34 (m, 1 H), 1,59-1,47 (m, 2H), 1,42-1,32 (m, 1 H), 1,25-0,97 (m, 3H). LC-MS (2) Tr = 1,81 min; m/z (ESI $^+$) 325 (MH $^+$).

Síntesis 97

25 (S)-2-Amino-5-(5-amino-2-(5-cianopirazin-2-ilamino)piridin-4-ilamino)-N-fenilpropanamida (Y-052)

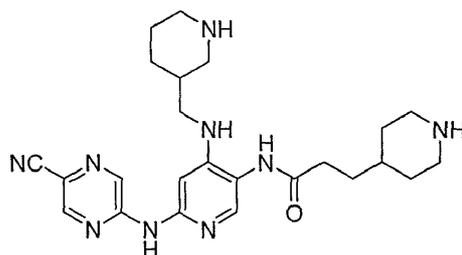


30 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 44, etapas 44-A, 44-B, 44-C y 44-D.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10,18 (s a, 1H), 8,93 (s a, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,67-7,59 (m, 2H), 7,45 (s, 1 H), 7,35-7,24 (m, 2H), 7,08-7,00 (m, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 5,65-5,57 (m, 1H), 4,55-4,40 (m, 2H), 3,20-3,06 (m, 3H), 1,84-1,52 (m, 4H). LC-MS (2) Tr = 1,98 min; m/z (ESI $^+$) 418 (MH $^+$).

Síntesis 98

35 N-(6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-3-ilmetilamino)piridin-3-il)-3-(piperidin-4-il)propanamida (Y-053)

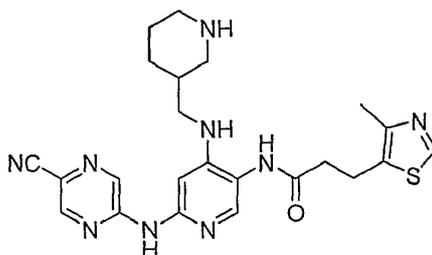


5 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 44, etapas 44-A, 44-B, y 44-C, y la Síntesis 53.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,98 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,28 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,91-5,83 (m, 1H), 3,31-3,15 (m, 3H), 2,84-2,61 (m, 6H), 2,17-2,00 (m, 3H), 1,62-1,49 (m, 2H), 1,49-1,25 (m, 5H), 1,21-1,08 (m, 2H), 0,96-0,80 (m, 3H). LC-MS (2) Tr = 1,41 min; m/z (ESI⁺) 464 (MH⁺)

10 Síntesis 99

N-(6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-3-ilmetilamino)piridin-3-il)-3-(4-metiltiazol-5-il)propanamida (Y-054)

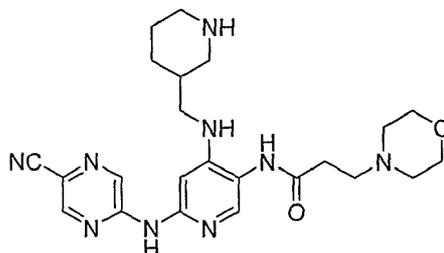


15 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 44, etapas 44-A, 44-B, y 44-C, y la Síntesis 53.

20 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,69 (s a, 1H), 9,37 (s a, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,03 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,30 (s a, 1 H), 6,58-6,50 (m, 2H), 3,50-3,41 (m, 2H), 3,40-3,26 (m, 5H), 2,99-2,87 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,31-2,18 (m, 1H), 2,14-1,96 (m, 2H), 1,86-1,72 (m, 1 H), 1,52-1,40 (m, 1 H). LC-MS (2) Tr = 1,59 min; m/z (ESI⁺) 478 (MH⁺).

Síntesis 100

25 N-(6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-3-ilmetilamino)piridin-3-il)-3-morfolinopropanamida (Y-055)

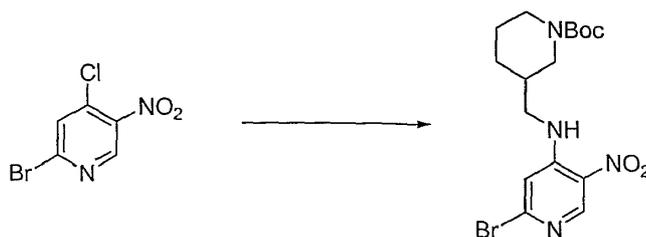


30 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 44, etapas 44-A, 44-B, y 44-C, y la Síntesis 53.

LC-MS (2) Tr = 1,54 min; m/z (ESI⁺) 466 (MH⁺).

Síntesis 101-A

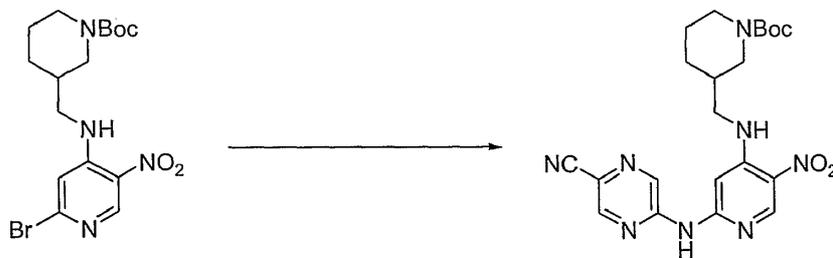
35 3-((2-Bromo-5-nitropiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió gota a gota una solución de 3-(aminometil)-1-boc-piperidina (409 mg, 1,91 mmol) en acetonitrilo (2,5 ml) a una solución de 2-bromo-4-cloro-5-nitropiridina (431 mg, 1,82 mmol) y trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol) en acetonitrilo (10 ml). La solución se agitó durante 1 h y se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (x 3) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar 3-((2-bromo-5-nitropiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo-pardo (718 mg, 95 %) que se usó sin purificación adicional.
LCMS (1): Tr = 2,38 min; m/z (ESI⁺) 415, 417 (MH⁺).

Síntesis 101-B

3-((2-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-5-nitropiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

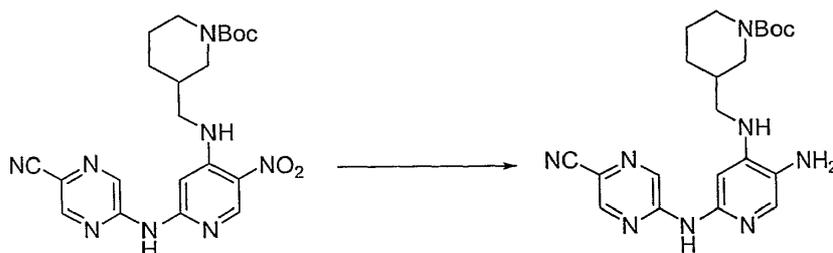


Se añadió acetato de paladio (II) (39 mg, 0,17 mmol) a (\pm)-2,2"-bis(difenilfosfina)-1,1"-binaftaleno (321 mg, 0,51 mmol) en DMF/tolueno (1/1 de 15 ml) y la mezcla resultante se desgaseó en una atmósfera de gas nitrógeno durante 10 min. Se añadieron 2-amino-5-cianopirazina (210 mg, 1,7 mmol), *tert*-butóxido sódico (250 mg, 2,6 mmol) y 3-((2-bromo-5-nitropiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (713 mg, 1,7 mmol) y la mezcla se desgaseó durante 5 minutos más y después se calentó a 150 °C durante 30 min usando irradiación por microondas. La mezcla se concentró al vacío y se añadieron agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexano, 10 - 100 % durante 50 min. Las fracciones que contienen el producto contaminado con 2-amino-5-cianopirazina se combinaron, se evaporaron y se purificaron de nuevo por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexano, al 10 - 50 % durante 45 min. Se obtuvo 3-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-nitropiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo (265 mg, 34 %).

LCMS (1): Tr = 2,38 min; m/z (ESI⁺) 455 (MH⁺).

Síntesis 101-C

3-((5-Amino-2-(5-cianopirazin-2-ilamino)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



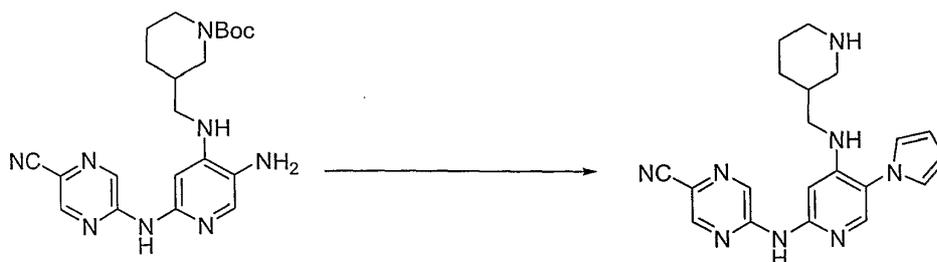
Se disolvió 3-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-nitropiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (265 mg, 0,583 mmol) en etanol (20 ml) y se añadió cloruro de estaño (II) hidrato (658 mg, 2,92 mmol). La suspensión se calentó durante 30 min a 70 °C. Los disolventes se retiraron por evaporación y el residuo se disolvió en acetato de etilo y hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se filtró y el residuo se lavó vigorosamente con

acetato de etilo. Las dos fases del filtrado se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y el disolvente se retiró por evaporación proporcionando 3-((5-amino-2-(5-cianopirazin-2-ilamino)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (139 mg, 56 %). El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

5 LCMS (1): Tr = 1,97 min; m/z (ESI⁺) 426 (MH⁺).

Síntesis 101-D

10 5-(4-(Piperidin-3-ilmetilamino)-5-(1H-pirrol-1-il)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-056)

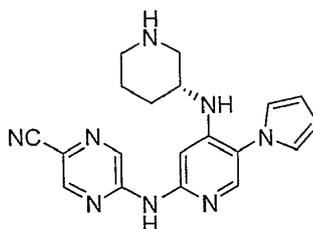


15 Se disolvió 3-((5-amino-2-(5-cianopirazin-2-ilamino)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (121 mg, 0,285 mmol) en DCE (6 ml) y se añadieron 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (75,3 mg, 0,57 mmol) y ácido acético (2 ml). La solución se calentó durante 1 h a 80 °C y después se añadió más cantidad de alícuota de ácido acético (2 ml). La solución se calentó a 80 °C durante 30 min más y después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se evaporaron para dar un aceite de color naranja. El residuo se disolvió en metanol y se absorbió sobre un cartucho de extracción en fase sólida TsOH, se lavó una vez con metanol y se dejó en reposo durante 1 h. Después, el cartucho se eluyó con una solución de amoniaco 7 M en metanol y la solución se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por HPLC para dar 5-(4-(piperidin-3-ilmetilamino)-5-(1H-pirrol-1-il)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (4,3 mg, 4 %).

20 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,11 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,44 (m, 1H), 3,05-2,86 (m, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,86-1,68 (m, 2H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,45-1,34 (m, 1H), 1,16-1,05 (m, 1H). LC-MS (2) Tr = 2,57 min; m/z (ESI⁺) 375 (MH⁺).

Síntesis 102

30 (R)-5-(4-(Piperidin-3-ilamino)-5-(1H-pirrol-1-il)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-057)

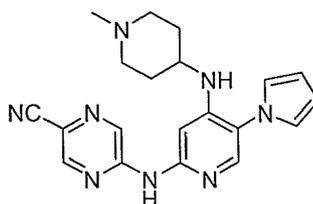


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 101, etapas 101-A, 101-B, 101-C y 101-D.

35 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,13 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,91 (s a, 2H), 6,30 (s a, 2H), 5,16 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,72-2,56 (m, 3H), 1,78-1,38 (m, 4H). LC-MS (2) Tr = 2,51 min; m/z (ESI⁺) 361 (MH⁺).

Síntesis 103

40 5-(4-(1-Metilpiperidin-4-ilamino)-5-(1H-pirrol-1-il)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-058)

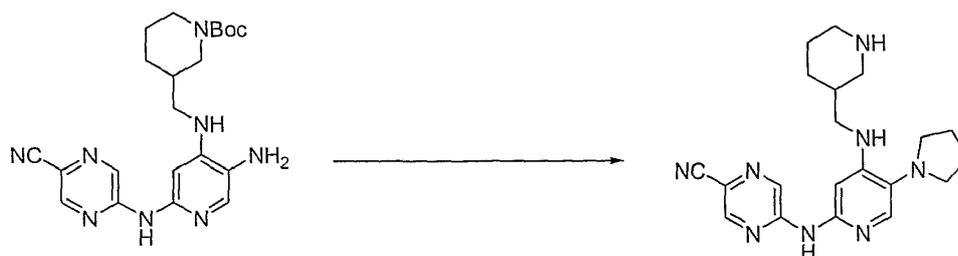


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 101, etapas 101-A, 101-B, 101-C y 101-D.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10,63-10,58 (s a, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 8,77 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 6,90-6,89 (m, 2H), 6,31-6,30 (m, 2H), 4,87-4,85 (m, 1H), 2,68-2,64 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,09-2,04 (m, 2H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,47-1,44 (m, 2H). LC-MS (2) Tr = 2,68 min; m/z (ESI $^+$) 375 (MH $^+$).

Síntesis 104

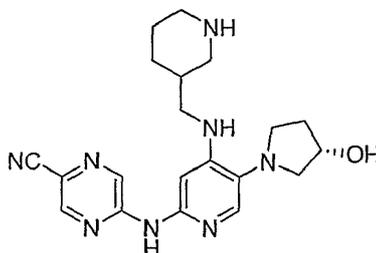
5-(4-(Piperidin-3-ilmetilamino)-5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-059)



Se disolvió 3-((5-amino-2-(5-cianopirazin-2-ilamino)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,094 mmol) (Síntesis 101-C) en etanol (2 ml) y se trató con etóxido sódico (34 mg, 0,509 mmol) y 1,4-dibromobutano (44 mg, 0,208 mmol) entre 70 y 80 °C durante 96 h. La reacción se interrumpió con agua y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron y el residuo se trató con una solución al 20 % de TFA en diclorometano durante 20 min. La solución se evaporó y el residuo se purificó por HPLC para dar 5-(4-(piperidin-3-ilmetilamino)-5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (10,3 mg, 29 %). LC-MS (2) Tr = 2,33 min; m/z (ESI $^+$) 379 (MH $^+$).

Síntesis 105

5-(5-((S)-3-Hidroxipirrolidin-1-il)-4-(piperidin-3-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-060)

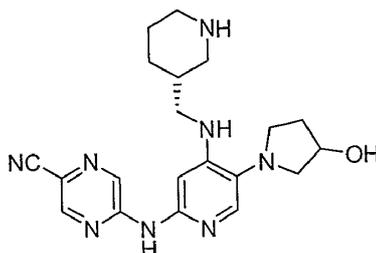


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 104, usando (S)-1,4-dibromobutan-2-ol en lugar de 1,4-dibromobutano.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,17 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,13-6,05 (m, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 3,29-3,17 (m, 3H), 3,16-3,04 (m, 2H), 2,99-2,82 (m, 2H), 2,76-2,64 (m, 1H), 2,26-2,13 (m, 1H), 2,11-1,97 (m, 1H), 1,93-1,74 (m, 2H), 1,64-1,49 (m, 1 H), 1,34-1,18 (m, 1H). LC-MS (2) Tr = 1,74 min; m/z (ESI $^+$) 395 (MH $^+$).

Síntesis 106

5-(5-(3-Hidroxipirrolidin-1-il)-4-((R)-piperidin-3-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-061)



El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 105.

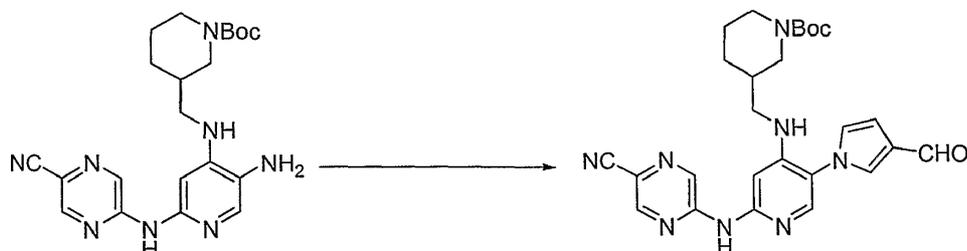
^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,11 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,90 (s, 1 H), 6,09-6,01 (m, 1

H), 4,36-4,26 (m, 1 H), 3,21-3,13 (m, 3H), 3,12-3,00 (m, 2H), 2,92-2,77 (m, 2H), 2,76-2,63 (m, 1 H), 2,20-1,97 (m, 2H), 1,89-1,70 (m, 2H), 1,62-1,46 (m, 1 H), 1,29-1,15 (m, 1H). LC-MS (2) Tr = 1,74 min; m/z (ESI⁺) 395 (MH⁺).

Síntesis 107-A

5

3-((2-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-5-(3-formil-1H-pirrol-1-il)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



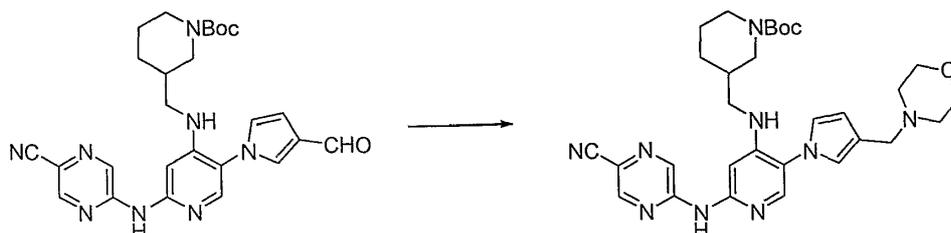
10 Se disolvió 3-((5-amino-2-(5-cianopirazin-2-ilamino)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,141 mmol) (Síntesis 101-C) en DCE/AcOH (1/1, 5 ml). Se añadió 2,5-dimetoxitetrahidrofurano-3-carboxaldehído (28 μ l, 0,211 mmol) y la solución se agitó a 80 °C durante 1 h. La solución se evaporó a sequedad y el producto (143 mg, aproximadamente una pureza al 50 %) se usó sin purificación adicional. LC-MS (1) Tr = 2,44 min; m/z (ESI⁺) 503 (MH⁺).

15

Síntesis 107-B

3-((2-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-5-(3-(morfolinometil)-1H-pirrol-1-il)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

20

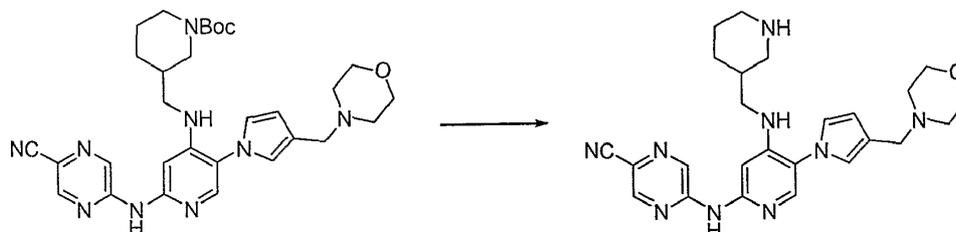


25 Se disolvió 3-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-(3-formil-1H-pirrol-1-il)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en bruto (143 mg de material puro al 50 %, aprox. 0,142 mmol) en DCE (1,5 ml) y AcOH (0,15 ml). Se añadieron morfolina (18,5 μ l, 0,213 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (75 mg, 0,355 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y NaHCO₃ acuoso al 10 %. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el producto (90 mg) se usó sin purificación adicional. LC-MS (1) Tr = 2,46 min; m/z (ESI⁺) 574 (MH⁺).

30

Síntesis 107-C

5-(5-(3-(Morfolinometil)-1H-pirrol-1-il)-4-(piperidin-3-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-062)

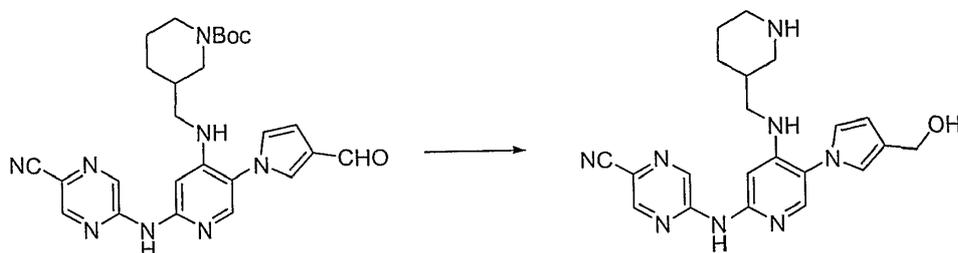


35

40 Se disolvió 3-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-(3-(morfolinometil)-1H-pirrol-1-il)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en bruto (90 mg) en metanol (1 ml) y se absorbió sobre un cartucho de extracción en fase sólida TsOH y se dejó en reposo durante 2 h. El cartucho se eluyó con amoniaco 7 M en metanol. Las fracciones básicas se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC para dar 5-(5-(3-(morfolinometil)-1H-pirrol-1-il)-4-(piperidin-3-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (4,93 mg, 7 % en 3 etapas). LC-MS (2) Tr = 2,07 min; m/z (ESI⁺) 474 (MH⁺).

Síntesis 108

5-(5-(3-(Hidroximetil)-1H-pirrol-1-il)-4-(piperidin-3-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-063)



5

Se disolvió 3-((5-amino-2-(5-cianopirazin-2-ilamino)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (37 mg, 0,074 mmol) (Síntesis 107-A) en metanol (1,5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro sódico (15 mg, 0,396 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. La solución se evaporó y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron y el residuo se disolvió en metanol (1 ml) y se absorbió sobre un cartucho de extracción en fase sólida TsOH. Después de 1,5 h, el cartucho se eluyó con amoniaco 7 M en metanol. El eluyente básico se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por HPLC para dar 5-(5-(3-(hidroximetil)-1H-pirrol-1-il)-4-(piperidin-3-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (3,18 mg, 11 %).

10

15

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,66 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 6,88-6,79 (m, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 5,82-5,73 (m, 1 H), 4,29 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,06-2,90 (m, 2H), 2,39-2,28 (m, 1 H), 1,92-1,61 (m, 2H), 1,49-1,35 (m, 1 H), 1,16-1,04 (m, 1 H). LC-MS (2) Tr = 2,26 min; m/z (ESI⁺) 387 (MH⁺).

Síntesis 109-A

20

2,5-Dimetoxi-2,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo



25

Se disolvió furoato de etilo (500 mg, 3,568 mmol) y carbonato potásico (1233 mg, 8,92 mmol) en metanol (10 ml), se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota bromo (1140 mg, 7,136 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar 2,5-dimetoxi-2,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo en forma de una mezcla de isómeros (659 mg, 91 %).

30

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,83-6,80 (m, 1H), 6,03-5,98 (m, 1H), 5,76-5,69 (m, 1H), 4,29 (c, 2H), 3,51 (s), 3,50 (s), 3,47 (s), 3,44 (s, total para 4 singletes anteriores = 6H), 1,33 (t, 3H). LC-MS (1) Tr = 1,70 min; sin ionización.

Síntesis 109-B

35

2,5-Dimetoxi-tetrahidrofurano-3-carboxilato de etilo



40

Se disolvió 2,5-dimetoxi-2,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (615 mg, 3,044 mmol) en metanol (10 ml) y se trató con hidrógeno (10 bar) sobre níquel Raney a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para dar 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano-3-carboxilato de etilo (564 mg, 91 %) que se usó directamente en la siguiente etapa.

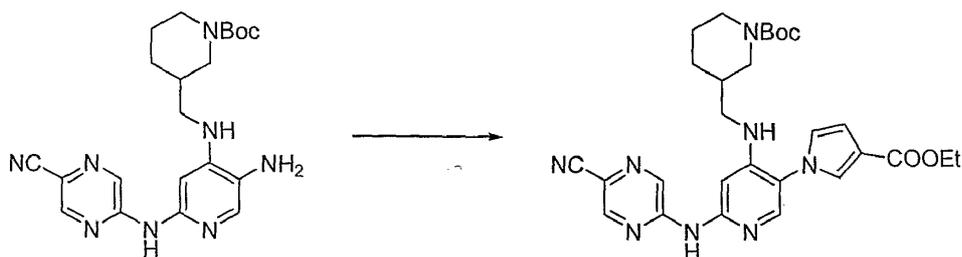
LC-MS (1) Tr = 1,47 min; sin ionización.

45

Síntesis 109-C

3-((2-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-5-(3-(etoxicarbonil)-1H-pirrol-1-il)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

50

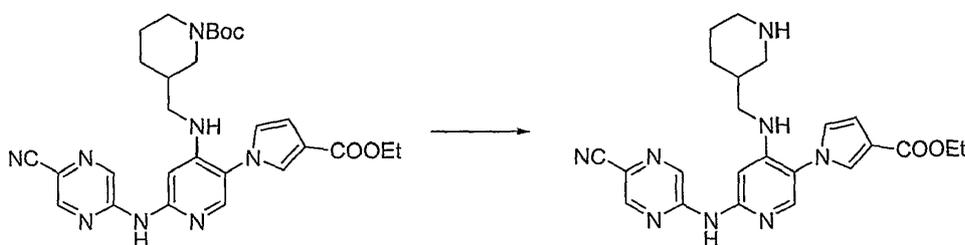


- 5 Se disolvieron 3-((5-amino-2-(5-cianopirazin-2-ilamino)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (163 mg, 0,384 mmol) (Síntesis 101-C) y 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano-3-carboxilato de etilo (196 mg, 0,96 mmol) en ácido acético (4 ml) y la solución se agitó a 80 °C durante 6,5 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se usó directamente en la siguiente etapa.
LC-MS (1) Tr = 3,52 min; m/z (ESI⁺) 547 (MH⁺).

Síntesis 109-D

10

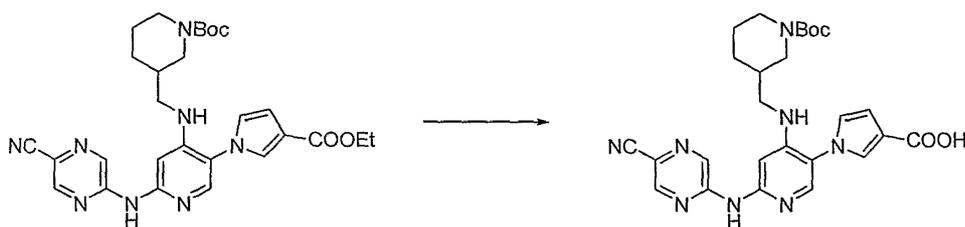
1-(6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-3-ilmetilamino)piridin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (Y-064)



- 15 Se disolvió 3-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-(3-(etoxicarbonil)-1H-pirrol-1-il)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3 mg, 0,005 mmol) en metanol (1 ml) y se absorbió sobre un cartucho de extracción en fase sólida TsOH. Después de 1,5 h, el cartucho se eluyó con amoniaco 7 M en metanol. El eluyente se evaporó a sequedad para dar 1-(6-(5-cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-3-ilmetilamino)piridin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo.
20 LC-MS (1) Tr = 1,40 min; m/z (ESI⁺) 447 (MH⁺).

Síntesis 110-A

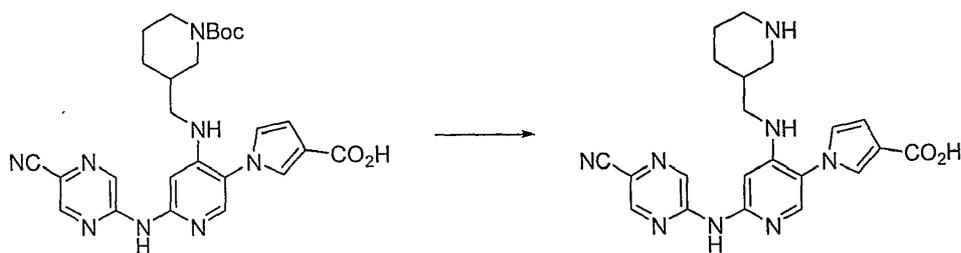
- 25 Ácido 1-(4-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)metilamino)-6-(5-cianopirazin-2-ilamino)piridin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxílico



- 30 Se disolvió 3-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-(3-(etoxicarbonil)-1H-pirrol-1-il)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (42 mg, 0,077 mmol) en etanol (1 ml). Se añadió KOH (43 mg, 0,770 mmol) y la solución se agitó a 50 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se extrajo con agua. Las fases acuosas combinadas se neutralizaron a pH 7 mediante la adición de HCl 1 M y después se evaporaron a sequedad. El producto (7 mg, 17 %) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
35 LC-MS (1) Tr = 1,96 min; m/z (ESI⁺) 519 (MH⁺).

Síntesis 110-B

- 40 Ácido 1-(6-(5-cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-3-ilmetilamino)piridin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxílico (Y-065)



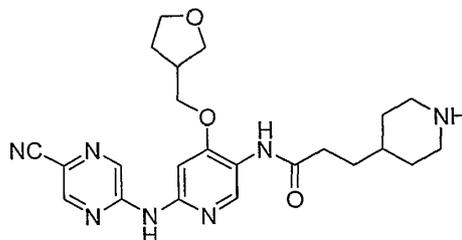
Se disolvió ácido 1-(4-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)metilamino)-6-(5-cianopirazin-2-ilamino)piridin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxílico (7 mg, 0,013 mmol) en metanol (1 ml) y se absorbió sobre un cartucho de extracción en fase sólida TsOH. Después de 1,5 h, el cartucho se eluyó con amoniaco 7 M en metanol. El eluyente se evaporó a sequedad para dar ácido 1-(6-(5-cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-3-ilmetilamino)piridin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxílico.

LC-MS (1) Tr = 1,12 min; m/z (ESI⁺) 419 (MH⁺).

LC-MS (2) Tr = 1,71 min; m/z (ESI⁺) 476 (MH⁺).

Síntesis 113

N-(6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-((tetrahidrofurano-3-il)metoxi)piridin-3-il)-3-(piperidin-4-il)propanamida (Y-068)

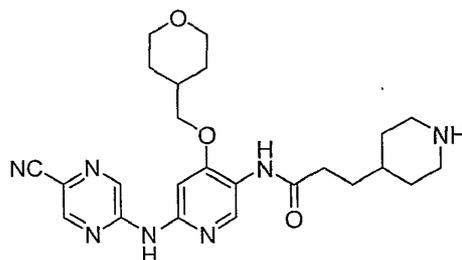


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 83, etapas 83-A, 83-B y 83-C, y la Síntesis 84, etapas 84-A y 84-B.

LC-MS (2) Tr = 1,68 min; m/z (ESI⁺) 452 (MH⁺).

Síntesis 114

N-(6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)-3-(piperidin-4-il)propanamida (Y-069)

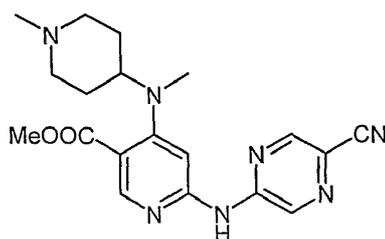


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 83, etapas 83-A, 83-B y 83-C, y la Síntesis 84, etapas 84-A y 84-B.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,18 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,43-8,38 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 3,97-3,87 (m, 4H), 3,39-3,29 (m, 4H), 3,19-3,10 (m, 2H), 2,73-2,64 (m, 2H), 2,43-2,32 (m, 2H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 3H), 1,58-1,25 (m, 4H), 1,27-1,14 (m, 2H). LC-MS (2) Tr = 1,79 min; m/z (ESI⁺) 466 (MH⁺)

Síntesis 115

6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)nicotinato de metilo (Y-070)

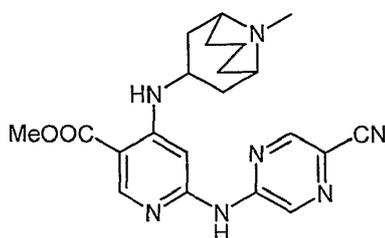


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 62, etapas 62-A y 62-B.

- 5 ^1H RMN (500 MHz, d_4 -MeOD) δ 9,00 (1 H, s), 8,62 (1 H, s), 8,42 (1 H, s), 7,46 (1 H, s), 3,90 (3H, s), 3,40-3,50 (1 H, m), 3,00-3,05 (2H, m), 2,83 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,10-2,20 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m) y 1,85-1,90 (2H, m). LCMS (3B) Tr = 1,58 min; m/z (ESI⁺) 382 (MH⁺).

Síntesis 116

- 10 6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]-nonan-3-ilamino)nicotinato de metilo (Y-071)

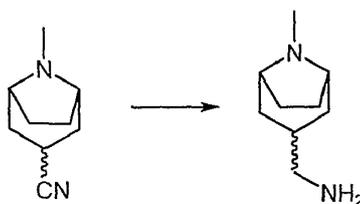


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 62, etapas 62-A y 62-B.

- 15 ^1H RMN (500 MHz, d_4 -MeOD) δ 8,95 (1 H, s), 8,65 (1 H, s), 8,62 (1 H, s), 7,22 (1 H, s), 4,05-4,15 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,35-3,40 (2H, m), 2,75 (3H, s), 2,60-2,70 (2H, m), 2,05-2,20 (2H + 1H, m), 1,45-1,55 (2H + 1H, m) y 1,35-1,45 (2H, m). LCMS (3B) Tr = 1,85 min; m/z (ESI⁺) 408 (MH⁺).

Síntesis 117-A

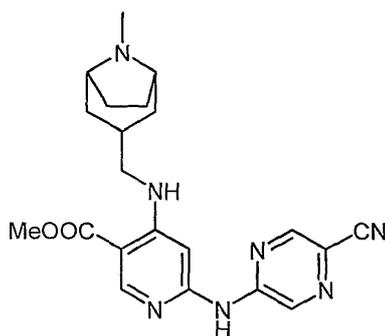
- 20 ((1R,5S)-8-Metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metanamina



- 25 A una solución de (1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonitrilo (J. Org. Chem., 1977, 3114) (83 mg, 0,55 mmol) en NH_3/MeOH (0,5 %) (10 ml) se le añadió Ni Raney (aprox. 50 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó a presión atmosférica durante 16 horas. Después de la filtración, los disolventes se evaporaron y el aceite se purificó por intercambio iónico sobre resina ácida SCX-II (2 g) eluyendo con metanol, y después con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para dar ((1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metanamina en forma de un aceite incoloro (32 mg, 38 %).
- 30 ^1H RMN (500 MHz, d_4 -MeOD) δ 2,45-2,55 (1 H, m), 2,35-2,45 (1 H, m), 2,28 (3H, s), 2,05-2,15 (2H, m), 1,70-1,80 (1H, m), 1,55-1,70 (4H, m) y 1,30-1,40 (2H, m).

Síntesis 117-B

- 35 6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(((1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metilamino)nicotinato de metilo (Y-072)

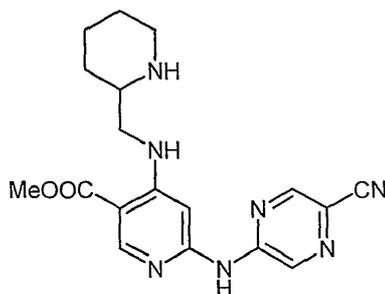


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 62, etapas 62-A y 62-B.

- 5 ^1H RMN (500 MHz, d_4 -MeOD) δ 8,88 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,64 (1H, s), 7,34 (1H, s), 3,90-4,00 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,55-3,60 (2H, m), 2,80 (3H, s), 2,25-2,45 (3H, m), 1,95-2,05 (4H, m), y 1,75-1,85 (2H, m). LCMS (3B) Tr = 1,64 min; m/z (ESI $^+$) 408 (MH $^+$).

Síntesis 118

- 10 6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-2-ilmetilamino)-nicotinato de metilo (Y-073)

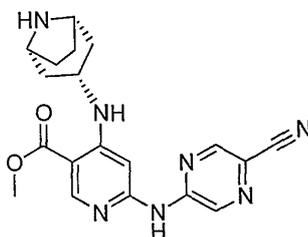


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 62, etapas 62-A, 62-B y 62-C.

- 15 ^1H RMN (500 MHz, d_4 -MeOD) δ 8,93 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,57 (1H, s), 7,16 (1H, s), 3,87 (3H, s), 3,25-3,30 (2H, m), 3,05-3,10 (1H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 2,60-2,70 (1H, m), 1,75-1,90 (2H, m), 1,65-1,70 (1 H, m), 1,40-1,55 (2H, m) y 1,20-1,30 (1 H, m). LCMS (3B) Tr = 1,76 min; m/z (ESI $^+$) 368 (MH $^+$).

20 Síntesis 120

- 4-((1R,5R)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-6-(5-cianopirazin-2-ilamino)nicotinato de metilo (Y-075)

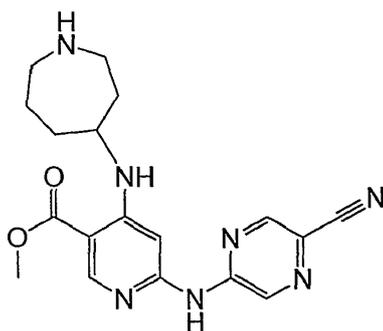


- 25 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 62, etapas 62-A, 62-B y 62-C.

- 30 ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,06 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 7,77 (d, 1 H, J = 7,5), 7,32 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,51-3,46 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 4H), 1,44-1,37 (m, 2H). LCMS (3B) Tr = 1,81 min; m/z (ESI $^+$) 380 (MH $^+$).

Síntesis 121

- 35 4-(Azepan-4-ilamino)-6-(5-cianopirazin-2-ilamino)nicotinato de metilo (Y-076)



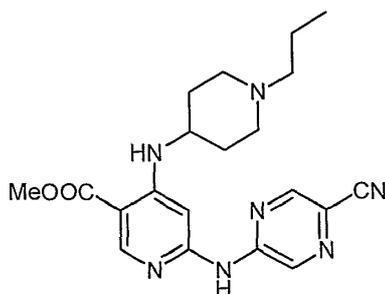
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 62, etapas 62-A, 62-B y 62-C.

- 5 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,68 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz), 8,70 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz), 8,34 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,26 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,11-2,92 (m, 5H), 2,20-2,15 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 5H). LCMS (3B) Tr = 1,76 min. m/z (ESI $^+$) 368 (MH $^+$).

Síntesis 122

10

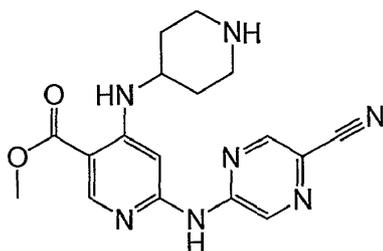
6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(1-propilpiperidin-4-ilamino)nicotinato de metilo (Y-077)



- 15 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 62, etapas 62-A y 62-B. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,80 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,30 (1H, s, ancho, NH), 7,20 (1H, s), 3,91 (3H, s), 3,50-3,60 (1H, m), 2,85-3,00 (2H, m), 2,30-2,50 (4H, m), 2,10-2,25 (2H, m), 1,70-1,90 (2H, m), 1,50-1,70 (2H, m) y 0,88-1,00 (3H, t, $J = 6,5$ Hz). LCMS (3B) Tr 1,79 min; m/z (ESI $^+$) 396 (MH $^+$).

Síntesis 123

6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-4-ilamino)nicotinato de metilo (Y-078)



25

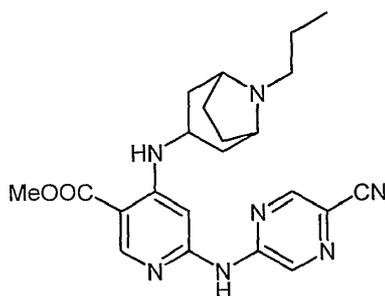
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 62, etapas 62-A, 62-B y 62-C.

- 30 ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,94 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,16-3,09 (m, 2H), 2,86-2,76 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,58-1,50 (m, 2H). LCMS (3B) Tr = 1,46 min; m/z (ESI $^+$) 354 (MH $^+$).

Síntesis 124

6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(8-propil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)nicotinato de metilo (Y-079)

35

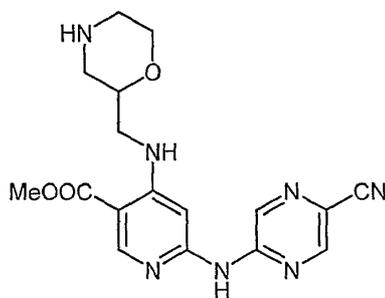


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 62, etapas 62-A y 62-B.

5 ^1H RMN (500 MHz, d_4 -MeOD) δ 8,93 (1 H, s), 8,65 (1 H, s), 8,59 (1 H, s), 7,07 (1 H, s), 3,90 (3H, s), 3,45-3,50 (1 H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 2,30-2,40 (2H, m), 2,00-2,20 (4H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 1,70-1,80 (1H, m), 1,55-1,70 (2H, m), 1,25-1,40 (1H, m) y 0,95-1,05 (3H, t, $J = 6,5$ Hz). LCMS (3B) Tr 1,96 min; m/z (ESI $^+$) 422 (MH $^+$).

Síntesis 126

10 6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(morfolin-2-ilmetilamino)nicotinato de metilo (Y-081)

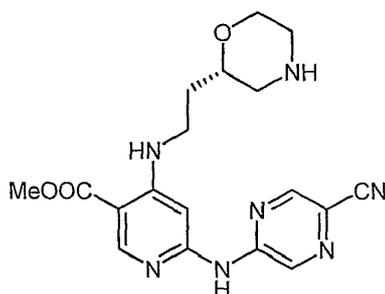


15 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 62, etapas 62-A, 62-B y 62-C.

^1H RMN (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,82 (1 H, s, ancho, NH), 9,00 (1 H, s), 8,80 (1 H, s), 8,60 (1H, s), 8,16 (1H, s, ancho, NH), 7,24 (1H, s), 3,81 (3H, s), 3,75-3,80 (1H, m), 3,60-3,65 (1H, m), 3,42-3,50 (1H, m), 3,20-3,30 (1H, m), 3,10-3,20 (2H, m), 2,80-2,90 (1H, m), 2,60-2,70 (2H, m), y 2,42-2,50 (1H, m). LCMS (4)1,16 min; m/z (ESI $^+$) 370 (MH $^+$).

Síntesis 127

20 6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(2-(morfolin-2-il)etilamino)nicotinato de (S)-metilo (Y-082)

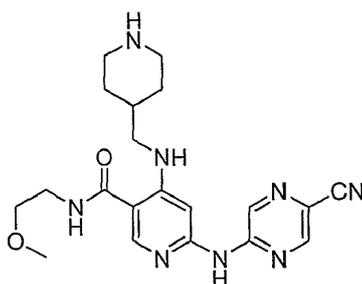


25 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 62, etapas 62-A, 62-B y 62-C.

30 ^1H RMN (500 MHz, d_4 -MeOD) δ 8,90 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,60 (1H, s), 7,25 (1H, s), 3,88-3,95 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,50-3,70 (2H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 2,80-2,85 (2H, m), 2,55-2,65 (1 H, m), y 1,70-1,85 (2H, m). LCMS (4) Tr 1,22 min; m/z (ESI $^+$) 384 (MH $^+$).

Síntesis 129

35 6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-N-(2-metoxietil)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)nicotinamida

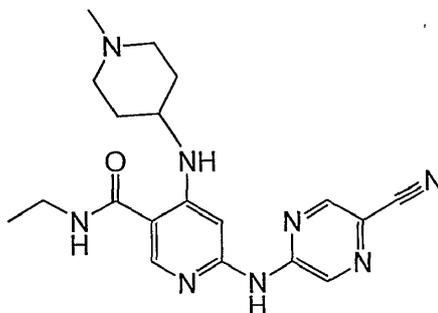


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 75, etapas 75-A y 75-B.

- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 8,97 (d, 1 H, $J = 1,3$ Hz), 8,61 (d, 1 H, $J = 1,3$ Hz), 8,34 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 3,59-3,57 (m, 2H), 3,55-3,53 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,33 (dt, 2H $J = 3,3, 1, 6$ Hz), 3,20-3,17 (m, 3H), 2,73 (dd, 2H $J = 12,5, 10,1$ Hz), 1,90-1,88 (m, 3H), 1,37-1,35 (m, 3H); LC-MS (3B) Tr 1,48 min; m/z (ESI^+) 411 [MH^+].

Síntesis 130

- 10 6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-N-etil-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)nicotinamida (Y-085)

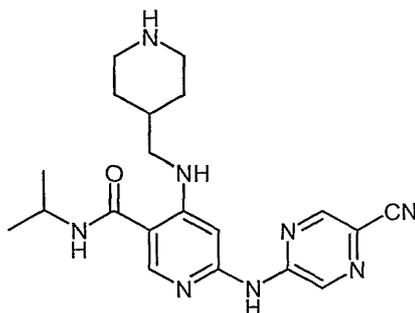


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 75, etapas 75-A.

- 15 LCMS (3B) Tr 1,11 min; m/z (ESI^+) 381 (MH^+).

Síntesis 131

- 20 6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-N-isopropil-4-(piperidin-4-ilmetilamino)nicotinamida (Y-086)

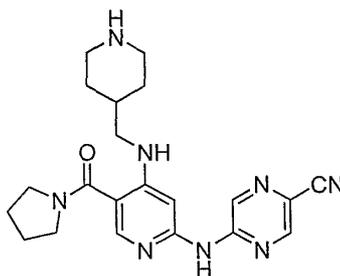


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 75, etapas 75-A y 75-B.

- 25 ^1H RMN (500 MHz, d_4 -MeOD) δ 8,96 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,30 (1H, s), 7,07 (1H, s), 4,10-4,20 (1H, m), 3,10-3,20 (4H, m), 2,60-2,70 (2H, m), 1,80-1,90 (3H, m), 1,25-1,35 (2H, m) y 1,20 (6H, d, $J = 6,8$ Hz). LCMS (3B) Tr 1,68 min; m/z (ESI^+) 395 (MH^+).

Síntesis 132

- 30 5-(4-(Piperidin-4-ilmetilamino)-5-(pirrolidin-1-carbonil)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-087)

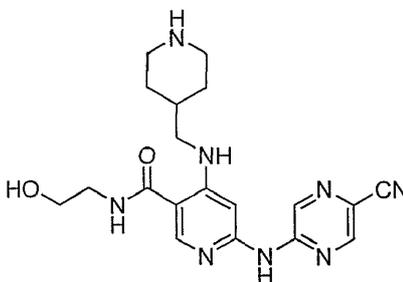


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 75, etapas 75-A y 75-B.

- 5 ^1H RMN (MeOD- d_4 , 500 MHz,) 8,95 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 3,71 (t, 1 H, $J = 5,8$ Hz), 3,48 (t, 1 H, $J = 5,8$ Hz), 3,32-3,31 (m, 1 H), 3,20-3,14 (m, 3H), 2,73 (t, 2H, $J = 11,4$ Hz), 2,00-1,89 (m, 3H), 1,39-1,33 (m, 3H); LCMS (3B) Tr 0,93 min; m/z (ESI $^+$) 407 [MH $^+$].

Síntesis 133

- 10 6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-N-(2-hidroxietil)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)nicotinamida (Y-088)

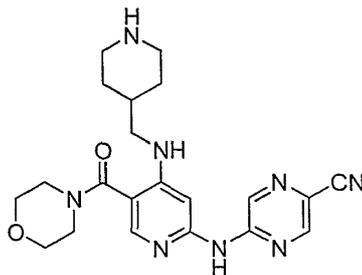


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 75, etapas 75-A y 75-B.

- 15 ^1H RMN (MeOD- d_4 , 500 MHz) 8,97 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,65-3,55 (m, 4H), 3,26-3,23 (m, 2H), 3,17-3,14 (m, 2H), 2,79 (t, 2H, $J = 11,4$ Hz), 2,04-1,89 (m, 7H); LCMS (3B) Tr 1,08 min; m/z (ESI $^+$) 397 [MH $^+$].

Síntesis 134

- 20 5-(5-(Morfolin-4-carbonil)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-089)

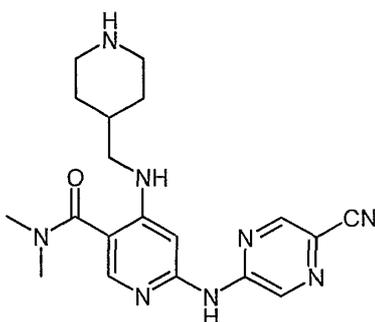


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 75, etapas 75-A y 75-B.

- 25 ^1H RMN (MeOD- d_4 , 500 MHz) 8,97 (d, 1 H, $J = 1,2$ Hz), 8,58 (d, 1 H, $J = 1,2$ Hz), 7,90 (s, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 3,84-3,58 (m, 8H), 3,23-3,10 (m, 4H), 2,68 (dd, 2H, $J = 10,1, 12,5$ Hz), 1,87-1,85 (m, 3H), 1,32-1,30 (m, 3H); LCMS (3B) Tr 0,66 min; m/z (ESI $^+$) 423 [MH $^+$].

Síntesis 135

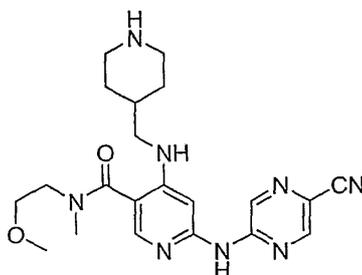
- 30 6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-N,N-dimetil-4-(piperidin-4-ilmetil-amino)nicotinamida (Y-090)



El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 75, etapas 75-A y 75-B.
¹H RMN (500 MHz, d₄-MeOD) δ 8,97 (1H, s), 8,58 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,14 (1H, s), 3,12 (6H, s), 3,00-3,20 (4H, m),
 5 2,55-2,75 (2H, m), 1,75-1,95 (3H, m) y 1,20-1,40 (2H, m). LCMS (3B) Tr 0,67 min; *m/z* (ESI⁺) 381 (MH⁺).

Síntesis 136

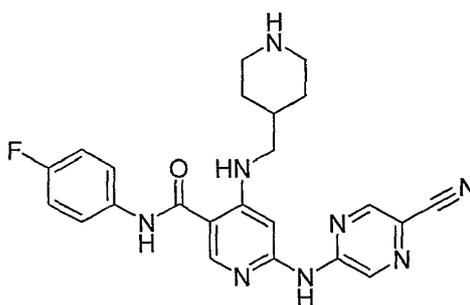
10 6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-N-(2-metoxietil)-N-metil-4-(piperidin-4-ilmetilamino)nicotinamida (Y-091)



El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 75, etapas 75-A y 75-B.
¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,84 (d, 1H, *J* = 1,3 Hz), 8,50 (d, 1 H, *J* = 1,3 Hz), 7,93 (s, 1 H), 7,18 (s, 1H), 3,69-3,68
 15 (m, 2H), 3,61-3,60 (m, 2H), 3,36 (3H, s), 3,11-3,09 (m, 7H), 3,10 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,60 (t, 2H, *J* = 11,7 Hz), 1,82-
 1,80 (m, 3H), 1,27-1,20 (m, 2H); LCMS (3B) Tr 0,87 min; *m/z* (ESI⁺) 425 [MH⁺].

Síntesis 137

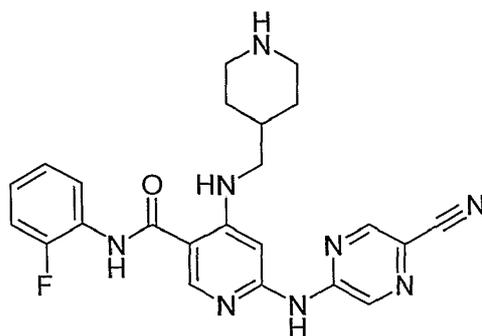
20 6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-N-(4-fluorofenil)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)nicotinamida (Y-092)



El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 75, etapas 75-A y 75-B.
¹H RMN (MeOD-d₄, 500 MHz) δ 8,99 (d, 1H, *J* = 1,4 Hz), 8,60 (d, 1 H, *J* = 1,4 Hz), 8,49 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,63-
 25 7,60 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,10-7,07 (m, 2H), 3,16 (d, 2H, *J* = 6,2 Hz), 3,12 (d, 2H, *J* = 12,2 Hz), 2,68-2,63 (m, 2H),
 1,89-1,84 (m, 2H), 1,36-1,29 (m, 3H). LCMS (3B) Tr = 2,09 min; *m/z* (ESI⁺) 447 (MH⁺).

Síntesis 138

30 6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-N-(2-fluorofenil)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)nicotinamida (Y-093)

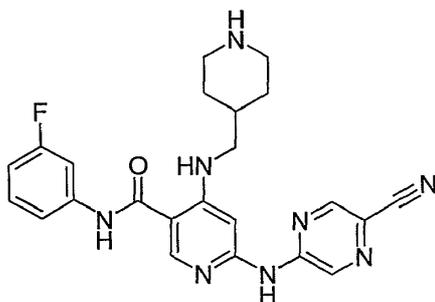


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 75, etapas 75-A y 75-B.

¹H RMN ((CD₃)₂SO-d₆, 500 MHz) δ 10,04 (s a, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,67 (s, 1H), 8,46 (s a, 1 H), 7,93 (s, 1H), 7,51 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,30-7,28 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,10-3,04 (m, 2H), 2,97 (d, 2H, J = 12 Hz), 2,47-2,45 (m, 2H), 1,71-1,65 (m, 3H), 1,32-1,23 (m, 1 H), 1,21-1,11 (m, 2H). LCMS (3B) Tr = 1,97 min; m/z (ESI⁺) 447 (MH⁺).

Síntesis 139

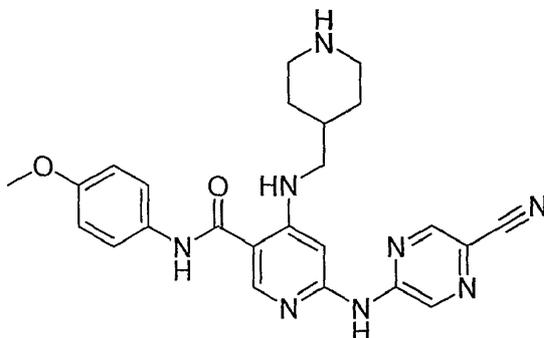
6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-N-(3-fluorofenil)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)nicotinamida (Y-094)



El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 75, etapas 75-A y 75-B.
¹H RMN ((CD₃)₂SO-d₆, 500 MHz) δ 10,31 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,26 (s a, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J = 11,8 Hz), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 2H), 3,02 (d, 2H, J = 12 Hz), 2,55-2,53 (m, 2H), 1,72-1,69 (m, 3H), 1,24-1,16 (m, 3H). LCMS (3B) Tr = 2,16 min; m/z (ESI⁺) 447 (MH⁺).

Síntesis 140

6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-N-(4-metoxifenil)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)nicotinamida (Y-095)

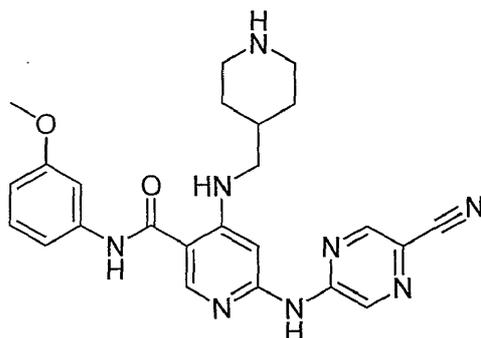


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 75, etapas 75-A y 75-B.

¹H RMN ((CD₃)₂SO-d₆, 500 MHz) δ 10,04 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 8,79 (s, 1H), 8,59 (s, 1 H), 8,37 (s a, 1H), 7,93(s, 1 H), 7,58 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,16 (s, 1H), 6,92 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,75 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 3,00 (d, 2H, J = 11,8 Hz), 2,50-2,49 (m, 2H), 1,70-1,67 (m, 3H), 1,24-1,15 (m, 3H). LCMS (4) Tr = 1,48 min; m/z (ESI⁺) 459 (MH⁺).

Síntesis 141

6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-N-(3-metoxifenil)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)nicotinamida (Y-096)

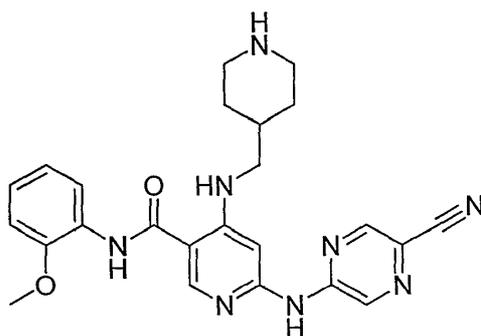


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 75, etapas 75-A y 75-B.

- 5 ^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, 500 MHz) δ 10,11 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,79 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 8,59 (s, 1H), 8,29 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,93 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,24 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,17 (s, 1H), 6,70-6,68 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,08 (t, 2H, $J = 5,7$ Hz), 2,97 (d, 2H, $J = 12$ Hz), 2,46 (t, 2H, $J = 12,2$ Hz), 1,72-1,66 (m, 3H), 1,29-1,24 (m, 1H), 1,18-1,10 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 1,50 min; m/z (ESI $^+$) 459 (MH $^+$).

10 Síntesis 142

6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-N-(2-metoxifenil)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)nicotinamida (Y-097)



- 15 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 75, etapas 75-A y 75-B.
 ^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, 500 MHz) δ 9,47 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,44 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz), 7,93 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,21 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,16 (s, 1H), 7,10 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 6,96 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 3,83 (s, 3H), 3,07 (t, 2H, $J = 5,5$ Hz), 2,99 (d, 2H, $J = 12$ Hz), 2,47-2,45 (m, 2H), 1,72-1,66 (m, 3H), 1,26-1,22 (m, 1H), 1,19-1,13 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 1,45 min; m/z (ESI $^+$) 459 (MH $^+$).

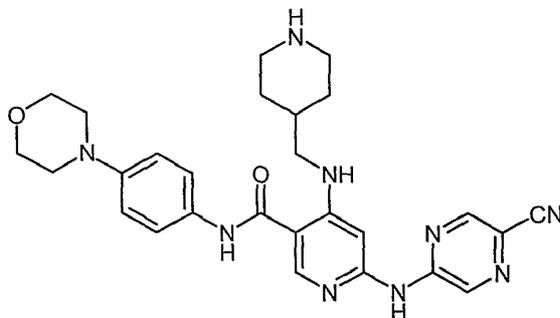
Síntesis 144

6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-N-(3-morfolinofenil)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)nicotinamida (Y-099)

- 25 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 75, etapas 75-A y 75-B.
 ^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, 500 MHz) δ 10,02 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,79 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz), 8,56 (s, 1H), 8,29 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,92 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22-7,16 (m, 3H), 6,70 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 3,75-3,73 (m, 4H), 3,09-3,05 (m, 6H), 2,95 (d, 2H, $J = 12$ Hz), 2,45 (t, 2H, $J = 11,2$ Hz), 1,72-1,64 (m, 3H), 1,26-1,22 (m, 1H), 1,16-1,09 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 1,48 min; m/z (ESI $^+$) 514 (MH $^+$).

Síntesis 145

6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-N-(4-morfolinofenil)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)nicotinamida (Y-100)



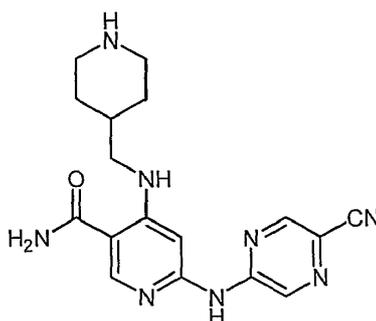
5

El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 75, etapas 75-A y 75-B.
 ^1H RMN (500 MHz, d_4 -MeOD) δ 9,00 (1 H, s), 8,60 (1 H, s), 8,46 (1 H, s), 7,50 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,10 (1 H, s), 7,00 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 3,80 - 3,90 (4H, m), 3,05 - 3,20 (8H, m), 2,60 - 2,75 (2H, m), 1,80 - 1,95 (1 H + 2H, m), y 1,25 - 1,45 (2H, m). LCMS (4) Tr = 2,11 min; m/z (ESI $^+$) 514 [MH $^+$].

10

Síntesis 146

6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)nicotinamida (Y-101)



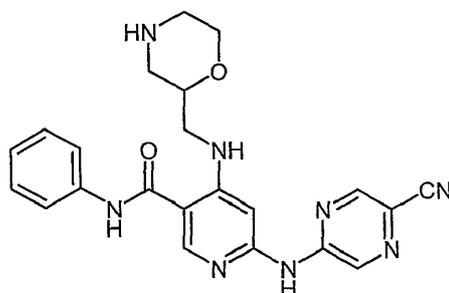
15

El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 75, etapas 75-A y 75-B.
 ^1H RMN (MeOD- d_4 , 500 MHz) δ 8,97 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,14 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 3,09 (d, 2H, $J = 11,8$ Hz), 2,62 (t, 2H, $J = 11,6$ Hz), 1,83 (d, 2H, $J = 10,8$ Hz), 1,30-1,28 (m, 3H). LCMS (4) Tr = 0,98 min; m/z (ESI $^+$) 353 (MH $^+$).

20

Síntesis 147

6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(morfolin-2-ilmetilamino)-N-fenilnicotinamida (Y-102)



25

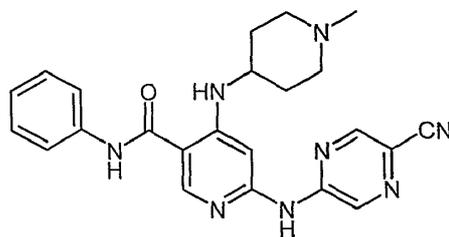
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 75, etapas 75-A y 75-B.
 ^1H RMN (500 MHz, d_4 -MeOD) δ 9,00 (1 H, s), 8,65 (1 H, s), 8,57 (1 H, s), 7,60 - 7,65 (2H, dd, $J = 1,5$ y 8,3 Hz), 7,35 - 7,40 (2H, dd, $J = 7,8$ y 8,3 Hz), 7,26 (1 H, s), 7,15 - 7,20 (1 H, m), 4,10 - 4,20 (1H, m), 4,00 - 4,10 (1 H, m), 3,84 - 3,94 (1 H, m), 3,68 - 3,77 (1 H, m), 3,40 - 3,50 (2H, m), 3,26 - 3,30 (1 H, m), 3,20 - 3,26 (1 H, m), y 3,05 - 3,15 (1 H, m). LCMS (4) Tr = 1,81 min; m/z (ESI $^+$) 431,1 [MH $^+$].

30

35

Síntesis 148

6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-N-fenilnicotinamida (Y-103)



5

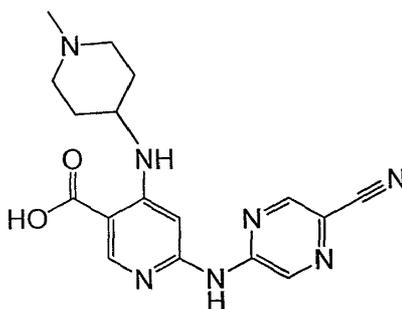
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 75, etapas 75-A.

^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, 500 MHz) δ 10,67 (s, 1 H), 10,13 (s, 1 H), 9,11 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 8,79 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 8,62 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H, $J = 7,1$ Hz), 7,67 (dd, 2H, $J = 8,4, 1,0$ Hz), 7,34 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,20 (s, 1H), 7,10 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 2,71 (d, 2H, $J = 10,8$ Hz), 2,22 (s, 3H), 2,19-2,15 (m, 2H), 1,98 (d, 2H, $J = 9,8$ Hz), 1,52-1,50 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 1,50 min; m/z (ESI⁺) 429 (MH⁺).

10

Síntesis 149

15 Ácido 6-(5-cianopirazin-2-ilamino)-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)nicotínico (Y-104)



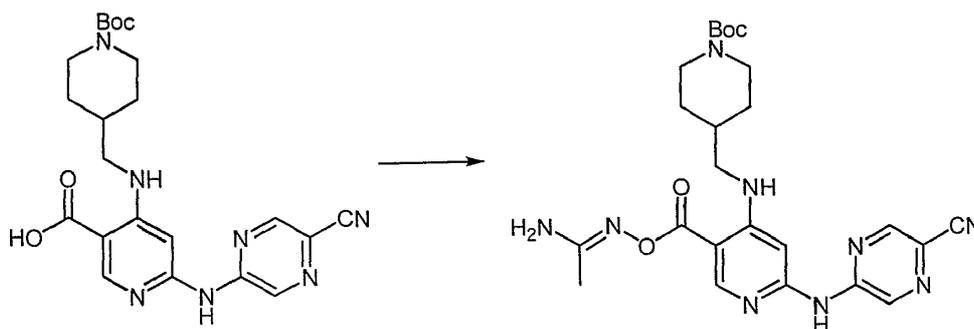
20

Se calentaron 6-(5-cianopirazin-2-ilamino)-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)nicotinato de metilo (Síntesis 66) (50 mg, 0,136 mmol) y yoduro de litio (36 mg, 2 equiv.) en piridina seca (1,4 ml) a 150 °C en un vial para microondas Biotage cerrado herméticamente durante 2,5 h. Los volátiles se retiraron al vacío y la mezcla en bruto se repartió entre EtOAc y NaHCO_3 acuoso 1 M. La capa acuosa se retuvo, se lavó con EtOAc fresco y después se neutralizó cuidadosamente con HCl 1 M. Después, los volátiles se eliminaron y una porción del residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (5 mg, 10 %).

25

^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,03 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,18 (s, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 3,45-3,39 (m, 1 H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,48-2,39 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H). LCMS (3B) Tr = 1,09 min; m/z (ESI⁺) 354 (MH⁺).

30

Síntesis 152-A4-((5-((1-Aminoetilidenoamino)oxi)carbonil)-2-(5-cianopirazin-2-ilamino)piridin-4-ilamino)metilpiperidin-1-carboxilato de (E)-*tert*-butilo

35

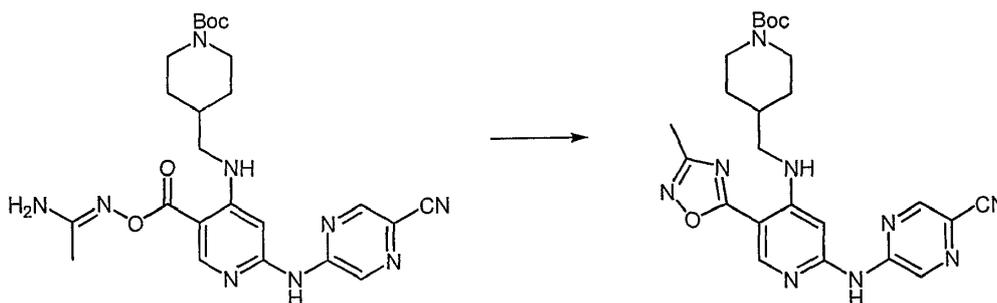
Se añadió DIPEA (96 μl , 0,55 mmol) a una solución de ácido 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metilamino)-6-(5-cianopirazin-2-ilamino)nicotínico (Síntesis 75-A) (50 mg, 0,11 mmol), HATU (54 mg, 0,14 mmol) en DMF (6 ml) en

una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a t.a. y se añadió (E)-N'-hidroxiacetimidamida (25 mg, 0,34 mmol) en DMF (0,5 ml). La solución resultante se agitó a t.a. durante 12 h. Se añadió una solución acuosa de NaCl (15 ml) y el precipitado resultante se recogió. El sólido se lavó con agua y n-hexano para dar un polvo de color amarillo (43 mg, 77 %).

¹H RMN (500 MHz, d₆-DMSO) δ 10,70 (1H, s, ancho, NH), 9,10 (1H, s), 8,86 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,20 (1H, s, ancho, NH), 7,18 (1H, s), 6,50 (2H, s, ancho, NH₂), 3,91 - 4,00 (2H, m), 3,05 - 3,15 (2H, m), 2,60 - 2,70 (2H, m), 1,80 (3H, s), 1,60 - 1,70 (2H, m), 1,40 (9H, s) y 1,00 - 1,30 (2H, m). LCMS Tr = 4,02 min; *m/z* (ESI⁺) 510 [MH⁺].

Síntesis 152-B

4-((2-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

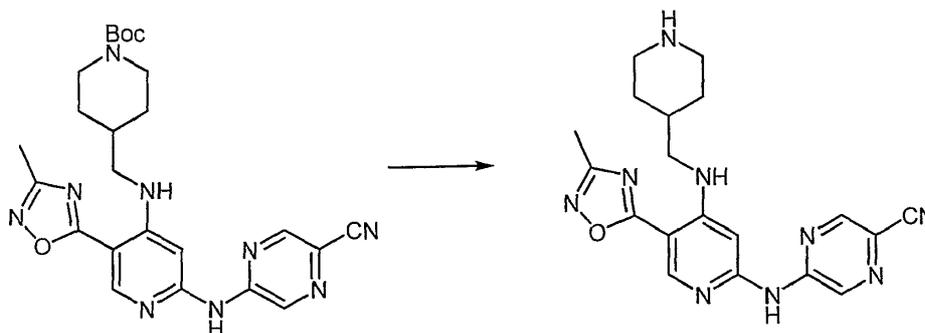


Una solución de 4-((5-((1-aminoetilidenoamino)oxi)carbonil)-2-(5-cianopirazin-2-ilamino)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de (E)-*tert*-butilo (40 mg, 0,078 mmol) en piridina (3 ml) se calentó a 120 °C durante 8 h usando irradiación por microondas. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (Biotage), eluyendo con EtOAc/n-hexano (1/1), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (9 mg, 23 %).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (1H, s), 8,77 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,30 (1H, s, ancho, NH), 7,32 (1 H, s), 4,15 - 4,25 (2H, m), 3,25 - 3,30 (2H, m), 2,70 - 2,80 (2H, m), 2,48 (3H, s), 1,90 - 2,00 (1 H, m), 1,80 - 1,85 (2H, m), 1,48 (9H, s) y 1,20 - 1,35 (2H, m). LCMS Tr = 5,32 min; *m/z* (ESI⁺) 492 [MH⁺].

Síntesis 152-C

5-(5-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-107)

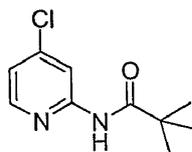


A una solución de 4-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (9 mg, 0,018 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,15 ml) a t.a. Después de 3 h, la solución se evaporó a sequedad y se purificó por intercambio iónico sobre resina ácida SCX-II (500 mg) eluyendo con metanol, y después con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4 mg, 56 %).

¹H RMN (500 MHz, d₆-DMSO) δ 9,03 (1 H, s), 8,82 (1 H, s), 8,71 (1 H, s), 8,07 (1 H, s, ancho, NH), 7,34 (1 H, s), 3,15 - 3,25 (4H, m), 2,90 - 3,00 (2H, m), 2,45 (3H, s), 1,60 - 1,80 (1 H + 2H, m), y 1,10 - 1,25 (2H, m). LCMS Tr = 2,18 min; *m/z* (ESI⁺) 392 [MH⁺].

Síntesis 153-A

N-(4-Cloropiridin-2-il)pivalamida

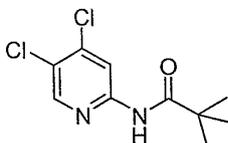


Se añadió gota a gota cloruro de trimetilacetilo (4,22 g, 35,0 mmol) a una solución de 2-amino-4-cloropiridina (3,00 g, 23,3 mmol) en piridina (11 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 12 h a t.a. Se añadió agua (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄). El disolvente se retiró al vacío y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo y hexano (2/8), para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (4,9 g, 99 %).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,37 (d, 1 H, J = 1,9 Hz), 8,17 (s, 1 H), 8,15 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,05 (1 H, dd, J = 1,9, 5,3 Hz), 1,33 (9H, s). LCMS (3B) Tr = 2,45 min; m/z (ESI⁺) 213 [MH⁺].

Síntesis 153-B

N-(4,5-Dicloropiridin-2-il)pivalamida

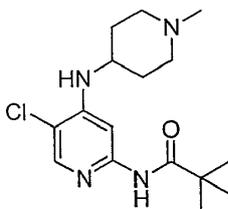


Se añadió NCS (3,14 g, 23,5 mmol) a una solución de N-(4-cloropiridin-2-il)pivalamida (1,00 g, 4,7 mmol) en acetonitrilo seco (10 ml). La suspensión resultante se calentó durante 3 h y después se enfrió a t.a. El disolvente se retiró al vacío y la mezcla en bruto se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con NaOH acuoso (10 %, 2 x 20 ml), agua (20 ml) y se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró al vacío y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo y hexano (1/9), para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,87 g, 75 %).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,46 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 1,31 (9H, s). LCMS (3B) Tr = 2,72 min; m/z (ESI⁺) 247 [MH⁺].

Síntesis 153-C

N-(5-Cloro-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-il)pivalamida

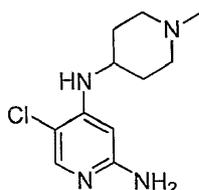


Se calentó una solución de N-(4,5-dicloropiridin-2-il)pivalamida (0,400 g, 1,62 mmol), N-metil-4-aminopiperidina (0,185 g, 1,62 mmol) en NMP (3 ml) a 220 °C en irradiación de microondas durante 3 h. La mezcla de reacción en bruto se purificó por intercambio iónico sobre resina ácida SCX-II (2 g) eluyendo con metanol/diclorometano (1/1), y después amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con metanol y diclorometano (1/9), para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,384 g, 73 %).

¹H RMN (Acetona-d₆, 500 MHz) δ 8,51 (s, 1 H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (s, 1 H), 5,46 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 3,56-3,49 (1H, m), 3,04-3,01 (m, 2H), 2,50-2,45 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,09-2,06 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H). LCMS (3B) Tr = 1,00 min; m/z (ESI⁺) 325 [MH⁺].

Síntesis 153-D

5-Cloro-N4-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2,4-diamina

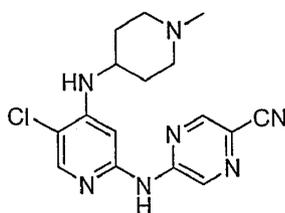


Una solución de N-(5-cloro-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-il)pivalamida (0,609 g, 1,87 mmol) en HCl 6 M (5 ml) se calentó en irradiación de microondas a 105 °C durante 50 min. La solución se basificó con Na₂CO₃ y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con metanol y diclorometano (1/9), para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,300 g, 66 %).

¹H RMN (MeOD-d₄, 500 MHz) δ 7,58 (s, 1 H), 5,87 (s, 1H), 3,44-3,28 (m, 1 H), 2,86 (d, 2H, J = 11,8 Hz), 2,30 (s, 3H), 2,20 (t, 2H, J = 11,0 Hz), 2,01 (d, 2H, J = 14,2 Hz), 1,60-1,62 (m, 2H). LCMS (3B) Tr = 0,52 min; m/z (ESI⁺) 241 [MH⁺].

Síntesis 153-E

5-(5-Cloro-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-108)

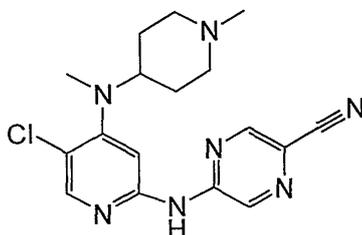


Una solución de 5-cloro-N4-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2,4-diamina (0,080 g, 0,33 mmol), 2-bromo-cianopirazina (0,040 g, 0,22 mmol), BINAP (0,005 g, 0,02 mmol), *tert*-butóxido sódico (0,030 g, 0,31 mmol), complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio cloroformo (0,009 g, 0,01 mmol) en dioxano (1,6 ml) se agitó a t.a. en una atmósfera de nitrógeno durante 10 min antes de calentarse en irradiación de microondas durante 30 min a 90 °C. La mezcla de reacción en bruto se purificó por intercambio iónico sobre resina ácida SCX-II (1 g) eluyendo con metanol/diclorometano (1/1), después amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía de capa fina preparativa eluyendo con metanol/diclorometano (1/9) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,023 g, 30 %).

¹H RMN (MeOD-d₄, 500 MHz) δ 8,94 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 3,53-3,47 (m, 1 H), 3,00-2,98 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,38-2,35 (m, 2H), 2,13-2,09 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 2H). LC-MS (3B) Tr = 0,67 min; m/z (ESI⁺) 344 [MH⁺].

Síntesis 154

5-(5-Cloro-4-(metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-109)

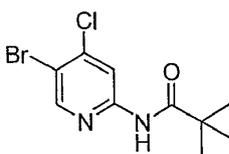


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 153, etapas 153-A, 153-B, 153-C, 153-D y 153-E.

¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,94 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 8,59 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 8,12 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 3,94-3,84 (m, 1H), 3,48-3,41 (m, 2H), 2,98-2,89 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,20-2,09 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 1,43 min; m/z (ESI⁺) 358 (MH⁺).

Síntesis 155-A

N-(5-Bromo-4-cloropiridin-2-il)pivalamida



Se añadió NBS (8,37 g, 47,0 mmol) a una solución de N-(4-cloropiridin-2-il)pivalamida (2,00 g, 9,40 mmol) en acetonitrilo seco (20 ml). La suspensión resultante se calentó durante 3 h y después se enfrió a t.a. El disolvente se retiró al vacío y la mezcla en bruto se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con NaOH acuoso (10 %, 2 x 40 ml), agua (40 ml) y se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró al vacío y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo y hexano (1/9), para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,82 g, 66 %).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,46 (s, 1H), 8,34 (s, 1H). LCMS (3B) Tr = 2,73 min; *m/z* (ESI⁺) 292 [MH⁺].

Síntesis 155-B

N-(5-Bromo-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-il)pivalamida

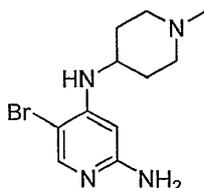


Una solución de N-(5-bromo-4-cloropiridin-2-il)pivalamida (0,547 g, 1,87 mmol), 1-metilpiperidin-4-amina (0,600 g, 5,25 mmol) en NMP (3,3 ml) se calentó en irradiación por microondas durante 3 h a 220 °C. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con metanol y diclorometano (1/9), para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,684 g, 99 %).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,00 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 3,57-3,42 (m, 1H), 3,42-3,35 (1 H, m), 2,80-2,78 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (t, 2H, *J* = 9,8 Hz), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,64-1,58 (m, 2H). LCMS (3B) Tr = 1,04 min; *m/z* (ESI⁺) 369 [MH⁺].

Síntesis 155-C

5-Bromo-N4-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2,4-diamina

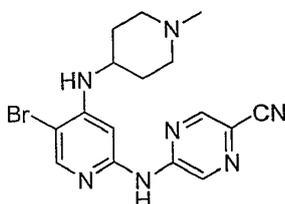


Una solución de N-(5-bromo-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-il)pivalamida (0,526, 1,42 mmol) en HCl 6 M (6 ml) se calentó en irradiación de microondas a 105 °C durante 50 min. La solución se basificó con Na₂CO₃ y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con metanol y diclorometano (1/9), para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,288 g, 70 %).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,86 (s, 1 H), 5,70 (s, 1 H), 4,58 (d, 1 H, *J* = 7,3 Hz), 3,35 - 3,24 (m, 1H), 2,80-2,77 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,18 (t, 2H, *J* = 10,4 Hz), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 2H). LC-MS (3B) Tr = 0,52 min; *m/z* (ESI⁺) 284 [MH⁺].

Síntesis 155-D

5-(5-Bromo-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-110)

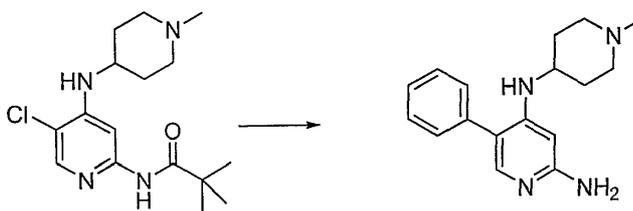


Una solución de 5-bromo-N4-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2,4-diamina (0,020 g, 0,070 mmol), 2-bromo-cianopirazina (0,013 g, 0,070 mmol), BINAP (0,002 g, 0,005 mmol), *terc*-butóxido sódico (0,009 g, 0,098 mmol), complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio cloroformo (0,003 g, 0,003 mmol) en dioxano (0,5 ml) se agitó a t.a. en una atmósfera de nitrógeno durante 10 min antes de calentarse durante 6 h a 90 °C. La mezcla de reacción en bruto se purificó por intercambio iónico sobre resina ácida SCX-II (1 g) eluyendo con metanol/diclorometano (1/1), y después amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía de capa fina preparativa eluyendo con metanol/diclorometano (1/9) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,002 g, 7 %).

¹H RMN (MeOD-d₄, 500 MHz) δ 8,87 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 3,86-3,77 (m, 1 H), 3,61-3,56 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,37-2,31 (m, 2H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,30-1,28 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 1,06 min; *m/z* (ESI⁺) 387 [MH⁺].

Síntesis 156-A

15 N4-(1-Metilpiperidin-4-il)-5-fenilpiridin-2,4-diamina

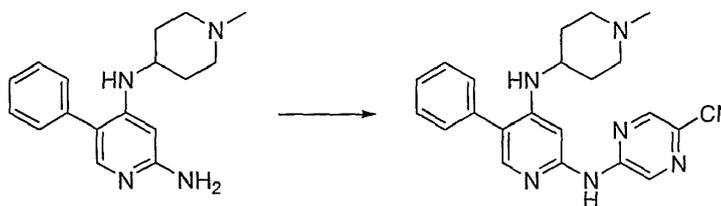


Una solución de la N-(5-cloro-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-il)pivalamida (Síntesis 153-C) (0,187 g, 0,57 mmol), ácido fenil borónico (0,140 g, 1,15 mmol), carbonato sódico (0,153 g, 1,43 mmol) y catalizador de Bedford (0,003 g, 0,005 mmol) en una mezcla de acetonitrilo/agua (4/1, 3,1 ml) se calentó en irradiación de microondas durante 30 min a 130 °C. La mezcla de reacción en bruto se purificó por intercambio iónico sobre resina ácida SCX-II (1 g) eluyendo con metanol/diclorometano (1/1), y después amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. La mezcla en bruto se usó sin purificación adicional. Una solución de la amina protegida en HCl 6 M (3 ml) se calentó en irradiación de microondas a 105 °C durante 50 min. La solución se basificó con Na₂CO₃ y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con metanol y diclorometano (1/9), para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,384 g, 73 %).

¹H RMN (MeOD-d₄, 500 MHz) δ 7,50-7,47 (m, 2H), 7,41-7,40 (m, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,35-7,34 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 3,51-3,49 (m, 1H), 2,88-2,75 (m, 2H), 2,38-2,27 (m, 5H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 2H). LCMS (3B) Tr = 2,11 min; *m/z* (ESI⁺) 480 [MH⁺].

Síntesis 156-B

35 5-(4-(1-Metilpiperidin-4-ilamino)-5-fenilpiridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-111)

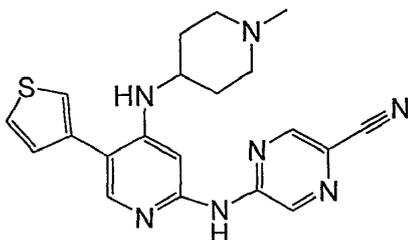


Una solución de N4-(1-metilpiperidin-4-il)-5-fenilpiridin-2,4-diamina (0,050 g, 0,17 mmol), 2-bromo-5-cianopirazina (0,022 g, 0,12 mmol), BINAP (0,003 g, 0,01 mmol), *terc*-butóxido sódico (0,016 g, 0,16 mmol), complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio cloroformo (0,005 g, 0,01 mmol) en tolueno (0,7 ml) se agitó a t.a. en una atmósfera de nitrógeno durante 10 min antes de calentarse en irradiación de microondas durante 30 min a 90 °C. La mezcla de reacción en bruto se purificó por intercambio iónico sobre resina ácida SCX-11 (0,5 g) eluyendo con metanol/diclorometano (1/1), y después amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía de capa fina preparativa eluyendo con metanol/diclorometano (1/9) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,008 g, 17 %).

¹H RMN (500 MHz, MeOD-d₄) δ 8,73 (d, 1 H, *J* = 1,2 Hz), 8,63 (d, 1 H, *J* = 1,2 Hz), 7,78 (s, 1 H), 7,60-7,46 (m, 5H), 6,89 (s, 1 H), 4,06-4,00 (m, 1 H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,36-3,30 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,31-2,28 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 2H). LCMS (3B) Tr = 1,61 min; *m/z* (ESI⁺) 386 [MH⁺].

Síntesis 157

5-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-5-(tiofen-3-il)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-112)

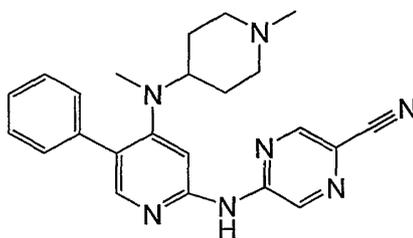


5 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 156, etapas 156-A y 156-B.

^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,91 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,62 (dd, 1 H, $J = 5,0, 3,0$ Hz), 7,50 (dd, 1 H, $J = 3,0, 1,5$ Hz), 7,23 (dd, 1 H, $J = 5,0, 1,5$ Hz), 7,15 (s, 1 H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,16-3,08 (m, 2H), 2,75-2,66 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,22-2,15 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 2H). LCMS (3B) Tr = 1,59 min; m/z (ESI $^+$) 392 (MH $^+$).

10 Síntesis 158

5-(4-(metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-5-fenilpiridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-113)



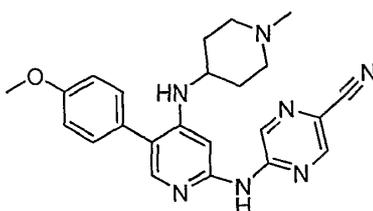
15 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 156, etapas 156-A y 156-B.

^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 9,01 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz), 8,61 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz), 7,95 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,50-7,46 (m, 5H), 7,41-7,35 (m, 1H), 3,46-3,37 (s, 1H), 3,29-3,20 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,43-2,32 (m, 2H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,67-1,59 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 1,35 min; m/z (ESI $^+$) 400 (MH $^+$).

20 Síntesis 159

5-(5-(4-metoxifenil)-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-114)

25

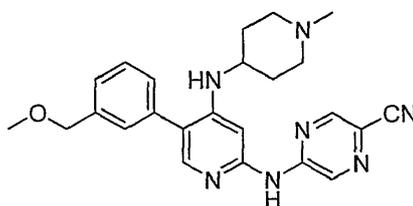


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la Síntesis 155-D usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 156, etapas 156-A y 156-B.

30 ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,89 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,32 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,06 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,11 (s, 1 H), 3,86 (s, 3H), 3,64-3,54 (m, 1 H), 3,16-3,04 (m, 2H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,19-2,11 (s, 2H), 1,69-1,56 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 1,36 min; m/z (ESI $^+$) 416 (MH $^+$).

35 Síntesis 160

5-(5-(3-(metoximetil)fenil)-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-115)

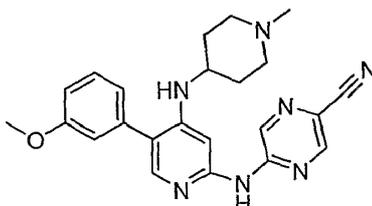


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la Síntesis 155-C usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 167, etapas 167-C y 167-D.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,81 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,31-7,32 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,58-3,45 (m, 2H), 2,83-2,81 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,33-2,29 (m, 2H), 2,12-2,09 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 2H). LCMS (4) Tr 1,32 min; m/z (ESI⁺) 430 [MH⁺].

Síntesis 161

5-(5-(3-Metoxifenil)-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-116)

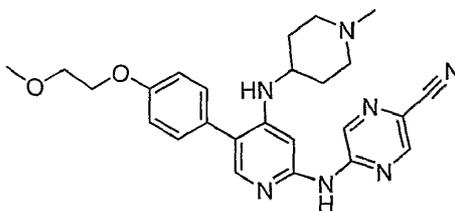


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la Síntesis 155-C usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 167, etapas 167-C y 167-D.

¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,92 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,02-6,93 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,12-2,99 (m, 2H), 2,69-2,58 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,20-2,11 (s, 2H), 1,68-1,56 (m, 2H). LCMS (4 min) Tr = 1,32 min; m/z (ESI⁺) 416 (MH⁺).

Síntesis 162

5-(5-(4-(2-Metoxietoxi)fenil)-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-117)

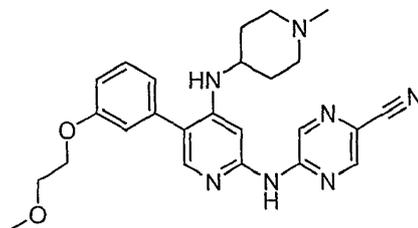


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la Síntesis 155-C usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 167, etapas 167-C y 167-D.

¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,93 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,31 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,06 (s, 1H), 7,08 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,20-4,17 (m, 2H), 3,80-3,77 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,87-2,76 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,35-2,23 (s, 2H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,57-1,46 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 1,95 min; m/z (ESI⁺) 460 (MH⁺).

Síntesis 163

5-(5-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-118)

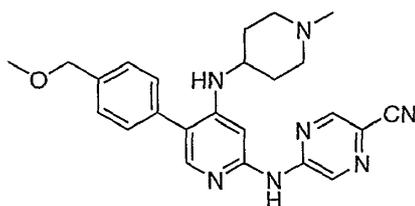


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 156, etapas 156-A y 156-B.

¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,93 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,42 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,10 (s, 1H), 7,03-6,95 (m, 3H), 4,19-4,16 (m, 2H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,98-2,87 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 1,60 min; m/z (ESI⁺) 460 (MH⁺).

Síntesis 164

5-(5-(4-(Metoximetil)fenil)-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-119)



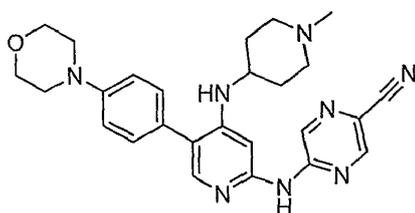
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 156, etapas 156-A y 156-B.

- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,74 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,48-3,39 (m, 2H), 2,79-2,77 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,21-2,19 (m, 2H), 2,08-2,06 (m, 2H), 1,57-1,50 (m, 2H). LCMS (4) Tr 1,32 min; m/z (ESI $^+$) 430 [MH^+].

Síntesis 165

10

5-(4-(1-Metilpiperidin-4-ilamino)-5-(4-morfolinofenil)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-120)



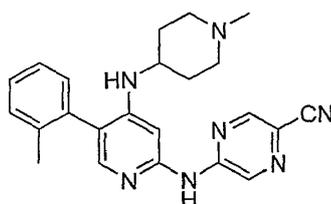
- 15 El compuesto del título se preparó a partir del producto de la Síntesis 155-C usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 167, etapas 167-C y 167-D.

^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,90 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,28 (d, 2H, $J = 8,5$), 7,09 (d, 2H, $J = 8,5$), 7,05 (s, 1H), 3,78-3,85 (m, 4H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,24-3,20 (m, 4H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,39-2,30 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,58-1,47 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 2,00 min; m/z (ESI $^+$) 471 (MH^+).

20

Síntesis 166

5-(4-(1-Metilpiperidin-4-ilamino)-5-o-tolilpiridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-121)



25

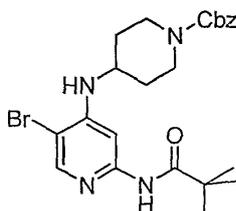
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 156, etapas 156-A y 156-B.

- 30 ^1H RMN (MeOD-d_4 , 500 MHz) δ 8,94 (s, 1H), 8,55 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 7,67 (s, 1H), 7,36-7,31 (m, 3H), 7,18-7,16 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,49-3,45 (m, 1H), 2,81-2,79 (m, 2H), 2,34-2,32 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 2H). LCMS (4) Tr 1,65 min; m/z (ESI $^+$) 400 [MH^+].

Síntesis 167-A

35

4-(5-Bromo-2-pivalamidopiridin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de bencilo



40

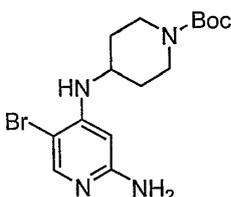
Se calentó N-(5-bromo-4-cloropiridin-2-il)pivalamida (Síntesis 155-A) (1,08 g, 3,70 mmol), 4-aminopiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,736 g, 7,41 mmol), y trietilamina (1,041 ml, 7,41 mmol) en NMP (7,41 ml) en un vial cerrado herméticamente a 210 °C por irradiación de microondas durante 1,5 h. La solución enfriada se diluyó con MeOH y se purificó por intercambio iónico sobre resina ácida Isolute SCX II eluyendo con MeOH y después NH₃ 2 M en MeOH.

5 Las fracciones básicas se combinaron y los volátiles se retiraron al vacío. El producto en bruto se disolvió en diclorometano y se cargaron sobre una columna de sílice Biotage. El análisis por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos dio N-(5-bromo-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-il)pivalamida (0,536 g, 1,095 mmol, 30 %) en forma de un vidrio transparente.

10 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,39-7,30 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,74 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,13 (c, 3H, J = 7,0 Hz), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,12 (t, 2H, J = 11,5 Hz), 2,13-2,06 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 2H), 1,33 (s, 9H). LCMS (4) Tr = 2,48 min; m/z (ESI⁺) 489/491 (MH⁺).

Síntesis 167-B

15 4-(2-Amino-5-bromopiridin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



20 Se calentó N-(5-bromo-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-il)pivalamida (526 mg, 1,075 mmol) en HCl 6 M (10 ml, 60,0 mmol) por irradiación de microondas a 105 °C durante 1,5 h. Después del enfriamiento, los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por intercambio iónico sobre resina ácida Isolute SCX II, lavando con MeOH y después con NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones básicas se concentraron para dar 5-bromo-N4-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2,4-diamina en bruto (290 mg, 1,069 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un polvo de color crema. LCMS (4) Tr = 0,56 min; m/z (ESI⁺) 271/273 (MH⁺). Se añadió lentamente dicarbonato de di-terc-butilo (73,6 μl,

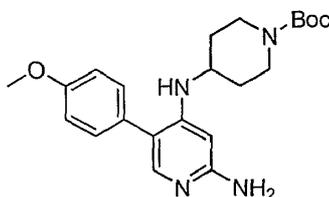
25 0,317 mmol) disuelto en la cantidad mínima de diclorometano a una solución enfriada con hielo de 5-bromo-N4-(piperidin-4-il)piridin-2,4-diamina (86 mg, 0,317 mmol) en trietilamina (134 μl, 0,951 mmol) y diclorometano (2,44 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min seguido de 1 h a t.a. Los disolventes se retiraron al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con MeOH al 7 %, NH₃ al 1 % en diclorometano, para dar 4-(2-amino-5-bromopiridin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (91 mg,

30 0,245 mmol, 77 %) as una espuma incolora.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (s, 1H), 5,69 (s, 1 H), 4,51 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 4,31 (s a, 2H), 4,05-3,91 (m, 2H), 3,41,3,32 (m, 1H), 2,98-2,86 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,44-1,36 (m, 1 H). LCMS (4) Tr = 1,87 min; m/z (ESI⁺) 371/373 (MH⁺).

35 Síntesis 167-C

4-(2-Amino-5-(4-metoxifenil)piridin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

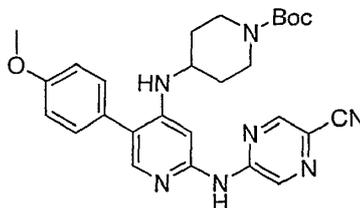


40 Se añadieron acetonitrilo (1212 μl) y una solución 0,5 M de carbonato sódico (0,36 ml, 1,5 equiv.) a 4-(2-amino-5-bromopiridin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (45 mg, 0,121 mmol), ácido 4-metoxifenilborónico (27,6 mg, 0,182 mmol), y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (7,00 mg, 6,06 μmol) en un vial para microondas (0,5 ml). El vial tapado se calentó a 150 °C por irradiación de microondas durante 20 min. Después del enfriamiento, la solución se diluyó con MeOH y se purificó por intercambio iónico sobre columna de resina ácida SCX-II (2 g), eluyendo con MeOH y después amoniaco 2 M en MeOH. Las fracciones básicas se combinaron y se concentraron. El producto en bruto se disolvió en diclorometano y se cargó sobre una columna de sílice Biotage SNAP (10 g) que se eluyó con un gradiente de MeOH/NH₃ (99/1) en diclorometano para dar 4-(2-amino-5-(4-metoxifenil)piridin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (19 mg, 0,048 mmol, 39 %) en forma de una espuma incolora.

50 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (s, 1 H), 7,23 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,97 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 5,75 (s, 1 H), 4,45 (s a, 2H), 4,20 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,47-3,39 (m, 1H), 2,96 (t, 2H, J = 11,0 Hz), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,34-1,24 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 2,20 min; m/z (ESI⁺) 399 (MH⁺).

Síntesis 167-D

4-(2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-(4-metoxifenil)piridin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



5

Se añadió DME seco (402 μ l) a una mezcla de 4-(2-amino-5-(4-metoxifenil)piridin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (16 mg, 0,040 mmol), 5-bromopirazin-2-carbonitrilo (7,39 mg, 0,040 mmol), xantphos (1,859 mg, 3,21 μ mol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (1,471 mg, 1,606 μ mol), y carbonato de cesio (26,2 mg, 0,080 mmol) en un vial de microondas cerrado herméticamente purgado con nitrógeno. El gas nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó durante 1 h a 100 °C por irradiación de microondas. Después de la refrigeración la mezcla se diluyó con MeOH y se purificó por intercambio iónico sobre resina ácida Isolute SCX II (5 g), eluyendo con MeOH. El eluyente se concentró y se purificó adicionalmente por cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con MeOH al 7 %, NH₃ al 1 %, DCM al 92 %, para dar 5-(5-(4-metoxifenil)-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (4 mg, 7,97 μ mol, rendimiento del 20 %) en forma de un polvo amarillo claro.

10

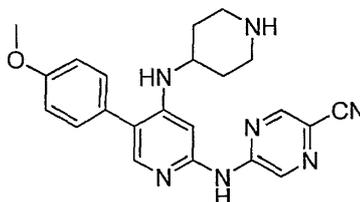
15

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,29 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,15 (s, 1 H), 7,05 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 4,62 (d, 1 H, *J* = 7,0 Hz), 4,05-3,94 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,65-3,55 (m, 1 H), 3,08-2,97 (m, 2H), 2,08-2,00 (d, 2H, *J* = 12,5 Hz), 1,43 (s, 9H), 1,43-1,32 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 2,36 min; *m/z* (ESI⁺) 502 (MH⁺).

20

Síntesis 167-E

5-(5-(4-Metoxifenil)-4-(piperidin-4-ilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-122)



25

Se añadió ácido trifluoroacético (0,1 μ l, 1,298 μ mol) a 4-(2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-(4-metoxifenil)piridin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4 mg, 7,97 μ mol) disuelto en diclorometano (0,45 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró y se purificó por intercambio iónico sobre resina ácida Isolute SCX II (1 g), eluyendo con MeOH y después NH₃ 2 M - MeOH. Las fracciones básicas se combinaron y se concentraron. La cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con MeOH al 10 %/NH₃ al 1 %/diclorometano al 89 %) dio 5-(5-(4-metoxifenil)-4-(piperidin-4-ilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (2 mg, 4,98 μ mol, rendimiento del 62,5 %) en forma de un polvo de color amarillo.

30

35

¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,93 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,32 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,07 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,07 (s, 1 H), 3,87 (s, 3H), 3,61-3,53 (s, 1 H), 3,10-3,03 (m, 2H), 2,79-2,72 (m, 2H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,43-1,32 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 1,97 min; *m/z* (ESI⁺) 402 (MH⁺).

Síntesis 168-A

(E)-5-(3-Metoxiprop-1-enil)-N4-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2,4-diamina



45

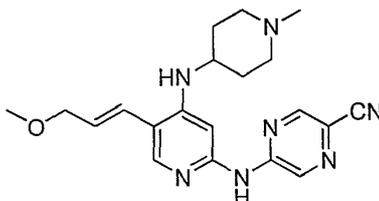
Una solución de 5-bromo-N4-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2,4-diamina (Síntesis 155-C) (0,100 g, 0,35 mmol), carbonato sódico (0,5 M, 1,05 ml) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,020 g, 0,02 mmol) en acetonitrilo (3,40 ml) se calentó durante 20 min a 130 °C por irradiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por intercambio iónico sobre resina ácida SCX-II (1 g) eluyendo con

metanol/diclorometano (1/1), y después amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. La mezcla en bruto se usó sin purificación adicional.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,68 (s, 1H), 6,35 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz), 5,98 (dt, 1H, *J* = 5,8, 15,7 Hz), 5,67 (s, 1H), 4,03 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz), 3,36 (s, 3H), 3,32-3,18 (m, 1H), 2,86-2,67 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,10 (t, 2H, *J* = 10,5 Hz), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,51 (td, 2H, *J* = 3,6, 13,6 Hz). LCMS (4) Tr 0,82 min; *m/z* (ESI⁺) 277 [MH⁺].

Síntesis 168-B

(*E*)-5-(5-(3-metoxiprop-1-enil)-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-123)

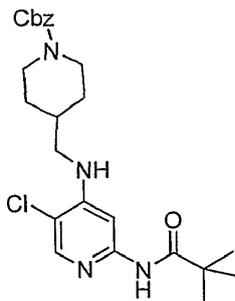


Una solución de (*E*)-5-(3-metoxiprop-1-enil)-N4-(1-metil)piperidin-4-il)piridin-2,4-diamina (0,090 g, 0,32 mmol), 2-bromo-cianopirazina (0,060 g, 0,32 mmol), BINAP (0,007 g, 0,02 mmol), *tert*-butóxido sódico (0,043 g, 0,45 mmol), complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio cloroformo (0,013 g, 0,01 mmol) en dioxano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 10 min, y después se calentó durante 30 min a 90 °C en irradiación de microondas. La mezcla de reacción en bruto se purificó por intercambio iónico sobre resina ácida SCX-II (1 g) eluyendo con metanol/diclorometano (1/1), y después amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con metanol/diclorometano (1/9), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,004 g, 3 %).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,81 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,44 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,45 (d, 1H, *J* = 15,8 Hz), 6,15 (1H, dt, *J* = 15,8, 5,5 Hz), 4,40 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 4,12 (2H, *J* = 5,5, 1,5 Hz), 3,45 (s, 3H), 2,90-2,88 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (t, 2H, *J* = 11,1 Hz), 2,14-2,11 (m, 2H), 1,66-1,64 (m, 2H). LCMS (4) Tr 1,72 min; *m/z* (ESI⁺) 380 [MH⁺].

Síntesis 169-A

4-((5-Cloro-2-pivalamidopiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

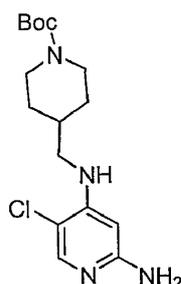


Un vial de reacción para microondas tapado que contenía una solución de N-(4,5-dicloropiridin-2-il)pivalamida (0,38 g, 1,54 mmol) (Síntesis 153-B), 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0,76 g, 2 equiv.) y trietilamina (0,43 ml, 2 equiv.) en NMP (3 ml) se calentó a 210 °C durante 1,75 h en irradiación de microondas, y después se dejó enfriar. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se adsorbió sobre resina ácida Isolute SCX-II (10 g). La resina se lavó con metanol, y después con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron y el producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía en columna, usando una columna Biotage 40+sílice eluida con un gradiente de EtOAc en hexano. El producto contenía NMP residual que se retiró mediante una segunda purificación por intercambio iónico sobre resina ácida Isolute SCX-II, eluyendo con metanol, y después con amoniaco 2 M en metanol, para dar 4-((5-cloro-2-pivalamidopiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo en forma de una goma de color amarillo claro (0,53 g, 68 %).

¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,91 (s, 1 H), 7,86 (s a, 1H), 7,67 (s, 1 H), 7,39-7,30 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,83 (t, 1 H, *J* = 5,5 Hz), 4,25 (s a, 2H), 3,20 (dd, 2H, *J* = 6,0, 6,0 Hz), 2,89-2,76 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 2H, 1H), 1,31-1,18 (m, 2H). LCMS (3B) Tr = 4,19 min; *m/z* (ESI⁺) 459 (MH⁺).

Síntesis 169-B

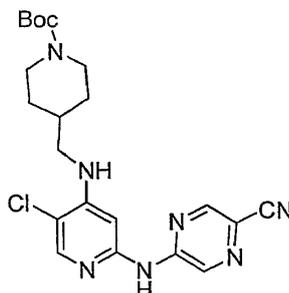
4-((2-amino-5-cloropiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se calentó 4-((5-cloro-2-pivalamidopiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0,52 g, 1,12 mmol) a reflujo en HCl 6 M (20 ml) durante 2 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en MeOH y se adsorbió sobre resina ácida Isolute SCX-II. La resina se lavó con metanol, y después con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron para dar 5-cloro-N4-(piperidin-4-ilmetil)piridin-2,4-diamina en bruto (0,234 g, 96 %). LCMS (4) Tr = 0,51 min; m/z (ESI⁺) 241 (MH⁺). Se añadió gota a gota dicarbonato de di-terc-butilo (0,21 g, 1 equiv.) en diclorometano (1 ml) a 5-cloro-N4-(piperidin-4-ilmetil)piridin-2,4-diamina (0,228 g, 0,95 mmol) y trietilamina (0,40 ml, 3 equiv.) en diclorometano (6,5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se evaporaron y el producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con MeOH al 8 %, NH₃ al 1 %, diclorometano al 91 %, para dar 4-((2-amino-5-cloropiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (109 mg, 34 %) en forma de un polvo de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (s, 1 H), 5,65 (s, 1 H), 4,68 (t, 1 H, J = 5,5 Hz), 4,44 (s a, 2H), 4,10 (s a, 2H), 2,98 (dd, 2H, J = 6,0, 6,0 Hz), 2,73-2,60 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 1H, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,20-1,05 (m, 2H), LCMS (4) Tr = 1,95 min; m/z (ESI⁺) 341 (MH⁺).

Síntesis 169-C

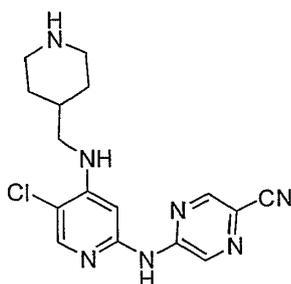
4-((5-cloro-2-(5-cianopirazin-2-ilamino)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió dioxano seco (0,45 ml) a un vial de reacción para microondas que contenía 4-((2-amino-5-cloropiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (23 mg, 0,067 mmol), 5-bromopirazin-2-carbonitrilo (8,3 mg, 0,045 mmol), complejo de tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio cloroformo (1,9 mg, 4 % en mol), (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (2,2 mg, 8 % en mol) y *tert*-butóxido sódico (6,1 mg, 1,4 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno. El vial se cerró herméticamente y el gas nitrógeno se burbujeó a través de la suspensión con agitación durante 5 min. La mezcla se calentó a 90 °C durante 30 min en irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con metanol y se adsorbió sobre resina ácida Isolute SCX-II (2 g). La resina se lavó con metanol, y después con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con MeOH al 5 % en diclorometano, para dar 4-((5-cloro-2-(5-cianopirazin-2-ilamino)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (12 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,19 (s a, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,99 (dd, 1H, J = 5,5, 5,5 Hz), 4,20 (s a, 2H), 3,20 (dd, 2H, J = 6,0, 6,0 Hz), 2,79-2,69 (m, 2H), 1,91-1,76 (m, 1H, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,31-1,21 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 2,21 min; m/z (ESI⁺) 444 (MH⁺).

Síntesis 169-D

5-(5-cloro-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-124)

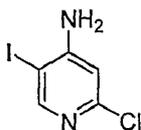


5 Se añadió ácido trifluoroacético (0,1 ml) a 4-((5-cloro-2-(5-cianopirazin-2-ilamino)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (12 mg, 0,027 mmol) en diclorometano (1 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió de nuevo en MeOH y se adsorbió sobre resina ácida Isolute SCX-II (500 mg). La resina se lavó con metanol, y después con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se evaporaron a sequedad para dar 5-(5-cloro-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (2 mg, 22 %) en forma de un polvo de color amarillo.

10 ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,89 (d, 1 H, J = 1,5 Hz), 8,57 (d, 1 H, J = 1,5 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,19 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 3,16-3,10 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 2H), 1,94-1,80 (m, 1 H, 2H), 1,35-1,24 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 1,03 min; m/z (ESI $^+$) 344 (MH $^+$).

Síntesis 170-A

15 2-Cloro-5-yodopiridin-4-amina

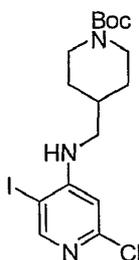


20 Se añadió monoclورو de yodo (0,758 g, 4,67 mmol) a una solución de 2-cloro-4-amino piridina (0,500 g, 3,89 mmol) y acetato potásico (0,763 g, 7,78 mmol) en ácido acético (30 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre hidrogenocarbonato sódico acuoso (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se secó (MgSO $_4$) y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo y hexano (1/9), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa (0,394 g, 40 %).

25 ^1H RMN (CDCl $_3$, 500 MHz) δ 8,33 (s, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 4,85 (s a, 2H). LCMS (4) Tr 1,66 min; m/z (ESI $^+$) 254 [MH $^+$].

Síntesis 170-B

30 4-((2-cloro-5-yodopiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

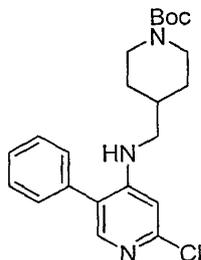


35 Se añadió NaH (0,098 g, 3,9 mmol) a una solución de 2-cloro-5-yodopiridin-4-amina (0,500 g, 1,96 mmol) en DMF (12 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a t.a. Después, la temperatura se elevó a 80 °C y se añadió una solución de 4-(bromometil)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,093 g, 3,93 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h, y después se enfrió a t.a. Se añadió NaH (0,050 g, 2,00 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 1 h a 80 °C. Después de un periodo de refrigeración, se añadió agua (40 ml) y la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y NaHCO $_3$ ac. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO $_4$) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo y hexano (1/9), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa (0,405 g, 46 %).

40 ^1H RMN (CDCl $_3$, 500 MHz) δ 8,28 (s, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 4,85 (t, 1 H, J = 5,2 Hz), 4,27-4,08 (m, 2H), 3,12 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 2,76-2,71 (m, 2H), 1,88-1,70 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,29-1,13 (m, 2H); LCMS (4) Tr 2,78 min; m/z (ESI $^+$) 395 [MH $^+$].

Síntesis 170-C

4-((2-cloro-5-fenilpiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



5

Una solución de 4-((2-cloro-5-yodopiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,100 g, 0,22 mmol), carbonato sódico (0,5 M, 0,66 ml), ácido fenil borónico (0,027 g, 0,221 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,011 g, 0,01 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó a 100 °C durante 20 min en irradiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice corta, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (3/7), para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,088 g, 98 %).

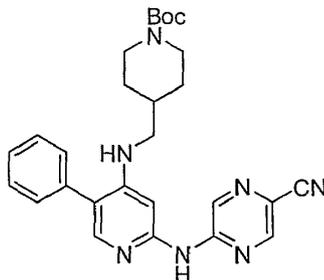
10

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,83 (s, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 6,52 (s, 1 H), 4,57 (t, 1 H, J = 5,7 Hz), 4,19-4,02 (m, 2H), 3,03 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,68 (t, 2H, J = 11,9 Hz), 1,75-1,68 (m, 1 H), 1,66-1,63 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,16-1,08 (m, 2H). LC-MS (4) Tr 2,71 min; m/z (ESI⁺) 402 [MH⁺].

15

Síntesis 170-D

4-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-fenilpiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



20

Una solución de 4-((2-cloro-5-fenilpiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,040 g, 0,100 mmol), 2-amino-4-cianopirazina (0,018 g, 0,149 mmol), Xantphos (0,009 g, 0,016 mmol), carbonato de cesio (0,065 g, 0,19 mmol), complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio cloroformo (0,007 g, 0,008 mmol) en dioxano (0,7 ml) se agitó a t.a. en una atmósfera de nitrógeno durante 10 min, y después se calentó en irradiación de microondas durante 60 min a 150 °C. La mezcla de reacción se purificó por intercambio iónico sobre resina ácida SCX-II (1 g), eluyendo con metanol/diclorometano (1/1), y después amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con acetato de etilo/hexano (1/1), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,020 g, 41 %).

25

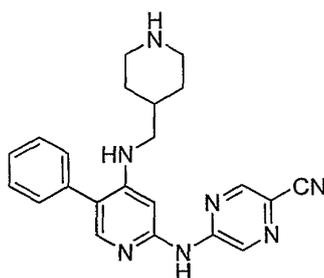
¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,67 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,52 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 7,44 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,38 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,71 (t, 1 H, J = 5,7 Hz), 3,11 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 2,78 - 2,62 (m, 2H), 1,79-1,82 (m, 1 H), 1,69 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 1,47 (s, 9H), 1,27 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 1,13-1,18 (m, 2H). LCMS (4) Tr 2,18 min; m/z (ESI⁺) 486 [MH⁺].

35

Síntesis 170-E

4-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-fenilpiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Y-125)

40

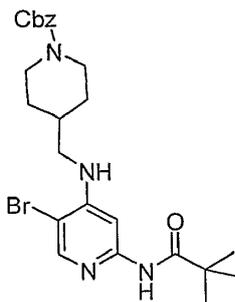


Se añadió TFA (0,2 ml) a temperatura ambiente a una solución de 4-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-fenilpiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,020 g, 0,041 mmol) en diclorometano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. El disolvente se retiró al vacío y la mezcla se purificó por intercambio iónico sobre resina ácida SCX-II (500 mg), eluyendo con metanol, y después con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con metanol/diclorometano/NH₃ (0,9/9/0,01), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,012 g, 76 %).

¹H RMN (MeOD-d₄, 500 MHz) 8,90 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,51-7,40 (m, 5H), 7,11 (s, 1H), 3,15-3,12 (m, 4H), 2,66 (t, 2H, J = 13,5 Hz), 1,92-1,78 (m, 3H), 1,33-1,22 (m, 2H). LCMS (4) Tr 1,24 min; *m/z* (ESI⁺) 386 [MH⁺].

Síntesis 171-A

15 4-((5-Bromo-2-pivalamidopiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

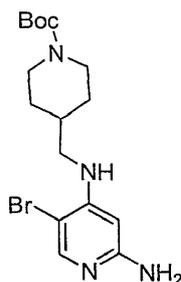


Se calentaron dos viales de reacción para microondas tapados que contenían cada uno una solución de N-(5-bromo-4-cloropiridin-2-il)pivalamida (0,55 g, 1,89 mmol), 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,07 g, 2 equiv.) y trietilamina (0,80 ml, 3 equiv.) en NMP (3,8 ml) a 210 °C por irradiación de microondas durante 1,5 h y después se dejaron enfriar. El contenido de los dos viales se combinaron y se repartieron entre EtOAc (15 ml) y NaHCO₃ sat. (150 ml). La capa orgánica se conservó mientras la acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (15 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice 40+M Biotage, eluyendo con un gradiente de EtOAc en diclorometano, para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (0,83 g, 43 %).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,39-7,35 (m, 4H), 7,34-7,30 (m, 1 H), 5,14 (s, 2H), 4,86 (t, 1 H, J = 5,5 Hz), 4,25 (s a, 2H), 3,19 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,88-2,77 (m, 2H), 1,92-1,76 (m, 2H, 1H), 1,32 (s, 9H), 1,30-1,19 (m, 2H). LCMS (3,5 min) Tr = 2,42 min; *m/z* (ESI⁺) 503/505 (MH⁺).

Síntesis 171-B

35 4-((2-Amino-5-bromopiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

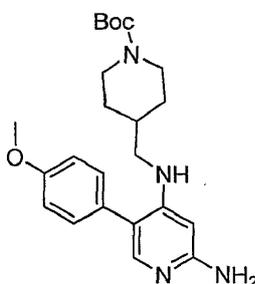


Una mezcla de 4-((5-bromo-2-pivalamidopiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0,695 g, 1,24 mmol) y HCl 6 M (10 ml) se calentó a 105 °C durante 45 min por irradiación de microondas. Después del enfriamiento, los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en MeOH y se adsorbió sobre resina ácida Isolute SCX-II. La resina se lavó con metanol, y después con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron para dar 5-bromo-N4-(piperidin-4-ilmetil)piridin-2,4-diamina en bruto (0,326 g, 92 %), LCMS (4) Tr = 0,51 min; m/z (ESI⁺) 285/287 (MH⁺). Se añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (0,249 g, 1 equiv.) en diclorometano (1 ml) a una solución enfriada con hielo de 5-bromo-N4-(piperidin-4-ilmetil)piridin-2,4-diamina (0,326 g, 1,14 mmol) y trietilamina (0,48 ml, 3 equiv.) en diclorometano (7,79 ml). La solución se agitó a 0 °C durante 30 min, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min más. La mezcla se concentró. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa, eluyendo con MeOH al 7 %, NH₃ al 1 %, diclorometano al 92 %, para dar 4-((2-amino-5-bromopiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (234 mg, 53 %) en forma de un polvo de color blanco.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (s, 1 H), 5,68 (s, 1 H), 4,74-6,68 (m, 1 H), 4,40-4,07 (m, 4H), 3,05 (dd, 2H, J = 6,0, 6,0 Hz), 2,84-2,63 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 2H,1H), 1,47 (s, 9H), 1,25-1,14 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 1,90 min; m/z (ESI⁺) 385/387 (MH⁺).

Síntesis 171-C

4-((2-Amino-5-(4-metoxifenil)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

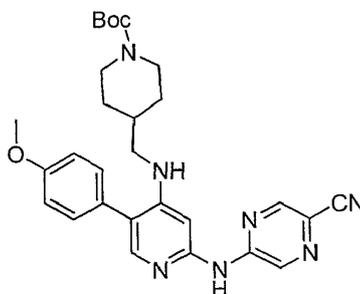


Dos viales de reacción para microondas de 0,5 ml tapados que contenían cada uno una solución de 4-((2-amino-5-bromopiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,078 mmol), ácido 4-metoxifenil borónico (17,8 mg, 1,5 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (4,5 mg, 5 % en mol), carbonato sódico acuoso 0,5 M (0,23 ml, 1,5 equiv.) en acetonitrilo (0,78 ml) se calentaron a 150 °C durante 20 min por irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, el contenido de los dos viales de reacción se combinaron y los disolventes se retiraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía usando una columna de sílice Biotage SNAP (10 g), eluyendo con un gradiente de metanol/NH₃ (99/1) en diclorometano, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (48 mg, 75 %).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (s, 1 H), 7,21 (d, 2H, J = 8,5), 6,96 (d, 2H, J = 8,5), 5,75 (s, 1 H), 4,92 (s a, 2H), 4,40 (t, 1 H, J = 6,0 Hz), 4,10 (s a, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,97 (dd, 2H, J = 6,0, 6,0 Hz), 2,70-2,59 (m, 2H), 1,75-1,59 (m, 1 H+2H), 1,44 (s, 9H), 1,14-1,03 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 2,15 min; m/z (ESI⁺) 413 (MH⁺).

Síntesis 171-D

4-((2-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-5-(4-metoxifenil)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



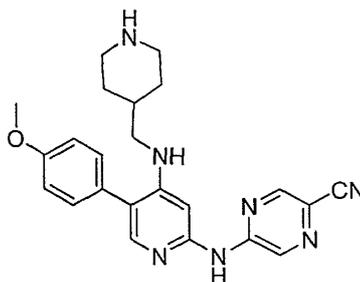
Se añadió DME seco (0,87 ml) a un vial de reacción para microondas que contenía 4-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-(4-metoxifenil)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (36 mg, 0,087 mmol), 5-bromopirazin-2-carbonitrilo (19 mg, 0,105 mmol), complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio cloroformo (3,6 mg, 4 % en mol), Xantphos (4,0 mg, 8 % en mol) y carbonato de cesio (57 mg, 2 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno. El vial se cerró herméticamente y se burbujeó nitrógeno a través de la suspensión agitada durante 10 min. La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h por irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con metanol y se adsorbió sobre resina ácida Isolute SCX-II (2 g). La resina se lavó con metanol, y después con amoníaco 2 M en metanol. Las

fracciones básicas se concentraron y se purificaron adicionalmente por cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con MeOH al 5 %, NH₃ al 0,5 %, diclorometano al 94,5 %, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (15 mg, 33 %).

- 5 ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,86 (s, 1H), 8,55 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,31 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,06 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,01 (s, 1H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,11 (d, 2H, *J* = 7,0 Hz), 2,74 (s, 2H), 1,94-1,83 (m, 1 H), 1,77-1,69 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,19-1,08 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 2,22 min; *m/z* (ESI⁺) 516 (MH⁺).

Síntesis 171-E

- 10 5-(5-(4-Metoxifenil)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-126)

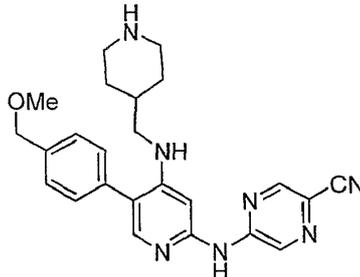


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 169, etapa 169-D.

- 15 ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,85 (s, 1 H), 8,58 (d, 1 H, *J* = 1,4 Hz), 7,71 (s, 1 H), 7,31 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,14 (s, 1 H), 7,06 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 3,86 (s, 3H), 3,32-3,26 (m, 2H), 3,16 (d, 2H, *J* = 6,5 Hz), 2,89-2,80 (m, 2H), 2,01-1,87 (s, 2H + 1H), 1,42-1,29 (s, 2H). LCMS (4) Tr = 1,33 min; *m/z* (ESI⁺) 416 (MH⁺).

Síntesis 172

- 20 5-(5-(4-(Metoximetil)fenil)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-127)



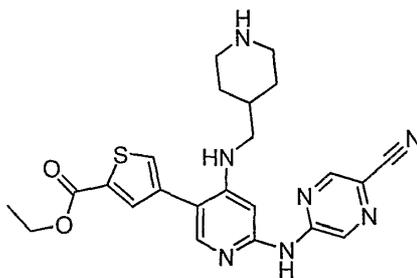
- 25 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 171, etapas 171-A, 171-B, 171-C, 171-D y 171-E.

¹H RMN (MeOD-d₄, 500 MHz) δ 8,90 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,48 (d, 2H, *J* = 8,1), 7,40 (d, 2H, *J* = 8,1), 7,11 (s, 1 H), 4,84 (m, 3H), 4,53 (s, 2H), 3,33 (t, 1H, *J* = 3,3), 3,11-3,09 (m, 4H), 2,65 (dt, 2H, *J* = 12,4, 2,5 Hz), 1,94-1,71 (m, 2H), 1,38-1,18 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 1,34 min; *m/z* (ESI⁺) 430 [MH⁺].

30

Síntesis 173

- 4-(6-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-3-il)tiofeno-2-carboxilato de etilo (Y-128)



35

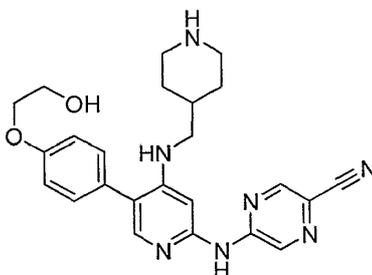
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 171, etapas 171-A, 171-B, 171-C, 171-D y 171-E.

¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,91 (d, 1 H, *J* = 1,5 Hz), 8,57 (d, 1 H, *J* = 1,5 Hz), 7,86 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz), 7,83 (s,

1H), 7,77 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,17 (s, 1H), 4,38 (c, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,38-3,33 (m, 2H), 3,19 (d, 2H, $J = 6,5$ Hz), 2,90 (td, 2H, $J = 3,0, 13,0$ Hz), 2,06-1,94 (m, 2H, 1H), 1,49-1,40 (m, 2H), 1,39 (t, 4H, $J = 7,0$ Hz). LCMS (4) Tr = 1,42 min; m/z (ESI⁺) 464 (MH⁺).

5 Síntesis 174

5-(5-(4-(2-hidroxi)etoxi)fenil)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-129)

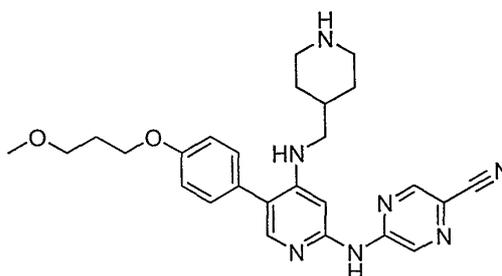


10 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 171, etapas 171-A, 171-B, 171-C, 171-D y 171-E.

15 ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,86 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz), 8,55 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz), 7,69 (s, 1H), 7,30 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,09 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,07 (s, 1H), 4,11 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,91 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,11 (d, 4H, $J = 6,5$ Hz), 2,62 (td, 2H, $J = 2,5, 12,5$ Hz), 1,89-1,72 (m, 2H, 1H), 1,23 (cd, 2H, $J = 4,0, 12,5$ Hz). LCMS (4) Tr = 1,25 min; m/z (ESI⁺) 446 (MH⁺).

Síntesis 178

20 5-(5-(4-(3-Metoxipropoxi)fenil)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-133)

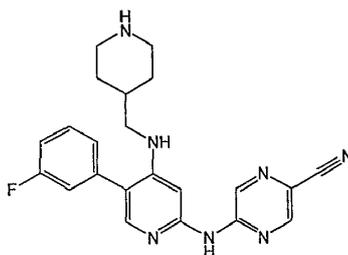


25 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 171, etapas 171-A, 171-B, 171-C, 171-D y 171-E.

¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,88 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,30 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,09-7,03 (m, 2H, 1H), 4,14-4,10 (m, 2H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,14-3,06 (s, 2H, 2H), 2,62 (t, 2H, $J = 12,5$ Hz), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,90-1,73 (m, 2H, 1H), 1,29-1,18 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 1,47 min; m/z (ESI⁺) 474 (MH⁺).

30 Síntesis 180

5-(5-(3-Fluorofenil)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-135)



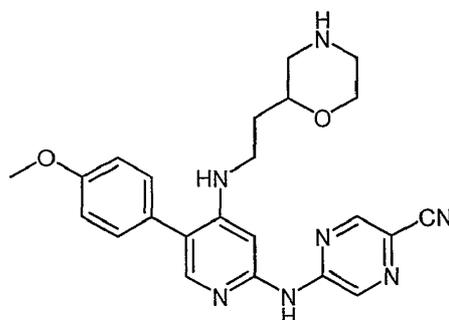
35 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 170, etapas 170-A, 170-B, 170-C, 170-D y 170-E.

40 ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,78 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,40 (td, 1H, $J = 8,0, 6,0$ Hz), 7,10 (ddd, 1H, $J = 7,5, 1,5, 1,0$ Hz), 7,07-7,01 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,56 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz), 3,05 (ddd, 2H, $J = 12,0, 6,0, 3,0$ Hz), 3,01 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,53 (td, 2H, $J = 12,0, 2,5$ Hz), 1,72-1,61 (m, 4H), 1,13 (ddd, 2H, $J = 24,5, 12,5, 4,0$ Hz).

LCMS (4) Tr = 1,66 min; m/z (ESI⁺) 404 (MH⁺).

Síntesis 182

5 5-(5-(4-metoxifenil)-4-(2-(morfolin-2-il)etilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-137)

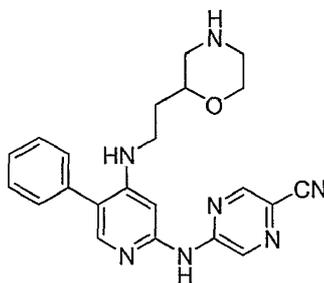


10 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 171, etapas 171-A, 171-B, 171-C, 171-D y 171-E.

¹H RMN (MeOD-d₄, 500 MHz,) δ 8,85 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,30 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 6,99 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,61-3,51 (m, 2H), 3,35-3,26 (m, 2H), 2,99-2,79 (m, 2H), 2,63 (dd, 1H, J = 10,8, 12,5 Hz), 1,82-1,67 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 1,64 min; m/z (ESI⁺) 432 [MH⁺].

15 Síntesis 183

5-(4-(2-(Morfolin-2-il)etilamino)-5-fenilpiridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-138)



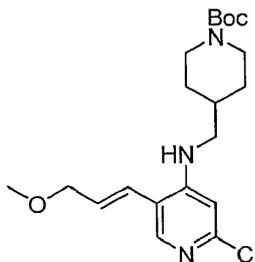
20 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 171, etapas 171-A, 171-B, 171-C, 171-D y 171-E.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,88 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 3,62-3,52 (m, 2H), 3,48-3,43 (m, 1H), 3,29-3,23 (m, 2H), 2,85-2,70 (m, 3H), 2,53 (dd, 2H, J = 12,5, 10,6 Hz), 1,82-1,62 (m, 2H).

25 LCMS (4) Tr = 1,35 min; m/z (ESI⁺) 402 [MH⁺].

Síntesis 184-A

30 4-((2-Cloro-5-(3-metoxiprop-1-enil)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de (*E*)-terc-butilo

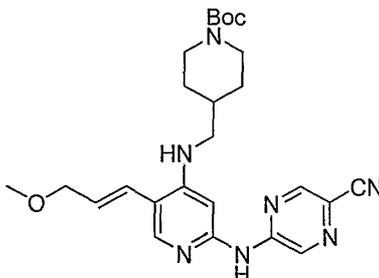


35 Una solución de 4-((2-cloro-5-yodopiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Síntesis 170-B) (0,100 g, 0,22 mmol), (*E*)-2-(3-metoxiprop-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,044 g, 0,22 mmol), carbonato sódico (0,5 M, 0,66 ml) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,013 g, 0,01 mmol) en acetonitrilo (2,00 ml) se calentó en irradiación de microondas durante 20 min a 100 °C. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo y hexano (1/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,057 g, 65 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,42-6,38 (s, 1H), 6,11 (dt, 1H, $J = 5,3, 15,7$ Hz), 4,64 (t, 1H, $J = 5,7$ Hz), 4,13 (s, 2H), 4,06 (d, 2H, $J = 6,9$ Hz), 3,40 (s, 3H), 3,05 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 2,69 (s, 2H), 1,78-1,71 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,18-1,12 (m, 4H). LCMS (4) Tr = 2,59 min; m/z (ESI $^+$) 396 [MH $^+$].

5 Síntesis 184-B

4-((2-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-5-(3-metoxiprop-1-enil)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de (*E*)-terc-butilo

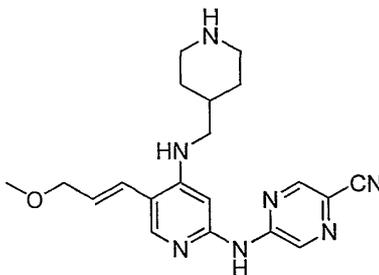


10 Una solución de 4-((2-cloro-5-(3-metoxiprop-1-enil)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de (*E*)-terc-butilo (0,040 g, 0,101 mmol), 2-amino-4-cianopirazina (0,018 g, 0,152 mmol), Xantphos (0,009 g, 0,016 mmol), carbonato de cesio (0,065 g, 0,20 mmol), complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio cloroformo (0,007 g, 0,008 mmol) en dioxano (0,7 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 10 min, después calentó en irradiación de microondas durante 60 min a 150 °C. La mezcla de reacción se purificó por intercambio iónico sobre resina ácida SCX-II (1 g), eluyendo con metanol/DCM (1/1) y después con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con acetato de etilo/hexano (1/1), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,020 g, 41 %).

15 ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,73 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,46 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz), 6,15 (dt, 1H, $J = 5,3, 15,6$ Hz), 4,63 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz), 4,23-4,11 (m, 5H), 3,45 (s, 3H), 3,16 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 2,73 (t, 2H, $J = 11,5$ Hz), 1,92-1,73 (m, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,36-1,18 (m, 4H). LCMS (4) Tr = 2,14 min; m/z (ESI $^+$) 480 [MH $^+$].

25 Síntesis 184-C

(*E*)-5-(5-(3-Metoxiprop-1-enil)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-139)



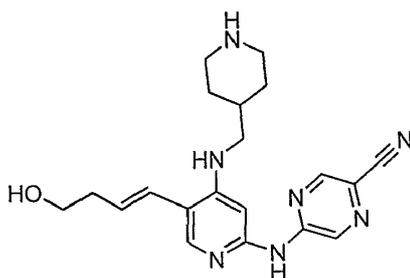
30 Se añadió TFA (0,2 ml) a temperatura ambiente a una solución de 4-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-(3-metoxiprop-1-enil)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de (*E*)-terc-butilo (0,020 g, 0,041 mmol) en diclorometano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. El disolvente se retiró al vacío y la mezcla se purificó por intercambio iónico sobre resina ácida SCX-II (500 mg) eluyendo con metanol, y después con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con metanol/diclorometano/ NH_3 (9 %/90 %/1 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,008 g, 51 %).

35 ^1H RMN (MeOD-d_4 , 500 MHz) δ 8,83 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,75-6,55 (m, 1H), 6,14 (dt, 1H, $J = 6,0, 15,6$ Hz), 4,11 (dd, 2H, $J = 1,2, 6,0$ Hz), 3,41 (s, 3H), 3,19-3,09 (m, 4H), 2,66 (td, 2H, $J = 2,3, 12,4$ Hz), 1,96-1,78 (m, 3H), 1,36-1,22 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 1,20 min; m/z (ESI $^+$) 380 [MH $^+$].

40

Síntesis 185

(*E*)-5-(5-(4-Hidroxibut-1-enil)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-140).

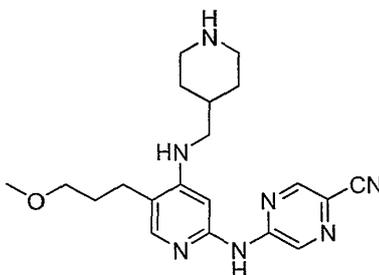


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 184, etapas 184-A, 184-B y 184-C.

- 5 ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,80 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 6,44 (d, 1H, J = 15,5 Hz), 6,08 (dt, 1H, J = 6,5, 15,5 Hz), 3,71 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,27 (s, 2H), 3,18 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 2,81 (td, 2H, J = 2,0, 12,5 Hz), 2,48 (td, 2H, J = 1,0, 7,5 Hz), 2,02-1,91 (m, 2H, 1 H), 1,44-1,34 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 1,14 min; m/z (ESI⁺) 380 (MH⁺).

10 Síntesis 186

5-(5-(3-metoxipropil)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-141)

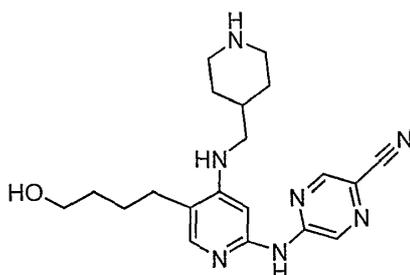


- 15 Una solución de 4-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-(3-metoxiprop-1-enil)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de (E)-terc-butilo (Síntesis 183-B) (0,035 g, 0,073 mmol), paladio sobre carbono (0,035 g) en metanol (2 ml) se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno (1 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional. Se añadió TFA (0,2 ml) a una
 20 solución del material en bruto disuelto en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. El disolvente se retiró al vacío y la mezcla se purificó por intercambio iónico sobre resina ácida SCX-II (500 mg) eluyendo con metanol, y después con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa
 25 fina, eluyendo con metanol/diclorometano/NH₃ (9 %/90 %/1 %), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,020 g, 84 %).

^1H RMN (MeOD-*d*₄, 500 MHz.) δ 8,74 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,46 (t, 1H, J = 6,5 Hz), 3,38 (s, 3H), 3,16-3,14 (m, 4H), 2,69 (dd, 2H, J = 10,1, 12,5 Hz), 2,56 (t, 2H, 7,5 Hz), 2,00-1,75 (m, 5H), 1,41-1,22 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 1,20 min; m/z (ESI⁺) 382 [MH⁺].

30 Síntesis 187

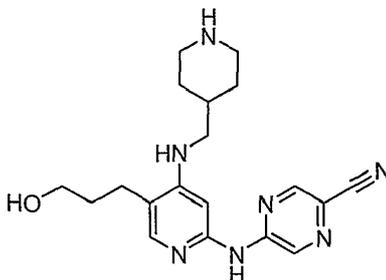
5-(5-(4-hidroxibutil)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-142)



- 35 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 184 y la Síntesis 186.
 ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,68 (s, 1 H), 8,56 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,65 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,49-3,44 (s, 2H), 3,36-3,32 (m, 2H), 3,02 (td, 2H, J = 3,0, 13,0), 2,60 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,19-2,02 (m, 2H, 1 H), 1,74-1,62 (m, 2H+2H), 1,60-1,49 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 1,12 min; m/z (ESI⁺) 382 (MH⁺).

Síntesis 188

5-(5-(3-hidroxiopropil)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-143)



5

El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 184 y la Síntesis 186.

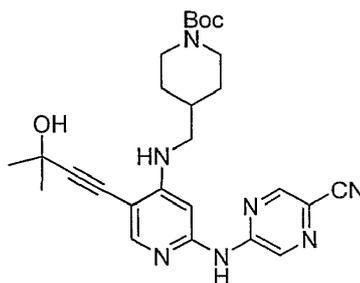
^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,73 (s, 1 H), 8,51 (d, 1 H, $J = 1,5$ Hz), 7,70 (s, 1 H), 6,92 (s, 1H), 3,63 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,18-3,11 (m, 4H), 2,66 (td, 2H, $J = 2,5, 12,5$ Hz), 2,59-2,54 (m, 2H), 1,96-1,75 (m, 1H, 2H, 2H), 1,35-1,24 (m, 2H).

10

Síntesis 189-A

4-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

15



Una solución de 4-((2-cloro-5-yodopiridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Síntesis 170-B) (0,100 g, 0,22 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (0,009 g, 0,01 mmol), trimetil(2-metilbut-3-in-2-ilo)xilano (0,048 ml, 0,24 mmol) y yoduro de cobre (0,002 g, 0,01 mmol) se calentó en irradiación de microondas durante 5 min a 120 °C. La mezcla en bruto se concentró al vacío y se filtró a través de una capa de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (8/2), para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. La piridina en bruto (0,085 g, 0,163 mmol), 2-amino-4-cianopirazina (0,023 g, 0,195 mmol), Xantphos (0,015 g, 0,026 mmol), carbonato de cesio (0,106 g, 0,326 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (0,012 g, 0,013 mmol) en dioxano (1,2 ml) se agitaron a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 10 min, y después se calentó en irradiación de microondas durante 60 min a 150 °C. La mezcla de reacción se purificó por intercambio iónico sobre resina ácida SCX-II (2 g), eluyendo con metanol/diclorometano (1/1), y después amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con metanol/diclorometano (1/19), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,024 g, 27 %).

20

25

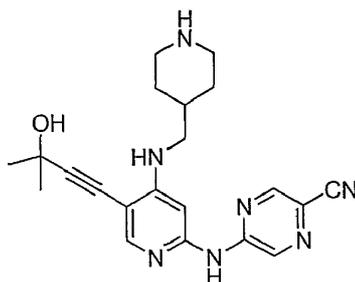
30

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,62 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 5,19 (t, 1 H, $J = 5,8$ Hz) 4,19-4,16 (m, 2H), 3,17 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 2,72 (t, 2H, $J = 11,3$ Hz), 1,84-1,75 (m, 3H), 1,66 (s, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,27-1,21 (m, 2H), 0,90-0,84 (m, 1 H). LCMS (4) Tr = 2,17 min; m/z (ESI $^+$) 492 [MH^+].

35

Síntesis 189-B

5-(5-(3-Hidroxi-3-metilbut-1-inil)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-144)

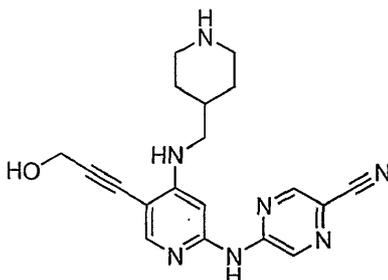


Se añadió TFA (0,2 ml) a temperatura ambiente a una solución de 4-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)piridin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,020 g, 0,041 mmol) disuelto en diclorometano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. El disolvente se retiró al vacío y la mezcla en bruto se purificó por intercambio iónico sobre resina ácida SCX-II (500 mg), eluyendo con metanol y después con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con metanol/diclorometano (1/19), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,008 g, 50 %).

¹H RMN (MeOD-d₄, 500 MHz) δ 8,89 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 3,36 (s, 1H), 3,18 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,10 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 2,62 (dt, 2H, J = 12,4, 2,2 Hz), 1,87-1,89 (m, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,32-1,26 (m, 2H). LC-MS (4) Tr = 1,85 min; m/z (ESI⁺) 392 [MH⁺].

Síntesis 190

5-(5-(3-Hidroxi-3-prop-1-inil)-4-(piperidin-4-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-145).

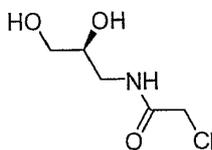


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 189, etapas 189-A y 189-B.

¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,09 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,23 (t, 1 H, J = 6,0 Hz), 5,28 (s a, 1 H), 4,35 (s, 2H), 3,07 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,00-2,95 (m, 2H), 2,49-2,41 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,67-1,61 (m, 2H), 1,16-1,06 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 1,02 min; m/z (ESI⁺) 364 (MH⁺).

Síntesis 191-A

(S)-2-Cloro-N-(2,3-dihidroxi-3-propil)acetamida

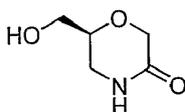


Se añadió trietilamina (4,0 ml, 28,9 mmol) a una solución de (S)-3-amino-1,2-propanodiol (2,2 g, 24,1 mmol) en una mezcla de CH₃CN/MeOH (80 ml /13 ml) a -10 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (2,1 ml, 26,5 mmol) a -10 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/acetato de etilo (8/92), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,63 g, 90 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz,) δ 9,10 (s, 1 H), 4,79 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 4,53 (t, 1 H, J = 5,6 Hz), 4,07 (s, 1 H), 3,53-3,47 (m, 2H), 3,33-3,23 (m, 3H), 3,02-2,97 (m, 1 H).

Síntesis 191-B

(S)-6-(Hidroximetil)morfolin-3-ona



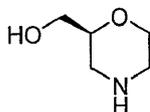
5 Se añadió (S)-2-Cloro-N-(2,3-dihidroxiopropil)acetamida (4,77 g, 28,45 mmol) en alcohol *terc*-amílico (75 ml) durante 2 h a una solución agitada de *terc*-butóxido potásico (3,59 g, 21,4 mmol) en alcohol *terc*-amílico (25 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h, se añadieron metanol (12 ml) y agua (0,7 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min más. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/acetato de etilo (2/8), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,26 g, 45 %).

10 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 4,83 (t, 1H, $J = 5,7$ Hz), 4,04 (AB, 2H, $J = 16,4$ Hz), 3,66-3,62 (m, 1H), 3,50-3,38 (m, 2H), 3,19-3,15 (m, 1H), 3,09-3,05 (m, 1H).

Síntesis 191-C

(S)-Morfolin-2-ilmetanol

15

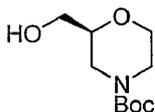


20 Se añadió lentamente una solución de Red-Al (hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio) (65 % en peso en tolueno, 0,46 ml, 1,52 mmol) durante 1 h a una suspensión de (S)-6-(hidroximetil)morfolin-3-ona (0,050 g, 0,38 mmol) en THF anhidro (2 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h temperatura ambiente y después se enfrió a 0 °C antes de la adición de agua (0,5 ml) seguido de hidróxido potásico 4 M (1 ml). El precipitado resultante se filtró a través de celite y se aclaró con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/cloroformo (25/75), para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,015 g, 33 %).

25 ^1H RMN (Acetona- d_6 , 500 MHz,) δ 3,73 (dt, 1H, $J = 10,7, 2,5$ Hz), 3,51-3,38 (m, 4H), 3,16 (s, 1 H), 2,90-2,87 (m, 1 H), 2,72-2,70 (m, 2H), 2,50-2,45 (m, 1 H).

Síntesis 191-D

30 2-(Hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

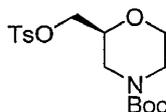


35 Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,606 g, 2,77 mmol) a una solución de (S)-morfolin-2-ilmetanol (0,316 g, 2,69 mmol) y trietilamina (0,54 ml, 3,71 mmol) en diclorometano (12 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La solución orgánica se lavó con HCl 2 M (12 ml), y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano (1/1), para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,500 g, 85 %).

40 ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 3,91-3,86 (m, 3H), 3,68-3,65 (m, 1H), 3,59-3,49 (m, 3H), 2,95-2,93 (m, 1H), 2,77-2,75 (m, 2H), 2,10 (s, 1H), 1,46 (s, 9H).

Síntesis 191-E

45 2-(Tosiloximetil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



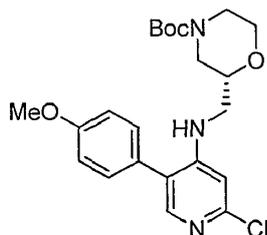
50 Se añadió cloruro de tolueno sulfonilo (0,513 g, 2,69 mmol) a una solución de 2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butil (0,390 g, 1,79 mmol), trietilamina (0,50 ml, 3,59 mmol) y DMAP (cat.) en diclorometano (11 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h, después se diluyó con diclorometano (25 ml) y se lavó secuencialmente con agua (25 ml) y HCl 0,2 M (25 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se retiró al vacío. El

producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano (1/5), para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,650 g, 97 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz,) δ 7,76 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,31 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,89-3,76 (m, 3H), 3,62-3,58 (m, 1 H), 3,48-3,43 (m, 1 H), 2,91-2,87 (m, 1 H), 2,69-2,65 (m, 1 H), 2,45 (s, 3H), 1,41 (s, 9H). LCMS (4) Tr = 2,53 min; m/z (ESI^+) 394 [$\text{M}+\text{Na}^+$].

Síntesis 191-F

2-((2-Cloro-5-(4-metoxifenil)piridin-4-ilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-terc-butilo

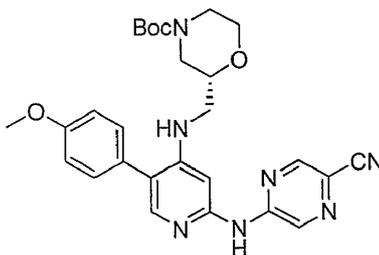


Se añadió NaH (0,024 g, 0,569 mmol) a una solución de 2-cloro-5-yodopiridin-4-amina (0,121 g, 0,474 mmol) en DMF (2,8 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. La temperatura se elevó a 80 °C y se añadió 2-(tosiloximetil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (0,264 g, 0,711 mmol) en DMF (0,6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h antes de añadir más cantidad de NaH (0,024 g, 0,569 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h más y después se enfrió. Se añadió agua y la mezcla se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y NaHCO_3 ac. (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. La mezcla se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y hexano (2/4), para dar una mezcla inseparable de material de partida y producto. LC-MS (4) Tr = 2,66 min; m/z (ESI^+) 397 [MH^+]. Una solución del 2-((2-cloro-5-yodopiridin-4-ilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-terc-butilo en bruto (0,040 g, 0,088 mmol), carbonato sódico (0,5 M, 0,26 ml), ácido 4-metoxifenil borónico (0,013 g, 0,088 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,011 g, 0,01 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó en irradiación de microondas a 100 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano (1/1), para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,036 g, 94 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,83 (s, 1 H), 7,27 (d, 1 H, $J = 11,6$ Hz), 7,01 (d, 1 H, $J = 11,6$ Hz), 6,53 (s, 1 H), 4,85 (t, 1 H, $J = 5,3$ Hz), 3,89-3,82 (m, 5H), 3,56-3,50 (m, 1 H), 3,48 (dd, 1H, $J = 2,4, 11,4$ Hz), 3,27-3,11 (m, 2H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,75-2,61 (m, 1H), 2,40 (s, 1 H), 1,46 (s, 9H). LCMS (4) Tr = 2,66 min; m/z (ESI^+) 434 [MH^+].

Síntesis 191-G

2-((2-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-5-(4-metoxifenil)piridin-4-ilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-terc-butilo

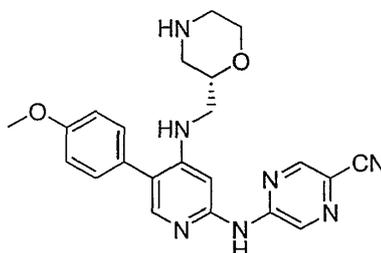


Una solución de 2-((2-cloro-5-(4-metoxifenil)piridin-4-ilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (0,036 g, 0,083 mmol), 2-amino-4-cianopirazina (0,014 g, 0,116 mmol), Xantphos (0,008 g, 0,013 mmol), carbonato de cesio (0,054 g, 0,166 mmol), complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio cloroformo (0,007 g, 0,008 mmol) en dioxano (0,7 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 10 min, y después se calentó en irradiación de microondas durante 60 min a 150 °C. La mezcla de reacción se purificó por intercambio iónico sobre resina ácida SCX-II (1 g), eluyendo con metanol/diclorometano (1/1) y después con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con acetato de etilo/hexano (1/1), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,014 g, 32 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,82 (s, 1H), 8,46 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,31 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,06 (s, 1 H), 7,03 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 5,01 (t, 1 H, $J = 5,3$ Hz), 3,85 (s, 3H), 3,86-3,84 (m, 1 H), 3,74-3,64 (m, 1 H), 3,30-3,50 (m, 1H), 3,26-3,17 (m, 2H), 2,99 (d, 1 H, $J = 13,7$ Hz), 2,86 (2H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,73-2,63 (m, 1 H). LCMS (4) Tr = 2,17 min; m/z (ESI^+) 518 [MH^+].

Síntesis 191-H

(S)-5-(5-(4-Metoxifenil)-4-(morfolin-2-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-146)



5

Se añadió TFA (0,2 ml) a una solución de 2-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-(4-metoxifenil)piridin-4-ilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (0,014 g, 0,027 mmol) disuelto en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. El disolvente se retiró al vacío y la mezcla se purificó por intercambio iónico sobre resina ácida SCX-II (500 mg), eluyendo con metanol y después con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con metanol/diclorometano (1/19), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,007 g, 62 %).

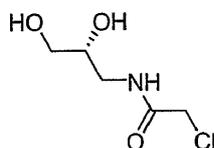
10

15

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,78 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,31 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,06 (s, 1 H), 7,03 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 5,01 (t, 1 H, *J* = 5,3 Hz), 3,85 (s, 3H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,74-3,64 (m, 1H), 3,30-3,50 (m, 1H), 3,26-3,17 (m, 2H), 2,99 (d, 1 H, *J* = 13,7 Hz), 2, 86 (2H, d, *J* = 6,9 Hz), 2,73-2,63 (m, 1 H). LCMS Tr = 1,33 min; *m/z* (ESI⁺) 418 [MH⁺].

Síntesis 192-A

20

(R)-2-Cloro-*N*-(2,3-dihidroxiopropil)acetamida

25

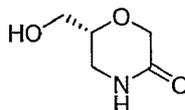
Se añadió trietilamina (1,83 ml, 13,2 mmol) a una solución de (*R*)-3-amino-1,2-propanodiol (1,00 g, 11,0 mmol) en una mezcla CH₃CN/MeOH (36 ml/16 ml) a -10 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (0,98 ml, 12,0 mmol) a -10 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/acetato de etilo (8/92), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,43 g, 78 %).

30

¹H RMN (Acetona-d₆, 500 MHz,) δ 7,59 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,08 (s a, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,73 (c, 1 H, *J* = 5,4 Hz), 3,50 (c, 1 H, *J* = 5,4 Hz), 3,47-3,42 (m, 1 H), 3,32-3,27 (m, 1 H).

Síntesis 192-B

35

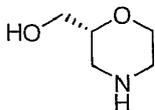
(R)-6-(Hidroximetil)morfolin-3-ona

40

Se añadió gota a gota (*R*)-2-Cloro-*N*-(2,3-dihidroxiopropil)acetamida (1,31 g, 8,20 mmol) en alcohol *tert*-amilico (34 ml) durante 2 h a una solución agitada de *tert*-butóxido potásico (2,30 g, 20,6 mmol) en alcohol *tert*-amilico (16 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h, se añadieron MeOH (8 ml) y agua (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min más. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/acetato de etilo (2/8) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,59 g, 54 %).

45

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,90 (s, 1 H), 4,83 (t, 1 H, *J* = 5,7 Hz), 4,04 (AB, 2H, *J* = 16,4 Hz), 3,66-3,62 (m, 1H), 3,50-3,38 (m, 2H), 3,19-3,15 (m, 1H), 3,09-3,05 (m, 1H).

Síntesis 192-C*(R)*-Morfolin-2-ilmetanol

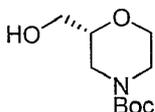
5

Se añadió lentamente una solución de Red-Al (hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio) (65 % en peso en tolueno, 0,93 ml, 3,04 mmol) durante 1 h a una suspensión de (S)-6-(hidroximetil)morfolin-3-ona (0,100 g, 0,76 mmol) en THF anhidro (4 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, y después se enfrió a 0 °C antes de la adición de agua (1 ml) seguido de hidróxido potásico 4 M (2 ml). El precipitado resultante se filtró a través de celite y se aclaró con diclorometano. El filtrado orgánico se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/cloroformo (25/75), para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,040 g, 44 %).
¹H RMN (Acetona-d₆, 500 MHz,) δ 3,73 (dt, 1H, J = 10,7, 2,5 Hz), 3,51-3,38 (m, 4H), 3,16 (s, 1 H), 2,90-2,87 (m, 1 H), 2,72-2,70 (m, 2H), 2,50-2,45 (m, 1 H).

15

Síntesis 192-D2-(Hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de *(R)*-terc-butilo

20



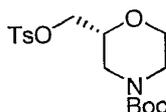
25

Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,558 g, 2,55 mmol) a una solución de *(R)*-morfolin-2-ilmetanol (0,291 g, 2,48 mmol) y trietilamina (0,47 ml, 3,42 mmol) en diclorometano (11 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La solución orgánica se lavó con HCl 2 M (10 ml), y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano (1/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,360 g, 64 %).
¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 3,91-3,86 (m, 3H), 3,68-3,65 (m, 1 H), 3,59-3,49 (m, 3H), 2,95-2,93 (m, 1H), 2,77-2,75 (m, 2H), 2,10 (s, 1H), 1,46 (s, 9H).

30

Síntesis 192-E2-(Tosiloximetil)morfolin-4-carboxilato de *(R)*-terc-butilo

35



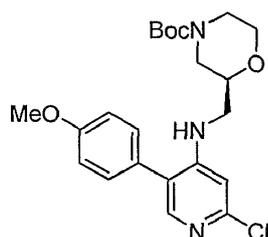
40

Se añadió cloruro de tolueno sulfonilo (0,473, 2,48 mmol) una solución de 2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de *(R)*-terc-butilo (0,360, 1,65 mmol), trietilamina (0,45 ml, 3,30 mmol) y DMAP (cat.) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h, después se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó secuencialmente con agua (20 ml) y HCl 0,2 M (20 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano (1/5), para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,542 g, 88 %).
¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz,) δ 7,81 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 4,06-3,89 (m, 2H), 3,89-3,81 (m, 3H), 3,62-3,58 (m, 1 H), 3,48-3,43 (m, 1 H), 2,91-2,87 (m, 1 H), 2,69-2,65 (m, 1 H), 2,45 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). LC-MS (4) Tr = 2,53 min; m/z (ESI⁺) 394 [M+Na⁺].

45

Síntesis 192-F2-((2-Cloro-5-(4-metoxifenil)piridin-4-ilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de *(S)*-terc-butilo

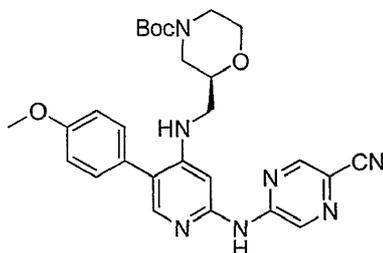
50



Se añadió NaH (0,024 g, 0,569 mmol) a una solución de 2-cloro-5-yodopiridin-4-amina (0,121 g, 0,474 mmol) en DMF (2,8 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. La temperatura se elevó a 80 °C y se añadió 2-
 5 (tosiloximetil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,264 g, 0,711 mmol) en DMF (0,6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, después se añadió más cantidad de NaH (0,024 g, 0,569 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 80 °C durante 1 h y después se enfrió. Se añadió agua y la mezcla se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y NaHCO₃ ac. (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La mezcla se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano (2/4), para dar una mezcla inseparable de partida y producto. LCMS (4) Tr = 2,66 min; *m/z* (ESI⁺) 397 [MH⁺]. Una solución del 2-((2-cloro-5-(4-metoxifenil)piridin-4-ilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de (R)-terc-butilo en bruto (0,040 g, 0,088 mmol), carbonato sódico (0,5 M, 0,26 ml), ácido 4-metoxifenil borónico (0,013 g, 0,088 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,011 g, 0,01 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó en irradiación de microondas a 100 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró. El producto en
 10 bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano (1/1), para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,036 g, 94 %).
¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,82 (s, 1 H), 7,27 (d, 1 H, *J* = 11,6 Hz), 7,01 (d, 1H, *J* = 11,6 Hz), 6,53 (s, 1 H), 4,86 (t, 1 H, *J* = 5,3 Hz), 3,89-3,82 (m, 5H), 3,56-3,50 (m, 1 H), 3,48 (dd, 1 H, *J* = 2,4, 11,4 Hz), 3,27-3,11 (m, 2H), 2,96-2,83 (m, 1 H), 2,75-2,61 (m, 1 H), 2,40 (s, 1 H), 1,46 (s, 9H). LCMS (4) Tr = 2,66 min; *m/z* (ESI⁺) 434 [MH⁺].
 20

Síntesis 192-G

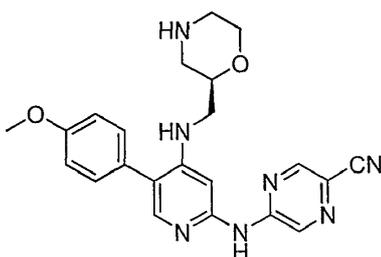
2-((2-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-5-(4-metoxifenil)piridin-4-ilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo



Una solución de 2-((2-cloro-5-(4-metoxifenil)piridin-4-ilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,036 g, 0,083 mmol), 2-amino-4-cianopirazina (0,014 g, 0,116 mmol), Xantphos (0,008 g, 0,013 mmol), carbonato de cesio (0,054 g, 0,166 mmol), complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio cloroformo (0,007 g, 0,008 mmol) en dioxano (0,7 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 10 min y después se calentó en irradiación de microondas durante 60 min a 150 °C. La mezcla de reacción se purificó por intercambio iónico sobre resina ácida SCX-II (1 g), eluyendo con metanol/diclorometano (1/1), y después amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con acetato de etilo/hexano (1/1), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,014 g, 32 %).
 25
¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,81 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,30 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,06 (s, 1 H), 7,02 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 4,95 (t, 1 H, *J* = 5,2 Hz), 3,87 (s, 3H), 3,88-3,84 (m, 1 H), 3,65-3,60 (m, 1 H), 3,52-3,48 (m, 2H), 3,33-3,20 (m, 2H), 2,97-2,90 (m, 1 H), 2,76-2,67 (m, 1H), 1,47 (s, 9H). LCMS (4) Tr = 2,17 min; *m/z* (ESI⁺) 518 [MH⁺].
 30
 35

Síntesis 192-H

(R)-5-(5-(4-Metoxifenil)-4-(morfolin-2-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-147)

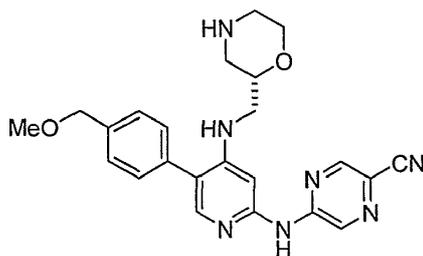


Se añadió TFA (0,1 ml) a una solución de (S)-terc-butil 2-((2-(5-cianopirazin-2-ilamino)-5-(4-metoxifenil)piridin-4-ilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (0,006 g, 0,012 mmol) disuelto en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. El disolvente se retiró al vacío y la mezcla se purificó por intercambio iónico sobre resina ácida SCX-II (500 mg), eluyendo con metanol y después con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con metanol/diclorometano (1/19), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,003 g, 62 %).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,82 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,31 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,06 (s, 1 H), 7,03 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,11 (t, 1 H, J = 5,3 Hz), 3,85 (s, 3H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 2H), 2,99 (d, 1H, J = 13,7 Hz), 2,86 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 2,73-2,66 (m, 1 H). LCMS Tr = 1,33 min; m/z (ESI⁺) 418 [MH⁺].

15 Síntesis 193

(S)-5-(5-(4-(Metoximetil)fenil)-4-(morfolin-2-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-148)

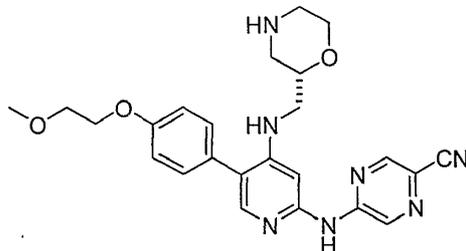


Se preparó usando métodos análogos a los de la Síntesis 191, etapas 191-F, 191-G y 191-H.

¹H RMN (MeOD-d₄, 500 MHz) δ 8,92 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 8,57 (d, 1 H, J = 1,4 Hz), 7,77 (s, 1 H), 7,48 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,40 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,10 (s, 1 H), 4,53 (s, 2H), 3,84 (d, 1 H, J = 11,3 Hz), 3,73-3,67 (m, 1 H), 3,60-3,55 (m, 1 H), 3,43 (s, 3H), 3,30-3,27 (m, 1 H), 3,20 (dd, 1H, J = 13,6, 6,9 Hz), 2,93 (dd, 1H, J = 12,5, 2,3 Hz), 2,77 (dd, 2H, J = 8,3, 2,7 Hz), 2,58 (dd, 1H, J = 12,5, 10,4 Hz). LCMS (4) Tr = 1,32 min; m/z (ESI⁺) 432 (MH⁺).

Síntesis 194

(S)-5-(5-(4-(2-Metoxietoxi)fenil)-4-(morfolin-2-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-149)

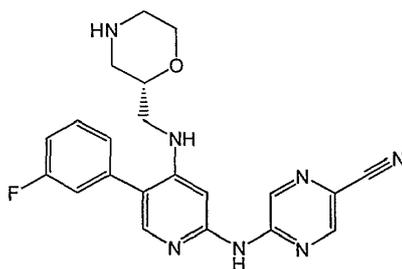


Se preparó usando métodos análogos a los de la Síntesis 191, etapas 191-F, 191-G y 191-H.

¹H RMN (MeOD-d₄, 500 MHz) δ 8,87 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,32 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,11 (s, 1 H), 7,08 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,19-4,17 (m, 2H), 3,94 (dd, 1 H, J = 12,1, 2,5 Hz), 3,80-3,78 (m, 3H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,36-3,33 (m, 1 H), 3,26 (dd, 1 H, J = 13,9, 6,7 Hz), 3,09 (d, 1 H, J = 11,2 Hz), 2,97-2,88 (m, 2H), 2,73 (dd, 1 H, J = 12,5, 10,8 Hz). LCMS (4) Tr = 1,47 min; m/z (ESI⁺) 462 (MH⁺).

Síntesis 195

(S)-5-(5-(3-fluorofenil)-4-(morfolin-2-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-150)



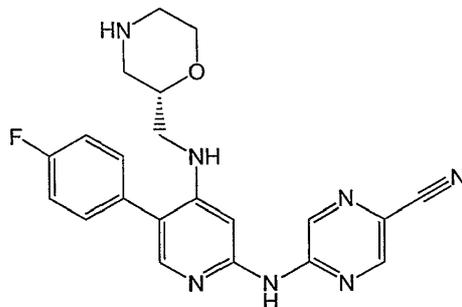
Se preparó usando métodos análogos a los de la Síntesis 191, etapas 191-F, 191-G y 191-H.

- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,65 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H, $J = 14,0, 8,0$ Hz), 7,12-7,09 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 2H), 4,93 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz), 3,78 (dt, 1H, $J = 11,0, 2,0$ Hz), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,52 (dt, 1H, $J = 11,0, 7,0$ Hz), 3,22 (ddd, 1H, $J = 13,0, 6,0, 4,0$ Hz), 3,12 (ddd, 1H, $J = 13,0, 7,5, 5,0$ Hz), 2,89 (dd, 1H, $J = 12,0, 2,0$ Hz), 2,77 (dd, 2H, $J = 7,5, 2,5$ Hz), 2,60 (dd, 1H, $J = 12,0, 10,0$ Hz). LCMS (4) Tr = 1,36 min; m/z (ESI $^+$) 406 (MH $^+$).

10

Síntesis 196

(S)-5-(5-(4-Fluorofenil)-4-(morfolin-2-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-151)



15

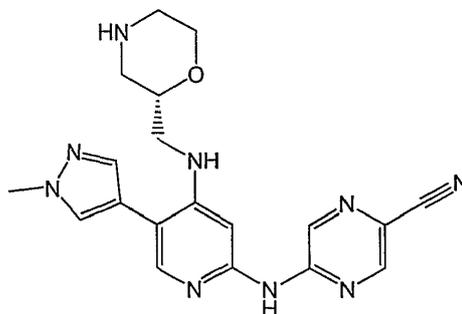
Se preparó usando métodos análogos a los de la Síntesis 191, etapas 191-F, 191-G y 191-H.

- 15 ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,72 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,13-7,09 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,81 (t, 1H, $J = 5,3$), 3,77 (dt, 1H, $J = 11,5, 2,5$ Hz), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,52 (ddd, 1H, $J = 14,0, 6,5, 5,0$ Hz), 3,20 (ddd, 1H, $J = 13,0, 6,0, 4,0$ Hz), 3,10 (ddd, 1H, $J = 13,0, 7,5, 5,0$ Hz), 2,89 (dd, 1H, $J = 12,0, 2,5$ Hz), 2,78 - 2,76 (m, 2H), 2,59 (dd, 1H, $J = 12,0, 10,0$ Hz). LCMS (4) Tr = 1,25 min; m/z (ESI $^+$) 406 (MH $^+$).

20

Síntesis 197

- 25 (S)-5-(5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(morfolin-2-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-152)

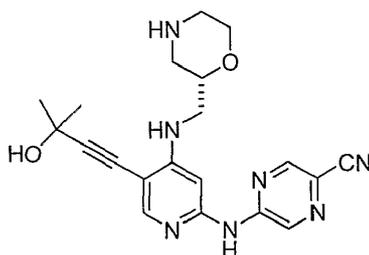


Se preparó usando métodos análogos a los de la Síntesis 191, etapas 191-F, 191-G y 191-H.

- 30 ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,81 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,00 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz), 3,92 (s, 3H), 3,81 (dt, 1H, $J = 11,5, 2,5$ Hz), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,54 (ddd, 1H, $J = 11,5, 10,0, 4,0$ Hz), 3,20 (ddd, 1H, $J = 13,0, 6,5, 4,0$ Hz), 3,11 (ddd, 1H, $J = 13,0, 7,5, 4,5$ Hz), 2,89 (dd, 1H, $J = 12,0, 2,5$ Hz), 2,82-2,77 (m, 1H), 2,62 (dd, 1H, $J = 12,0, 10,0$ Hz). LCMS (4) Tr = 1,31 min; m/z (ESI $^+$) 392 (MH $^+$).

Síntesis 198

(S)-5-(5-(3-Hidroxi-3-metilbut-1-inil)-4-(morfolin-2-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-153)

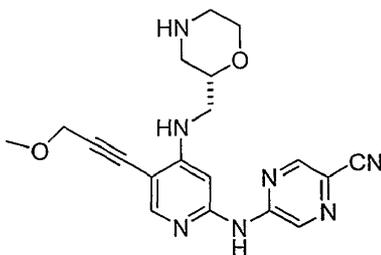


Se preparó usando métodos análogos a los de la Síntesis 190, etapa 190-E, y la Síntesis 189, etapas 189-A y 189-B.

¹H RMN (MeOD-d₄, 500 MHz) δ 8,92 (d, 1 H, *J* = 1,3 Hz), 8,58 (d, 1 H, *J* = 1,4 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,92 (d, 1H, *J* = 11 Hz), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,37 (dd, 1H, *J* = 13,5, 4,4 Hz), 3,26 (dd, 1H, *J* = 13,5, 7 Hz), 2,97 (dd, 1H, *J* = 12,4, 2,1 Hz), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,66 (d, 1H, *J* = 12,5, 10,5 Hz), 1,61 (s, 6H). LCMS (4) Tr = 1,38 min; *m/z* (ESI⁺) 394 (MH⁺).

Síntesis 199

(S)-5-(5-(3-Metoxiprop-1-inil)-4-(morfolin-2-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-154)

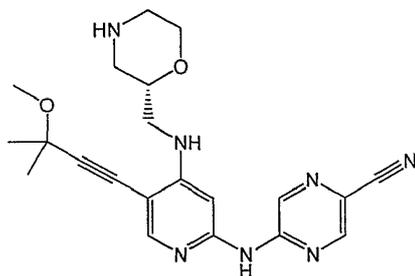


Se preparó usando métodos análogos a los de la Síntesis 190, etapas 190-F, 190-G y 190-H y Síntesis 188, etapas 188-A y 188-B.

¹H RMN (MeOD-d₄, 500 MHz) δ 8,93 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,93 (d, 1H, *J* = 9,4 Hz), 3,79-3,75 (m, 1 H), 3,68-3,64 (m, 1 H), 3,46 (s, 3H), 3,38 (dd, 1H, *J* = 13,8, 4,6 Hz), 3,30 (dd, 1H, *J* = 13,8, 6,7 Hz), 3,00 (dd, 1H, *J* = 12,6, 2,0 Hz), 2,87-2,85 (m, 2H), 2,68 (dd, 1 H, *J* = 12,4, 10,8 Hz). LCMS (4) Tr = 1,37 min; *m/z* (ESI⁺) 380 (MH⁺).

Síntesis 200

(S)-5-(5-(3-Metoxi-3-metilbut-1-inil)-4-(morfolin-2-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-155)

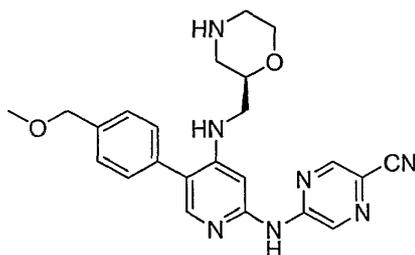


Se preparó a partir de 2-((2-cloro-5-yodopiridin-4-ilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (Síntesis 191-E) usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 189, etapas 189-A y 189-B.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,75 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,46 (t, 1 H, *J* = 5,0 Hz), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,73-3,68 (m, 1 H), 3,60 (td, 1 H, *J* = 11,0, 3,5 Hz), 3,37 (s, 3H), 3,26 (ddd, 1H, *J* = 12,5, 6,0, 4,0 Hz), 3,14 (ddd, 1H, *J* = 12,5, 7,5, 4,0 Hz), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,87-2,76 (m, 2H), 2,69 (dd, 1H, *J* = 12,0, 10,5 Hz), 1,52 (s, 6H). LCMS (4) Tr = 1,55 min; *m/z* (ESI⁺) 408 (MH⁺).

Síntesis 201

(R)-5-(5-(4-(Metoximetil)fenil)-4-(morfolin-2-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-156)



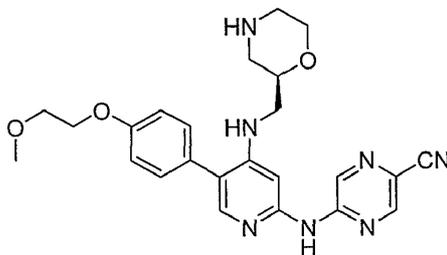
Se preparó usando métodos análogos a los de la Síntesis 192, etapas 192-F, 192-G y 192-H.

- 5 ^1H RMN (MeOD- d_4 , 500 MHz) δ 8,92 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,48 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,40 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 1,86 (s, 2H), 3,85-3,82 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,22-3,18 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H, $J = 2,3, 12,5$ Hz), 2,78-2,76 (m, 2H), 2,58 (dd, 1H, $J = 10,4, 12,5$ Hz). LCMS (4) Tr = 1,36 min; m/z (ESI $^+$) 432 [MH $^+$].

Síntesis 202

10

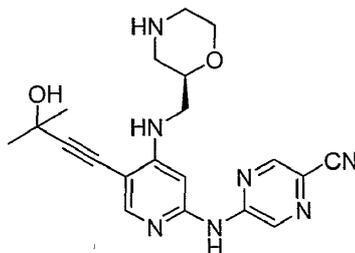
(R)-5-(5-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(morfolin-2-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-157)



- 15 Se preparó usando métodos análogos a los de la Síntesis 192, etapas 192-F, 192-G y 192-H. LCMS (4) Tr = 1,39 min; m/z (ESI $^+$) 462 [MH $^+$].

Síntesis 203

- 20 (R)-5-(5-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-4-(morfolin-2-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-158)

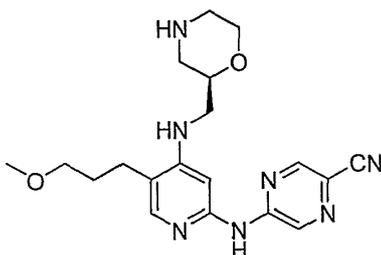


- 25 Se preparó a partir de 2-((2-cloro-5-yodopiridin-4-ilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (Síntesis 192-E) usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 189, etapas 189-A y 189-B.

^1H RMN (MeOD- d_4 , 500 MHz) δ 8,92 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,14-4,12 (m, 1H), 4,03-3,92 (m, 1H), 3,83 (td, 1H, $J = 2,6, 12,4$ Hz), 3,56-3,38 (m, 2H), 3,36-3,33 (m, 2H), 3,27-3,08 (m, 2H), 2,98 (t, 1H, $J = 11,8$ Hz), 1,62 (s, 6H). LCMS Tr = 1,25 min; m/z (ESI $^+$) 394 [MH $^+$].

Síntesis 204

(R)-5-(5-(3-Metoxipropil)-4-(morfolin-2-ilmetilamino)piridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (Y-159)



Se preparó usando métodos análogos a los de la Síntesis 198 y la Síntesis 185.

- 5 ^1H RMN (MeOD- d_4 , 500 MHz) δ 8,78 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,93 (dd, 1H, $J = 11,3, 1,7$ Hz), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,45 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 3,39 (s, 3H), 3,37-3,28 (m, 2H), 3,01 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz), 2,91-2,90 (m, 2H), 2,67-2,56 (m, 3H), 1,86-1,81 (m, 2H). LCMS (4) Tr = 1,72 min; m/z (ESI $^+$) 384 [MH $^+$].

Métodos biológicos

10 Medición de la inhibición de la función de cinasa CHK1

La función de cinasa CHK1 se midió en un ensayo DELFIA® para controlar la fosforilación de un péptido CDC25C usando un anticuerpo fosfo específico.

- 15 La reacción enzimática se realizó en placas de polipropileno (Greiner) usando una mezcla de reacción (25 μl) que contenía mezcla de enzima y péptido (CHK1, 1 nM; Biotina-KKKVSRSGLYRSPSPENLNRPR, 1 μM o 15 μl), ATP (30 μM o 5 μl) y DMSO (2,5 %) o compuesto de ensayo (5 μl) diluido para dar un intervalo de concentraciones (de 0 a 100 μM en DMSO al 2,5 %, concentraciones finales) en tampón de ensayo (Tris 40 mM, NaCl 40 mM, MgCl_2 2 mM, DTT 1 mM y Tween 20 al 0,1 %). La mezcla de reacción se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente y
- 20 después se detuvo mediante la adición de tampón (125 μl) que contenía EDTA 40 mM, Tween 20 al 0,05 %, 0,1 % de BSA en TBS (concentrado 10x, Sigma). Una alícuota (100 μl) de la mezcla de reacción detenida se transfirió a una placa cubierta con neutravidina de color negro (Perbio) y se incubó durante 1 hora en un agitador (Titertek, Flow Laboratories) a temperatura ambiente. Las placas se lavaron cuatro veces con tampón de lavado (Tris 25 mM (pH 8), NaCl 150 mM, y Tween 20 al 0,1 %) (WellWash4, Thermo Life Sciences) y se incubó durante 1 hora como
- 25 anteriormente con una mezcla de anticuerpos (100 μl) que consistía en anti-fosfo CDC25C (1,25 nM, #9528, Cell Signalling Technology) y IgG anti-conejo marcado con europio (0,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$, AD0105, PerkinElmer Life Sciences) diluido en tampón de ensayo DELFIA (PerkinElmer Life Sciences). Las placas se lavaron cuatro veces más con tampón de lavado antes de la adición de solución potenciadora (100 $\mu\text{l}/\text{pocillo}$, PerkinElmer Life Sciences). La placa se leyó en un contador multietiqueta Victor² 1420 (Perkin Elmer Life Sciences) usando una fluorescencia de lectura
- 30 en modo de medición resuelta en el tiempo a 615 nm.

Medición de citotoxicidad

- 35 Se obtuvieron células de carcinoma colon HT29 de ATCC (Rockville, MD, Estados Unidos). Las células se cultivaron en DMEM complementado con suero fetal de ternero al 10 % y que contenía L-glutamina 5 mM, glucosa, penicilina y estreptomina. Las células se cultivaron a 37 °C en una atmósfera de CO_2 al 5 % seca. Los ensayos de citotoxicidad se realizaron en placas de 96 pocillos usando pozos cuadruplicados para cada dosis. Las células se sembraron a
- 40 $1,6 \times 10^3$ por pocillo en 160 μl de medio y se dejaron unirse durante 36 horas antes del tratamiento. Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO a 10 mM y se diluyeron en serie en medio de cultivo hasta 5 veces una concentración final antes de la adición en un volumen de 40 μl por pocillo. Las células se dejaron durante 4
- 45 duplicaciones (96 horas) en presencia de los compuestos de ensayo y después se fijaron en TCA al 10 % durante 30 minutos, se lavaron en agua y se secaron. Las células fijadas se tiñeron con Sulfurhodamina B (SRB, 0,4 % en ácido acético al 1 %, Sigma, Dorset, Reino Unido) durante 30 minutos, se lavaron en ácido acético al 1 % y se secaron. Se solubilizó de nuevo SRB en base Tris 10 mM y la DO se midió a 490 nm. Los resultados se expresaron
- con respecto a controles sin tratar y se calculó la concentración del compuesto requerida para inhibir el crecimiento en un 50 % (CI_{50} de SRB).

Ensayo de inhibición de la mitosis (MIA)

- 50 La supresión del punto de control mediante inhibidores de la función de cinasa CHK1 en combinación con agentes genotóxicos se evaluó usando un ensayo ELISA basado en europio diseñado para cuantificar el número de células atrapadas en la mitosis después del tratamiento con un agente genotóxico (para inducir el arresto de G2) seguido de un compuesto de ensayo en combinación con nocodazol para suprimir este arresto.
- 55 Se sembraron células HT29 a 10^4 células por pocillo en placas de 96 pocillos en un volumen de 160 μl y se dejaron unir durante 36 horas. Se diluyó etopósido (solución madre 10 mM en DMSO) en medio hasta 250 μM y después se añadieron 40 μl a pocillos adecuados para dar una concentración final de 50 μM y se incubaron durante 1 hora. Este tratamiento se había optimizado previamente para inducir un arresto de G2 en el 80 % de las células 16 horas

después del tratamiento. Después de la exposición al fármaco genotóxico, se retiró el medio y se sustituyó con medio fresco (160 µl). Las células estaban sin tratar (control no tratado o pretratamiento con etopósido en solitario), se expusieron a nocodazol después de pretratamiento con etopósido o nocodazol en solitario (concentración final de 100 ng/ml), o se expusieron a concentraciones en aumento de compuesto de ensayo (concentración final de 200 µM -0,01 nM) en combinación con nocodazol (concentración final de 100 ng/ml). Los compuestos de ensayo se añadieron en 40 µl usando pocillos cuadruplicados para cada dosis. Después de 21 horas de exposición, el medio se retiró y se fijaron las células en formaldehído al 4 % en solución salina tamponada con fosfato (PBS, pH 7,4, preenfriado a 4 °C) durante 30 minutos a 4 °C, seguido de metanol al 100 % (preenfriado a -20 °C) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Los pocillos se lavaron con PBS y se bloquearon con leche en polvo al 5 % (Marvel) en solución salina tamponada con Tris (TBS, pH 7,4) a 37 °C durante 30 minutos. Cada pocillo se lavó tres veces con agua que contenía tween 20 al 0,1 %. Se añadió anticuerpo primario (MPM-2; Upstate, n.º de Cat 05-368, 1 µg/ml en leche al 5 % en TBS) a cada pocillo y se incubó durante una noche con agitación a 4 °C. Se retiró el anticuerpo primario y los pocillos se lavaron con agua que contenía Tween 20 al 0,1 %. El anticuerpo secundario (anti-ratón marcado con europio, Perkin-Elmer n.º de Cat AD0124, 333 ng/ml en tampón de ensayo Perkin-Elmer n.º de Cat 1244-111) se añadió a cada pocillo y se incubó a 37 °C durante 1 hora. Cada pocillo se lavó con agua que contenía Tween 20 al 0,1 % y se trató con solución potenciadora (Perkin Elmer n.º de Cat 1244-105). Las emisiones de europio se contaron en un contador Wallac, Victor² (Perkin-Elmer, Bucks Reino Unido). Se incluyeron los controles adecuados y los resultados se expresaron como la concentración del compuesto de ensayo necesaria para permitir que un 50 % de las células entrasen en mitosis (CI₅₀ de MIA).

Datos biológicos

Los datos biológicos se obtuvieron usando el ensayo de inhibición de la función de cinasa CHK1 que se ha descrito anteriormente para los siguientes compuestos: Y-001 a Y-035, Y-038 e Y-039.

Para el ensayo de inhibición de la función de cinasa CHK1, todos los compuestos tenían valores de CI₅₀ de menos de 100 µM.

Para el ensayo de inhibición de la función de cinasa CHK1, los siguientes compuestos tenían valores de CI₅₀ de 1 µM o menos: Y-001, Y-003, Y-005, Y-007, Y-008, Y-010, Y-016, Y-019, Y-020, Y-021, Y-022, Y-023, Y-024, Y-025, Y-026, Y-027, Y-028, Y-029, Y-031, Y-032, Y-033, Y-034.

Para el ensayo de inhibición de la función de cinasa CHK1, los siguientes compuestos tenían valores de CI₅₀ de más de 1 µM y menos de 10 µM: Y-004, Y-006, Y-009, Y-011, Y-012, Y-013, Y-015, Y-030, Y-038, Y-039.

Un compuesto, el compuesto Y-003, tiene un valor de CI₅₀ de 0,66 µM.

Los datos biológicos se obtuvieron usando el ensayo de inhibición de la función de cinasa CHK1 que se ha descrito anteriormente para los siguientes compuestos: Y-001 a Y-035, Y-038, Y-039, Y-041 a Y-065, Y-068 a Y-073, Y-075 a Y-079, Y-081, Y-082, Y-084 a Y-097, Y-099 a Y-104, Y-107 a Y-129, Y-133, Y-135, Y-137 a Y-159.

Para el ensayo de inhibición de la función de cinasa CHK1, todos los compuestos tenían valores de CI₅₀ de menos de 100 µM.

Para el ensayo de inhibición de la función de cinasa CHK1, los siguientes compuestos tenían valores de CI₅₀ de 0,1 µM o menos: Y-007, Y-019, Y-020, Y-021, Y-022, Y-023, Y-025, Y-026, Y-027, Y-029, Y-032, Y-033, Y-041, Y-042, Y-047, Y-048, Y-053, Y-056, Y-058, Y-059, Y-060, Y-061, Y-062, Y-063, Y-064, Y-070, Y-072, Y-073, Y-075, Y-076, Y-077, Y-078, Y-079, Y-081, Y-082, Y-084, Y-085, Y-086, Y-087, Y-095, Y-096, Y-099, Y-100, Y-102, Y-103, Y-107, Y-108, Y-110, Y-111, Y-112, Y-114, Y-115, Y-116, Y-117, Y-118, Y-119, Y-120, Y-122, Y-123, Y-124, Y-125, Y-126, Y-127, Y-128, Y-129, Y-135, Y-137, Y-138, Y-139, Y-140, Y-141, Y-144, Y-145, Y-146, Y-147, Y-148, Y-149, Y-150, Y-151, Y-152, Y-153, Y-154, Y-155, Y-156, Y-157, Y-158, Y-159.

Para el ensayo de inhibición de la función de cinasa CHK1, los siguientes compuestos tenían valores de CI₅₀ de más de 0,1 µM y menos de, o igual a 1 µM: Y-001, Y-003, Y-005, Y-008, Y-010, Y-016, Y-024, Y-028, Y-031, Y-034, Y-043, Y-044, Y-055, Y-057, Y-065, Y-071, Y-088, Y-091, Y-092, Y-093, Y-094, Y-097, Y-101, Y-109, Y-113, Y-121, Y-133, Y-142, Y-143.

Para el ensayo de inhibición de la función de cinasa CHK1, los siguientes compuestos tenían valores de CI₅₀ de más de 1 µM y menos de 10 µM: Y-004, Y-006, Y-009, Y-011, Y-012, Y-013, Y-015, Y-030, Y-038, Y-039, Y-045, Y-046, Y-050, Y-051, Y-052, Y-054, Y-068, Y-069, Y-089, Y-090, Y-104.

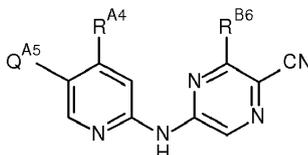
REFERENCIAS

Se han citado anteriormente varias patentes y publicaciones para describir en más detalle y desvelar la invención y el estado de la técnica al que pertenece la invención. Las citas completas para estas referencias se proporcionan a continuación.

- Balaint and Vousden, 2001, "Activation and activities of the p53 tumour suppressor protein," *Br. J. Cancer*, Vol. 85, pp. 1813-1823.
- Bartek and Lukas, 2003, "Chk1 and Chk2 kinases in checkpoint control and cancer," *Cancer Cell*, Vol. 3, pp. 421-429.
- 5 Carson and Lois, 1995, "Cancer progression and p53," *Lancet*, Vol. 346, pp. 1009-1011.
- Dixon and Norbury, 2002, "Therapeutic exploitation of checkpoint defects in cancer cells lacking p53 function," *Cell Cycle*, Vol. 1, pp. 362-368.
- Greenblatt et al., 1994, "Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis," *Cancer Res.*, Vol. 54, pp. 4855-4878.
- 10 Itoh et al., 2002, "Efficient synthesis of substituted 2-aminopyrazines: FeCl₃-promoted condensation of hydroxyiminoketones with aminoacetonitriles", *Tetrahedron Lett.* Vol. 43, pp 9287-9290.
- Liu et al., 2000, "Chk1 is an essential kinase that is regulated by Atr and required for the G(2)/M DNA damage checkpoint," *Genes Dev.*, Vol. 14, pp. 1448-1459.
- 15 Sanchez et al., 1997, "Conservation of the Chk1 checkpoint pathway in mammals: linkage of DNA damage to Cdk regulation through Cdc25," *Science*, Vol. 277, pp. 1497-1501.
- Sorensen et al., 2005, "Cell-cycle checkpoint kinase Chk1 is required for mammalian homologous recombination repair," *Nat. Cell Biol.*, Vol 7, pp. 195-201.
- Tao and Lin, 2006, "Chk1 inhibitors for novel cancer treatment," *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, Vol. 6, pp. 377-388.
- 20 Wang et al., 1996, "UCN-01: a potent abrogator of G2 checkpoint function in cancer cells with disrupted p53," *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 8, pp. 956-965.
- Wang et al., 2005, "Polycyclic Pyrazines as Potassium Channel Modulators", international patent application publication number WO 2005/121126 A1, published 22 December 2005.
- Weinert and Hartwell, 1989, "Control of G2 delay by the rad9 gene of *Saccharomyces cerevisiae*," *J. Cell Sci. Suppl.*, Vol. 12, pp. 145-148.
- 25 Xiao et al., 2006, "Differential roles of checkpoint kinase 1, checkpoint kinase 2, and mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 in mediating DNA damage-induced cell cycle arrest: implications for cancer therapy," *Mol. Cancer Ther.*, Vol. 5, pp. 1935-1943.
- Zachos et al., 2003, "Chk1-deficient tumour cells are viable but exhibit multiple checkpoint and survival defects," *EMBO J.*, Vol. 22, pp. 713-723.
- 30 Zhao et al., 2002, "Disruption of the checkpoint kinase 1/cell division cycle 25A pathway abrogates ionizing radiation-induced S and G2 checkpoints," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 99, pp. 14795-14800.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo:



5 en la que:

-R^{A4} es independientemente -Q^{A4N} o -O-Q^{A4O}; y
-R^{B6} es -H o -Q^{B6};

10 y en donde:

-Q^{A4N} es independientemente -Q^{A4N1} o -Q^{A4N2};
-Q^{A4N1} es independientemente -NHR^{QN1} o -NR^{QN12};
-Q^{A4N2} es -NR^{QN2}R^{QN3};

15 cada -R^{QN1} es independientemente:

20 -R¹, -R¹⁴, -R¹⁶, -R¹⁷, -R¹⁸,
-L¹-R¹⁴, -L¹-R¹⁶, -L¹-R¹⁷ o -L¹-R¹⁸;

en donde:

25 cada -R¹ es alquilo C₁₋₆ alifático saturado;
cada -R¹⁴ es cicloalquilo C₃₋₆ saturado;
cada -R¹⁶ es heterociclilo C₃₋₈ no aromático;
cada -R¹⁷ es fenilo;
cada -R¹⁸ es heteroarilo C₅₋₆;
cada -L¹ es alquileno C₁₋₃ alifático saturado;

30 y en donde:

35 cada alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₃₋₈ no aromático, fenilo, heteroarilo C₅₋₆, y alquileno C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R¹⁹, en donde cada -R¹⁹ es independientemente:

40 -R^{L1},
-OH, -OR^{L1},
-NH₂, -NHR^{L1}, -NR^{L12}, -NR^{L2}R^{L3},
-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{L1}, -C(=O)NR^{L12} o -C(=O)NR^{L2}R^{L3};

en donde:

45 cada -NR^{L2}R^{L3} es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃ y -CF₃;
cada -R^{L1} es independientemente:

-R^{Z1}, -R^{Z7} o -L^Z-R^{Z7};

en donde:

50 cada -R^{Z1} es alquilo C₁₋₆ alifático saturado;
cada -R^{Z7} es fenilo;
cada -L^Z es alquileno C₁₋₃ alifático saturado;

55 y en donde:

60 cada alquilo C₁₋₆, fenilo y alquileno C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R^{Z9}, en donde cada -R^{Z9} es independientemente:

-F, -Cl, -Br, -I,
-R^{ZZ1},

-CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^{ZZ}-OH,
 -OR^{ZZ1}, -L^{ZZ}-OR^{ZZ1}
 -NH₂, -NHR^{ZZ1}, -NR^{ZZ1}₂, -NR^{ZZ2}R^{ZZ3},
 -L^{ZZ}-NH₂, -L^{ZZ}-NHR^{ZZ1}, -L^{ZZ}-NR^{ZZ1}₂, -L^{ZZ}-NR^{ZZ2}R^{ZZ3},
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{ZZ1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{ZZ1}, -C(=O)NR^{ZZ1}₂ o -C(=O)NR^{ZZ2}R^{ZZ3};

5

en donde:

10

cada -R^{ZZ1} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada -L^{ZZ}- es alquileo C₁₋₅ alifático saturado; y
 cada -NR^{ZZ2}R^{ZZ3} es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃ y -CF₃;

15

y en donde:

-NR^{QN2}R^{QN3} es independientemente piperidino, piperazino o morfolino, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R^{QNR}, en donde cada -R^{QNR} es independientemente:

20

-R^{AA1},
 -NH₂, -NHR^{AA1}, -NR^{AA1}₂, -NR^{AA2}R^{AA3},
 -L^{AA}-NH₂, -L^{AA}-NHR^{AA1}, -L^{AA}-NR^{AA1}₂ o -L^{AA}-NR^{AA2}R^{AA3};

25

en donde:

cada -L^{AA}- es alquileo C₁₋₅ alifático saturado;
 cada -NR^{AA2}R^{AA3} es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃ y -CF₃;
 cada -R^{AA1} es independientemente -R^{BB1}, -R^{BB7} o -L^{BB}-R^{BB7};

30

en donde:

cada -R^{BB1} es alquilo C₁₋₆ alifático saturado;
 cada -R^{BB7} es fenilo;
 cada -L^{BB}- es alquileo C₁₋₃ alifático saturado;

35

y en donde:

cada alquilo C₁₋₆, fenilo, y alquileo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R^{BB9}, en donde cada -R^{BB9} es independientemente:

40

-F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{CC1},
 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^{CC}-OH,
 -OR^{CC1}, -L^{CC}-OR^{CC1},
 -NH₂, -NHR^{CC1}, -NR^{CC1}₂, -NR^{CC2}R^{CC3},
 -L^{CC}-NH₂, -L^{CC}-NHR^{CC1}, -L^{CC}-NR^{CC1}₂, -L^{CC}-NR^{CC2}R^{CC3},
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{CC1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{CC1}, -C(=O)NR^{CC1}₂ o -C(=O)NR^{CC2}R^{CC3};

45

50

en donde:

cada -R^{CC1} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada -L^{CC}- es alquileo C₁₋₅ alifático saturado; y
 cada -NR^{CC2}R^{CC3} es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃ y -CF₃;

55

60

y en donde:

-Q^{A40} es independientemente -R^{C1}, en donde -R^{C1} es independientemente:

-R^{D1}, -R^{D6}, -R^{D7}, -R^{D8},
 -L^D-R^{D6}, -L^D-R^{D7} o -L^D-R^{D8};

65

en donde:

- 5 cada -R^{D1} es alquilo C₁₋₆ alifático saturado;
 cada -R^{D6} es heterociclilo C₃₋₈ no aromático;
 cada -R^{D7} es fenilo;
 cada -R^{D8} es heteroarilo C₅₋₆;
 cada -L^D es alquileno C₁₋₃ alifático saturado;

y en donde:

- 10 cada alquilo C₁₋₆, heterociclilo C₃₋₈ no aromático, fenilo, heteroarilo C₅₋₆ y alquileno C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R^{D9}, en donde cada -R^{D9} es independientemente:

- 15 -F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{E1},
 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^E-OH, -O-L^E-OH,
 -OR^{E1}, -L^E-OR^{E1}, -O-L^E-OR^{E1},
 20 -NH₂, -NHR^{E1}, -NR^{E1}₂, -NR^{E2}R^{E3},
 -L^E-NH₂, -L^E-NHR^{E1}, -L^E-NR^{E1}₂, -L^E-NR^{E2}R^{E3},
 -O-L^E-NH₂, -O-L^E-NHR^{E1}, -O-L^E-NR^{E1}₂, -O-L^E-NR^{E2}R^{E3},
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{E1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{E1}, -C(=O)NR^{E1}₂ o -C(=O)NR^{E2}R^{E3};

25 en donde:

- cada -R^{E1} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada -L^E es alquileno C₁₋₅ alifático saturado; y
 30 cada -NR^{E2}R^{E3} es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃ y -CF₃;

y en donde:

- 35 -Q^{A5} es independientemente:
 -F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{J1},
 -CF₃, -OCF₃,
 40 -OH, -L^J-OH, -O-L^J-OH,
 -OR^{J1}, -L^J-OR^{J1}, -O-L^J-OR^{J1},
 -CN,
 -NH₂, -NHR^{J1}, -NR^{J1}₂, -NR^{J2}R^{J3},
 -L^J-NH₂, -L^J-NHR^{J1}, -L^J-NR^{J1}₂, -L^J-NR^{J2}R^{J3},
 -O-L^J-NH₂, -O-L^J-NHR^{J1}, -O-L^J-NR^{J1}₂, -O-L^J-NR^{J2}R^{J3},
 45 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{J1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{J1}, -C(=O)NR^{J1}₂, -C(=O)NR^{J2}R^{J3},
 -NHC(=O)R^{J1}, -NR^{J1}C(=O)R^{J1},
 -NHS(=O)₂R^{J1}, -NR^{J1}S(=O)₂R^{J1} o
 50 -C(=O)R^{J1};

en donde:

- cada -L^J es alquileno C₁₋₅ alifático saturado;
 cada -NR^{J2}R^{J3} es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino y está opcionalmente
 55 sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃ y -CF₃;
 cada -R^{J1} es independientemente:

- 60 -R^{K1}, -R^{K2}, -R^{K3}, -R^{K4}, -R^{K5}, -R^{K6}, -R^{K7}, -R^{K8},
 -L^K-R^{K4}, -L^K-R^{K5}, -L^K-R^{K6}, -L^K-R^{K7} o -L^K-R^{K8};

en donde:

- cada -R^{K1} es alquilo C₁₋₆ alifático saturado;
 cada -R^{K2} es alqueno C₂₋₆ alifático;
 65 cada -R^{K3} es alquino C₂₋₆ alifático;
 cada -R^{K4} es cicloalquilo C₃₋₆ saturado;

cada -R^{K5} es cicloalqueno C₃₋₆;
 cada -R^{K6} es heterociclilo C₃₋₈ no aromático;
 cada -R^{K7} es fenilo;
 cada -R^{K8} es heteroarilo C₅₋₆;
 5 cada -L^K es alqueno C₁₋₃ alifático saturado;

y en donde:

10 cada alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₃₋₆, heterociclilo C₃₋₈ no aromático, fenilo, heteroarilo C₅₋₆ y alqueno C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R^{K9}, en donde cada -R^{K9} es independientemente:

15 -F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{M1},
 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^M-OH,
 -OR^{M1}, -L^M-OR^{M1}, -O-L^M-OR^{M1},
 -NH₂, -NHR^{M1}, -NR^{M1}₂, -NR^{M2}R^{M3},
 20 -L^M-NH₂, -L^M-NHR^{M1}, -L^M-NR^{M1}₂, -L^M-NR^{M2}R^{M3},
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{M1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{M1}, -C(=O)NR^{M1}₂ o -C(=O)NR^{M2}R^{M3};

en donde:

25 cada -R^{M1} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada -L^M es alqueno C₁₋₅ alifático saturado; y
 cada -NR^{M2}R^{M3} es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃ y -CF₃;

30 y en donde:

-Q^{B6} es independientemente:

35 -R^{W1},
 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^W-OH, -O-L^W-OH,
 -OR^{W1}, -L^W-OR^{W1}, -O-L^W-OR^{W1},
 -CN,
 40 -NH₂, -NHR^{W1}, -NR^{W1}₂, -NR^{W2}R^{W3},
 -L^W-NH₂, -L^W-NHR^{W1}, -L^W-NR^{W1}₂, -L^W-NR^{W2}R^{W3},
 -O-L^W-NH₂, -O-L^W-NHR^{W1}, -O-L^W-NR^{W1}₂ o -O-L^W-NR^{W2}R^{W3};

en donde:

45 cada -L^W es alqueno C₁₋₅ alifático saturado;
 cada -NR^{W2}R^{W3} es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃ y -CF₃;
 cada -R^{W1} es independientemente:

50 -R^{X1}, -R^{X4}, -R^{X6}, -R^{X7}, -R^{X8},
 -L^X-R^{X4}, -L^X-R^{X6}, -L^X-R^{X7} o -L^X-R^{X8};

en donde:

55 cada -R^{X1} es alquilo C₁₋₆ alifático saturado;
 cada -R^{X4} es cicloalquilo C₁₋₆ saturado;
 cada -R^{X6} es heterociclilo C₃₋₈ no aromático;
 cada -R^{X7} es carboarilo C₆₋₁₀;
 cada -R^{X8} es heteroarilo C₅₋₁₀;
 60 cada -L^X es alqueno C₁₋₃ alifático saturado;

y en donde:

65 cada alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₃₋₈ no aromático, carboarilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀ y alqueno C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R^{X9}, en donde cada -R^{X9} es independientemente:

-F, -Cl, -Br, -I,

- 5
- R^{Y1},
 - CF₃, -OCF₃,
 - OH, -L^Y-OH,
 - OR^{Y1}, -L^Y-OR^{Y1},
 - NH₂, -NHR^{Y1}, -NR^{Y1}₂, -NR^{Y2}R^{Y3},
 - L^Y-NH₂, -L^Y-NHR^{Y1}, -L^Y-NR^{Y1}₂, -L^Y-NR^{Y2}R^{Y3},
 - C(=O)OH, -C(=O)OR^{Y1},
 - C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{Y1}, -C(=O)NR^{Y1}₂ o -C(=O)NR^{Y2}R^{Y3};

10 en donde:

cada -R^{Y1} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada -L^Y- es alquileo C₁₋₅ alifático saturado; y

15 cada -NR^{Y2}R^{Y3} es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃ y -CF₃.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que -R^{A4} es -Q^{A4N}.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que -R^{A4} es -O-Q^{A4O}.

20

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que -R^{B6} es -H.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que -R^{B6} es -Q^{B6}.

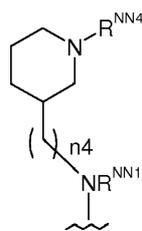
25 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que -Q^{A4N}, si está presente, es -Q^{A4N1}.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que -Q^{A4N1} es independientemente -NHR^{QN1} o -NR^{QN1}₂.

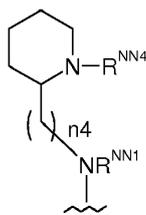
30 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que:

cada -R^{QN1} es -R^{I1}; y
 cada -R^{I1} es alquilo C₁₋₅ alifático saturado.

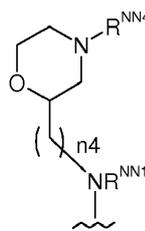
35 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que -Q^{A4N1} se selecciona independientemente entre grupos de las siguientes fórmulas:



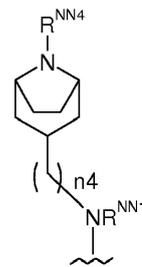
(A4N1-H)



(A4N1-I)



(A4N1-J)



(A4N1-K)

en las que:

40 n₄ es independientemente 1 o 2

R^{NN1} es independientemente -H o alquilo C₁₋₄ alifático saturado; y

R^{NN4} es independientemente -H, alquilo C₁₋₄ alifático saturado, fenilo o bencilo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que -Q^{A4N1} es un grupo de fórmula (A4N1-J).

45

11. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10, en el que:

n₄ es 1;

-R^{NN1} es -H o -Me; y

50

-R^{NN4} es -H o -Me.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que -Q^{A5} es independientemente:

55 -F, -Cl, -Br, -I,

- 5
 -R^{J1},
 -NH₂, -NHR^{J1}, -NR^{J1}₂, -NR^{J2}R^{J3},
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{J1}
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{J1}, -C(=O)NR^{J1}₂, -C(=O)NR^{J2}R^{J3},
 -NHC(=O)R^{J1}, -NR^{J1}C(=O)R^{J1},
 -NHS(=O)₂R^{J1} o -NR^{J1}S(=O)₂R^{J1}.

10 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que -Q^{A5} es independientemente:

-F, -Cl, -Br, -I, o -R^{J1}.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que -Q^{A5} es -R^{J1}.

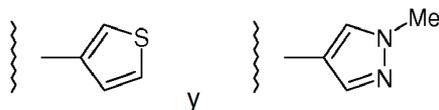
15 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que cada -R^{J1}, si está presente, es independientemente:

-R^{K1}, -R^{K4}, -R^{K6}, -R^{K7}, -R^{K8},
 -L^K-R^{K4}, -L^K-R^{K6}, -L^K-R^{K7} o -L^K-R^{K8}.

20 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que cada -R^{J1}, si está presente, es -R^{K8}.

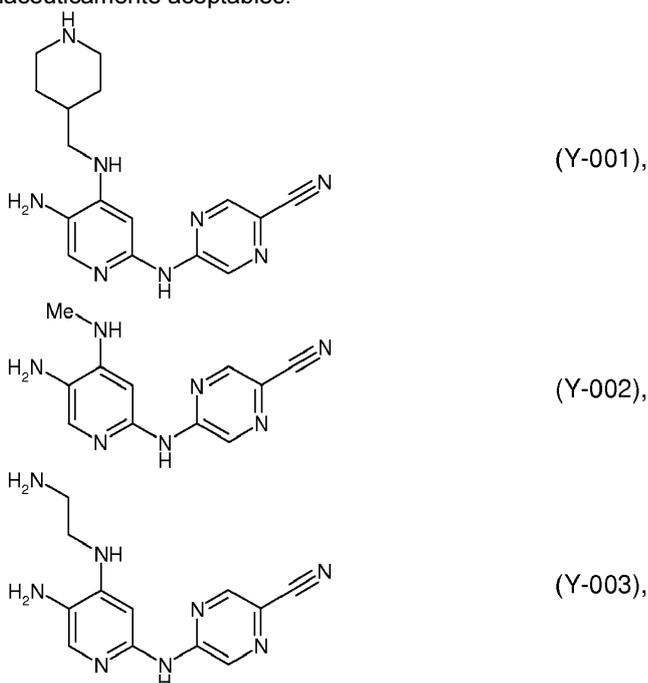
25 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que cada -R^{K8}, si está presente, es independientemente tienilo o pirazolilo y está opcionalmente sustituido.

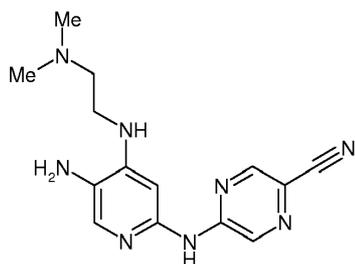
18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que cada -R^{K8}, si está presente, se selecciona independientemente entre:



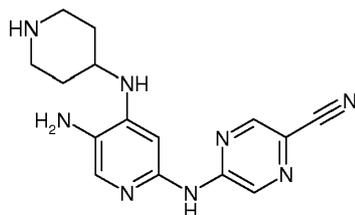
19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que cada -R^{W1}, si está presente, es -R^{X1}; y cada -R^{X1}, si está presente, es alquilo C₁₋₃ alifático saturado.

35 20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes compuestos y sales y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables:

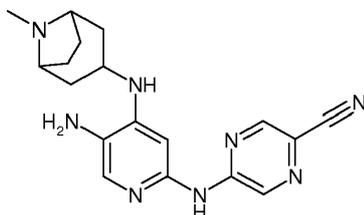




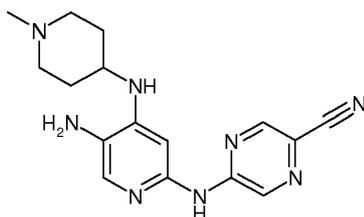
(Y-004),



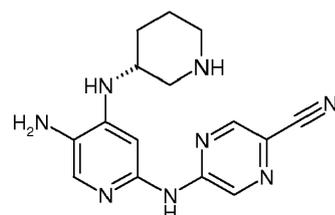
(Y-005),



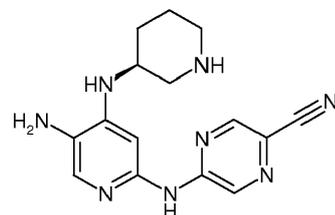
(Y-006),



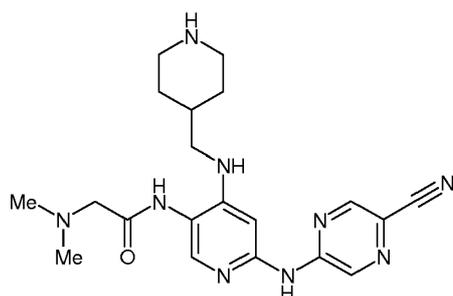
(Y-007),



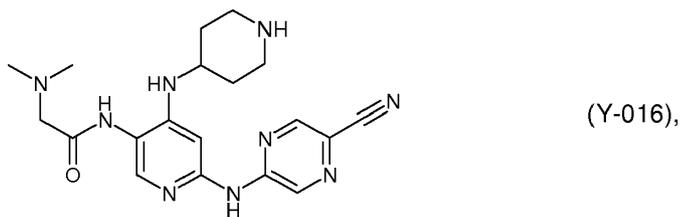
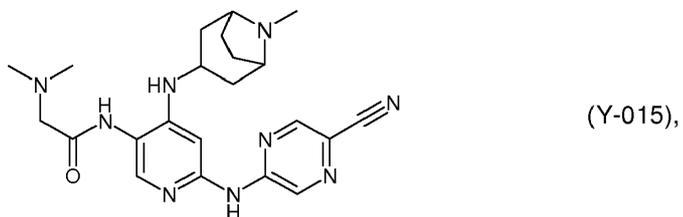
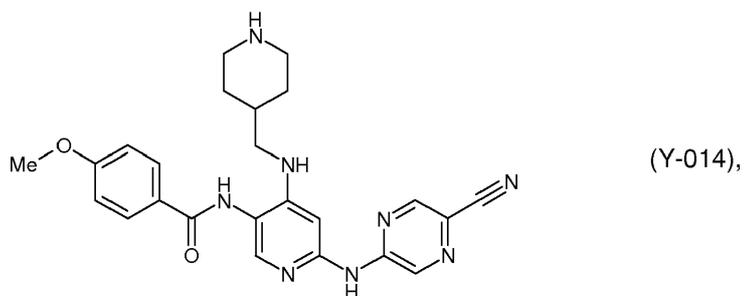
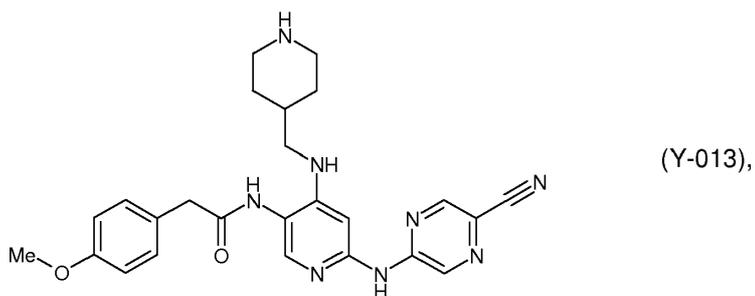
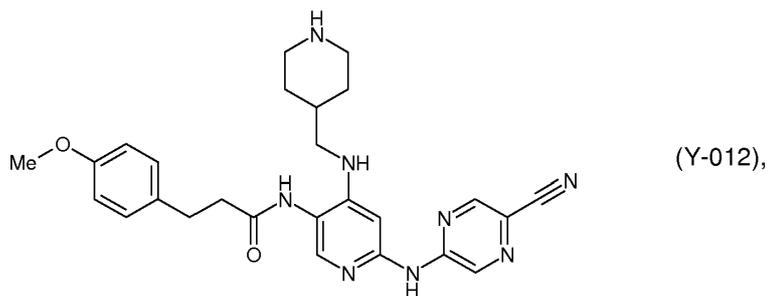
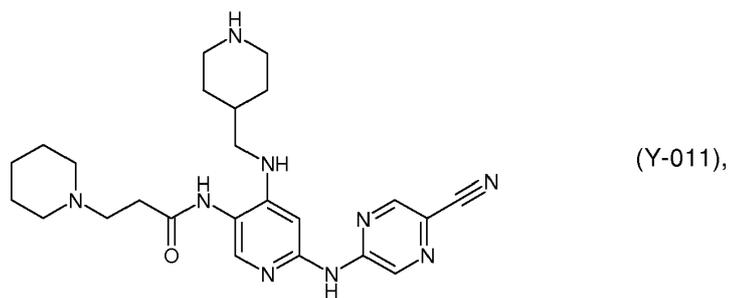
(Y-008),

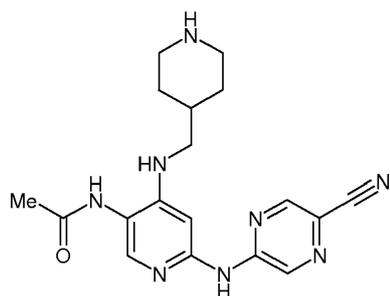


(Y-009),

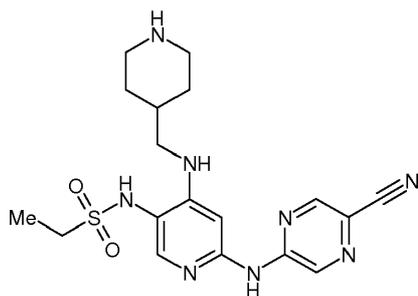


(Y-010),

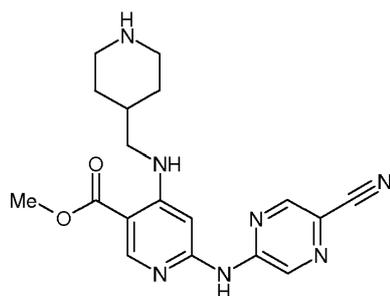




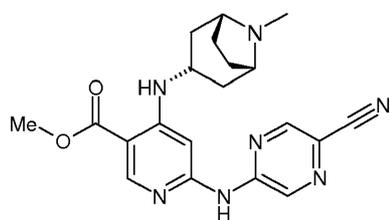
(Y-017),



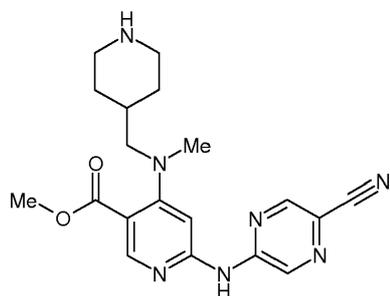
(Y-018),



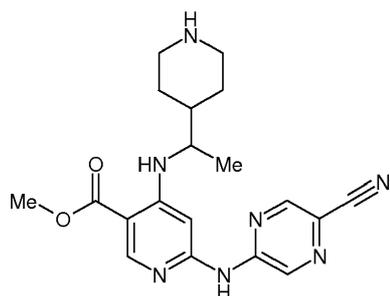
(Y-019),



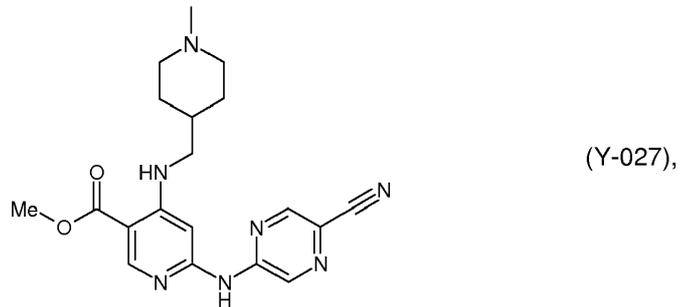
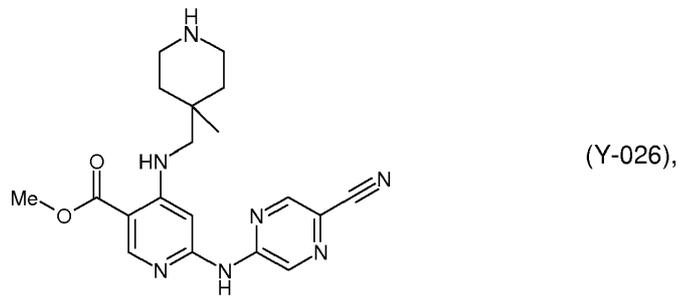
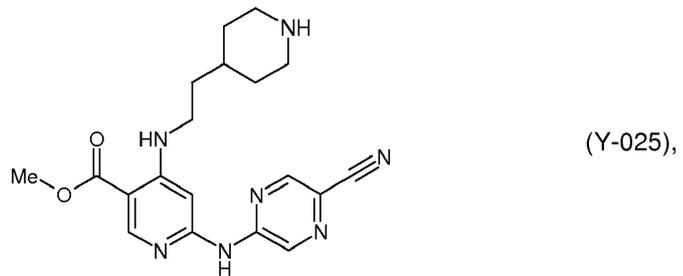
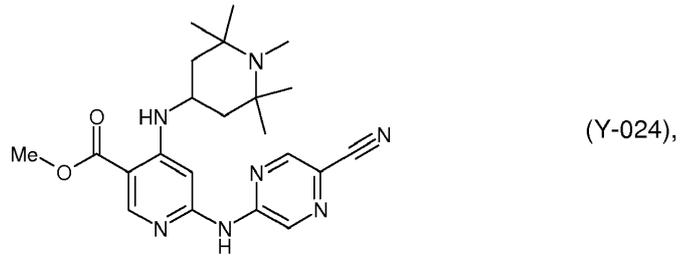
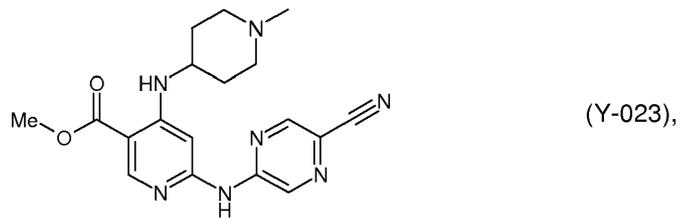
(Y-020),

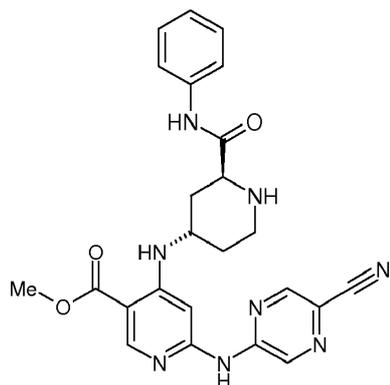


(Y-021),

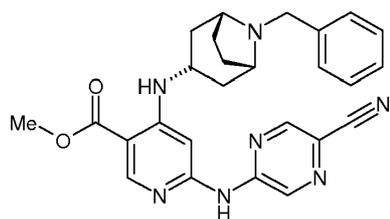


(Y-022),

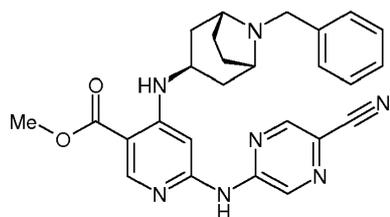




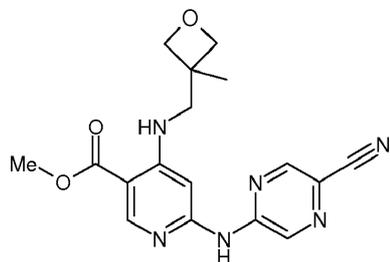
(Y-028),



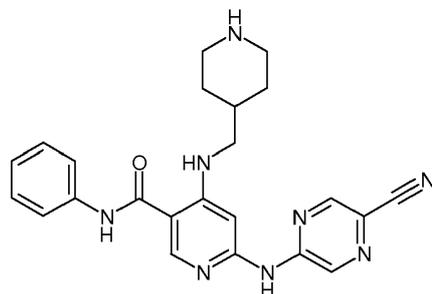
(Y-029),



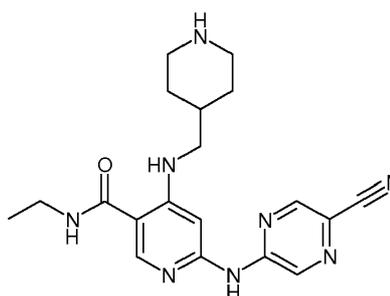
(Y-030),



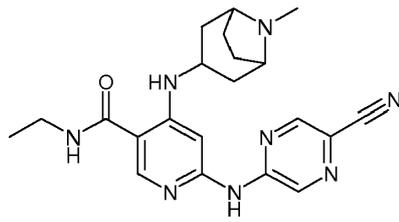
(Y-031),



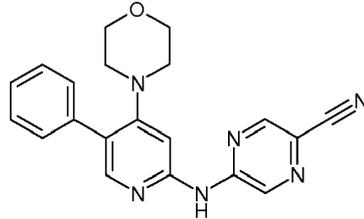
(Y-032),



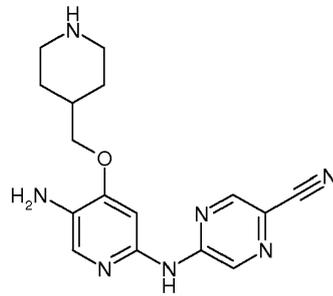
(Y-033),



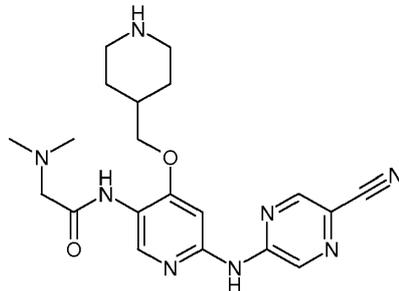
(Y-034),



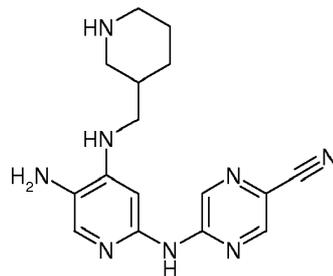
(Y-035),



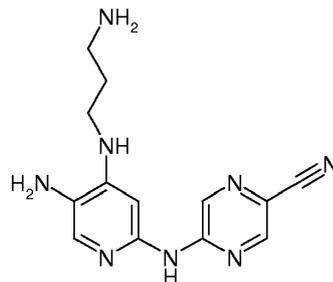
(Y-038),



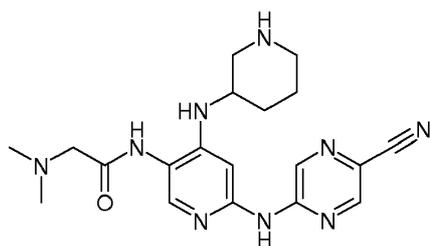
(Y-039),



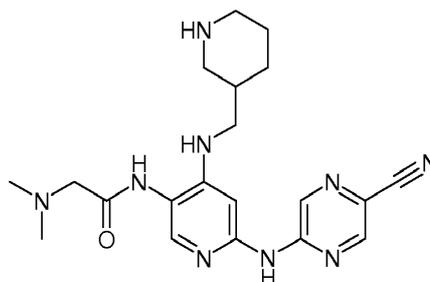
(Y-041),



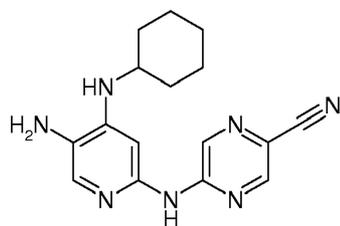
(Y-042),



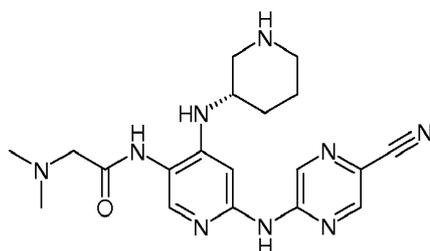
(Y-043),



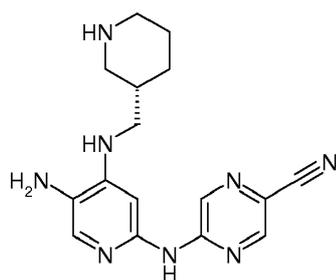
(Y-044),



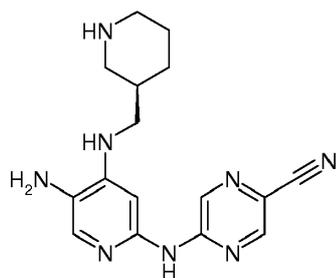
(Y-045),



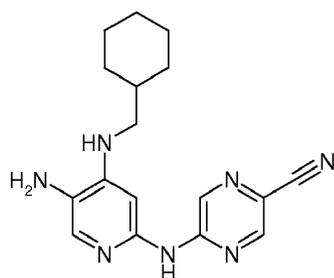
(Y-046),



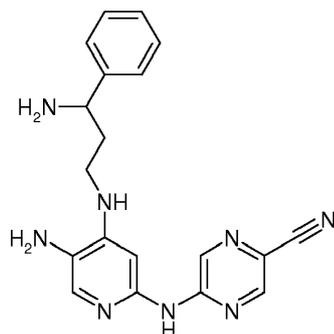
(Y-047),



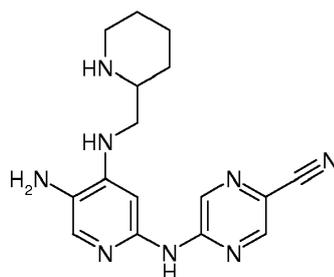
(Y-048),



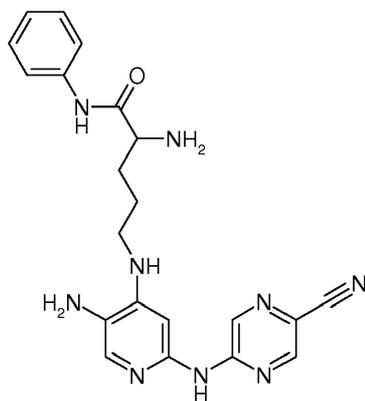
(Y-049),



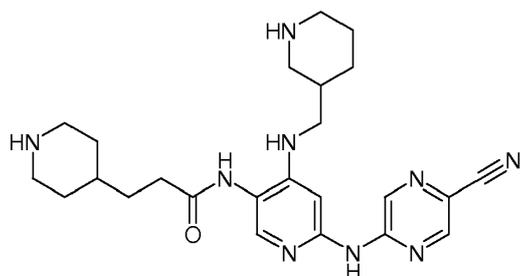
(Y-050),



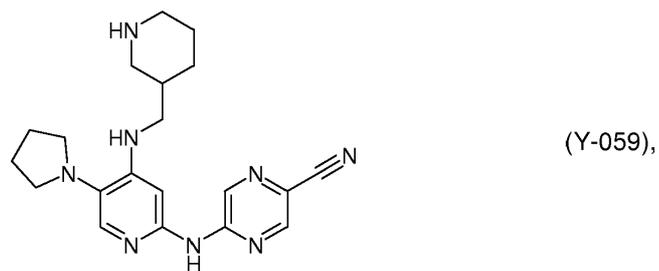
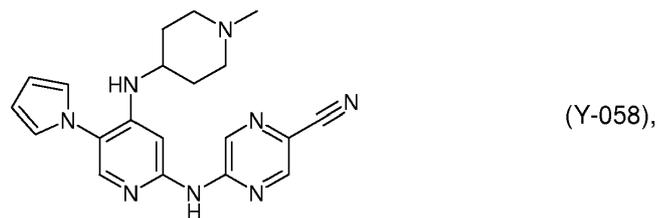
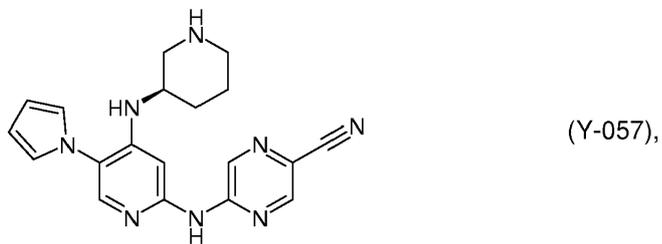
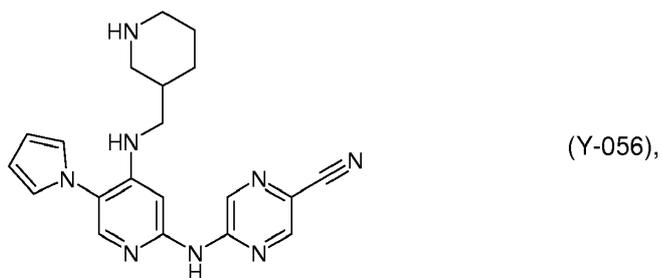
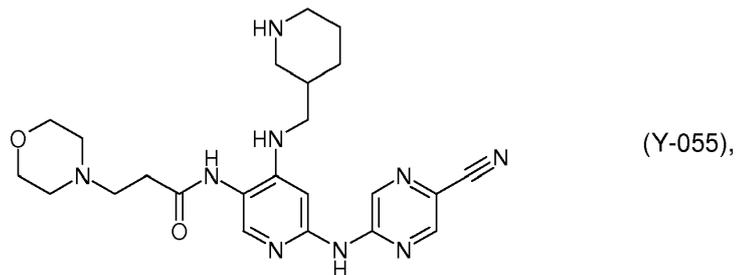
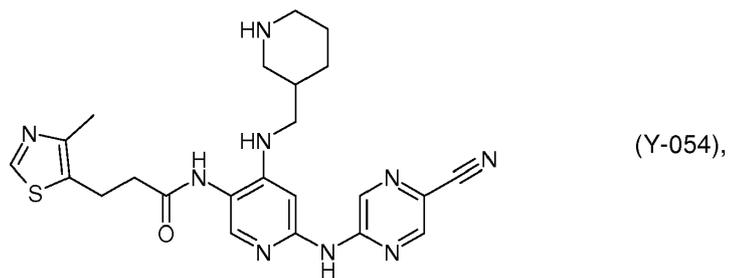
(Y-051),

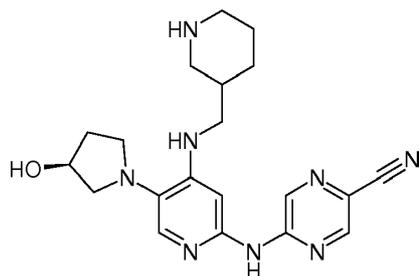


(Y-052),

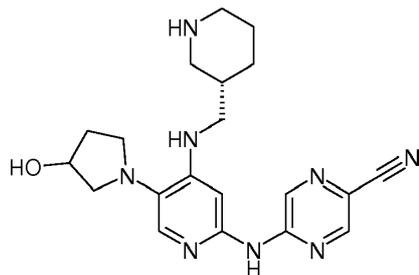


(Y-053),

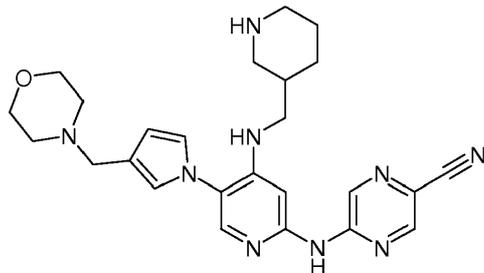




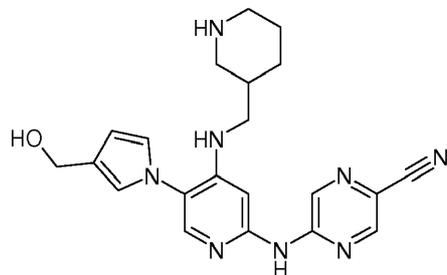
(Y-060),



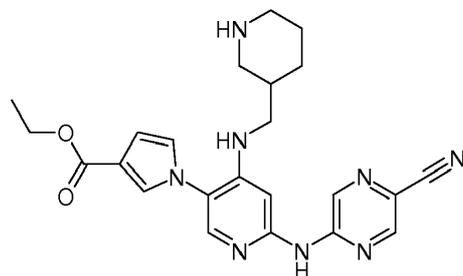
(Y-061),



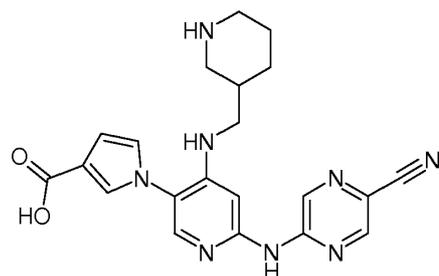
(Y-062),



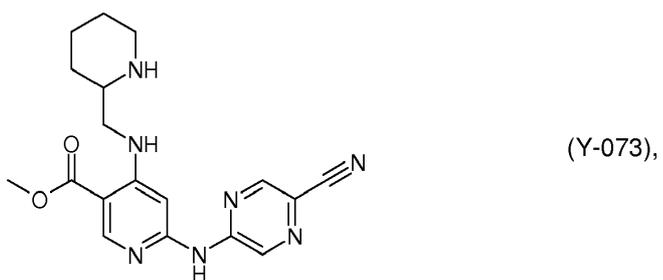
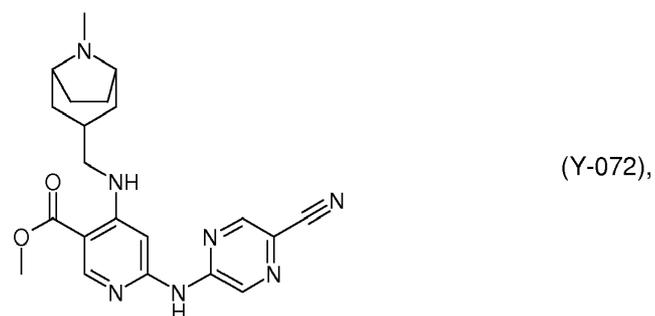
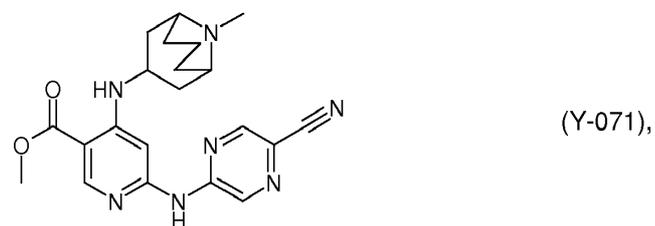
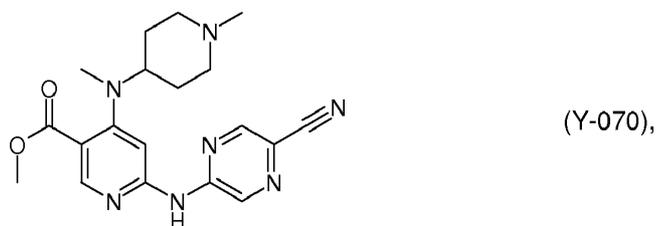
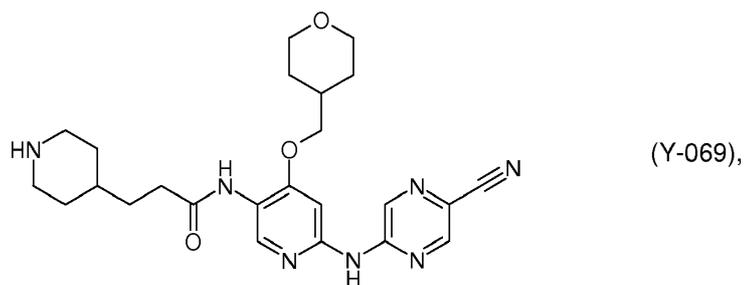
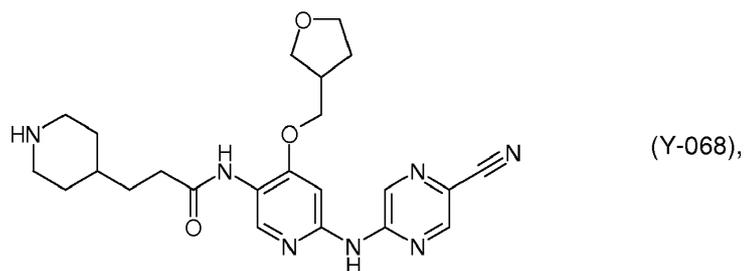
(Y-063),

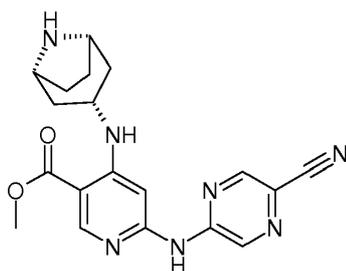


(Y-064),

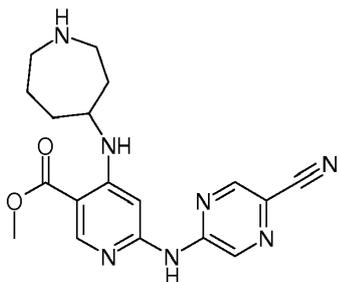


(Y-065),

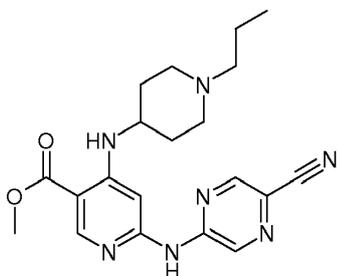




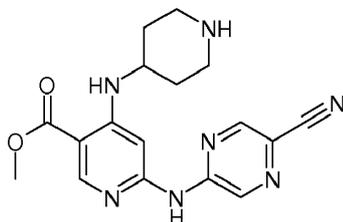
(Y-075),



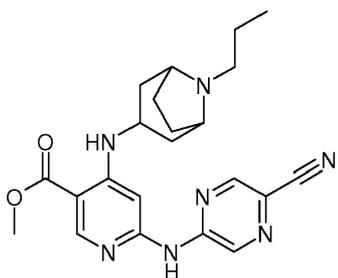
(Y-076),



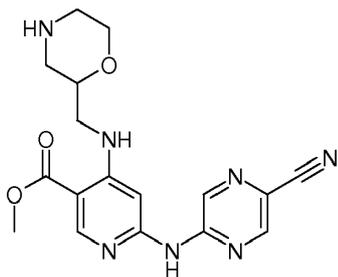
(Y-077),



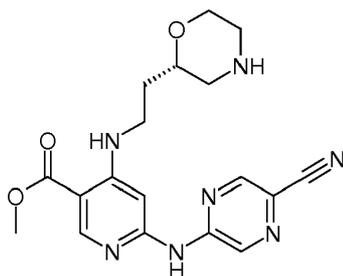
(Y-078),



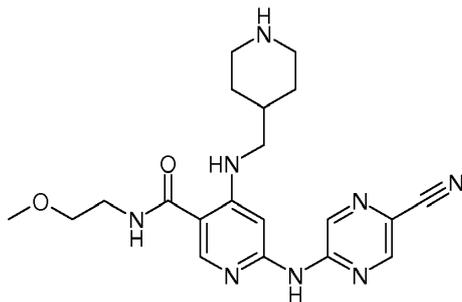
(Y-079),



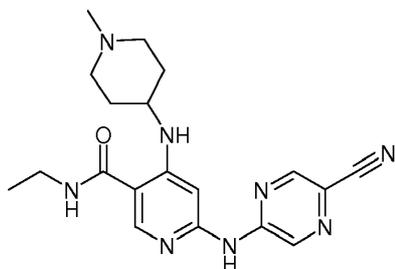
(Y-081),



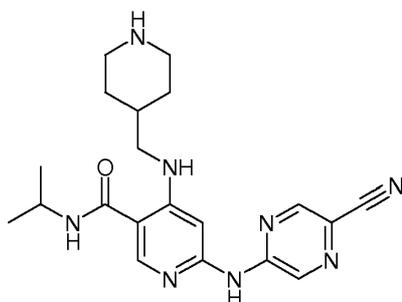
(Y-082),



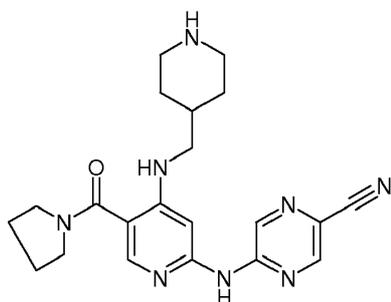
(Y-084),



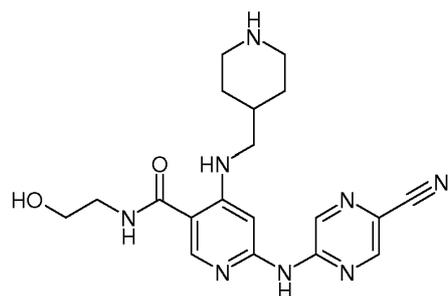
(Y-085),



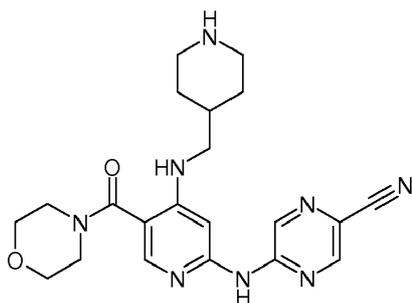
(Y-086),



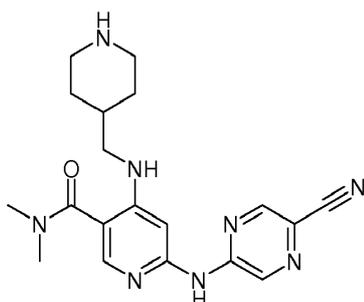
(Y-087),



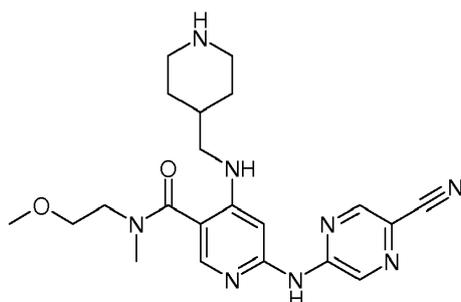
(Y-088),



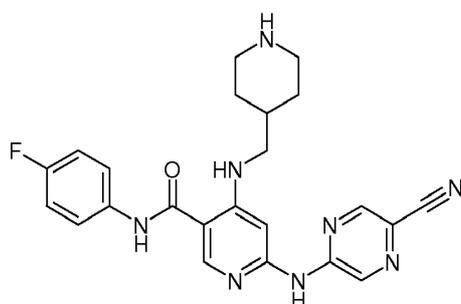
(Y-089),



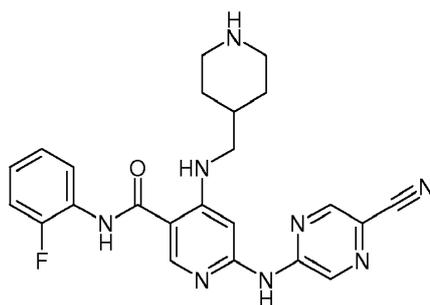
(Y-090),



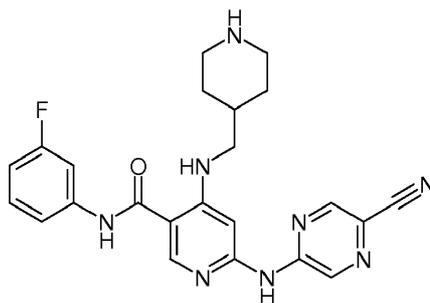
(Y-091),



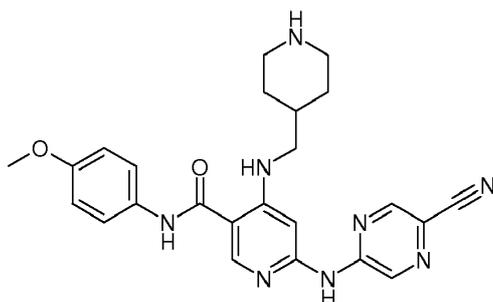
(Y-092),



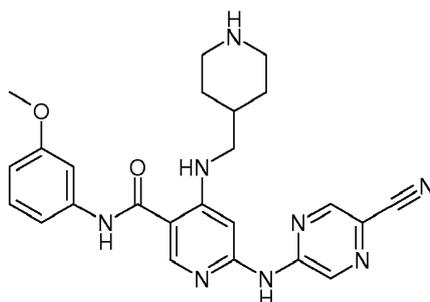
(Y-093),



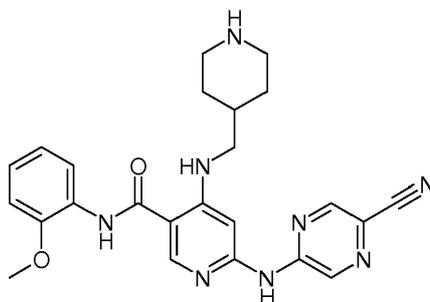
(Y-094),



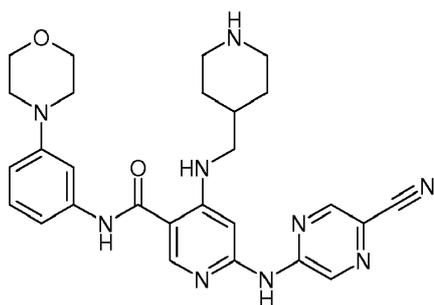
(Y-095),



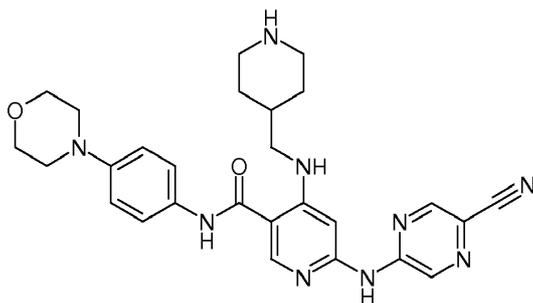
(Y-096),



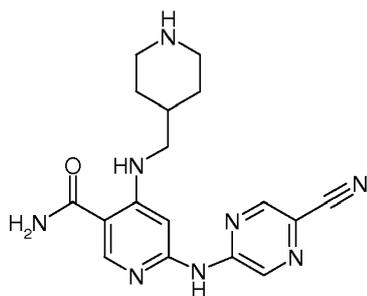
(Y-097),



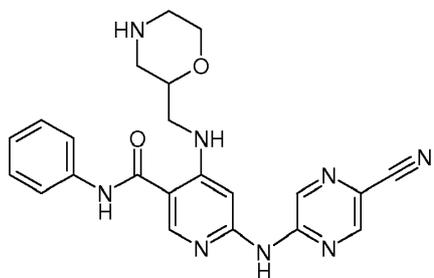
(Y-099),



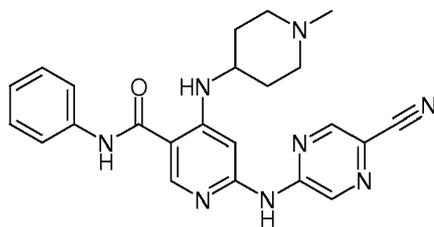
(Y-100),



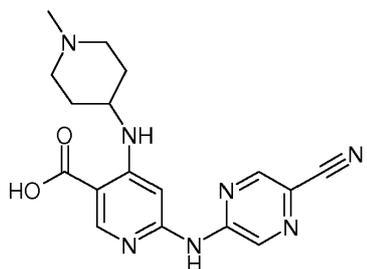
(Y-101),



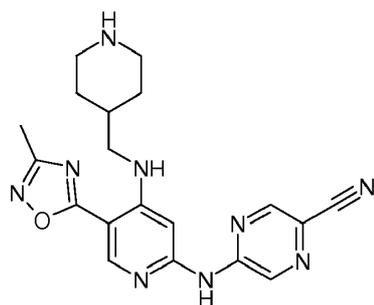
(Y-102),



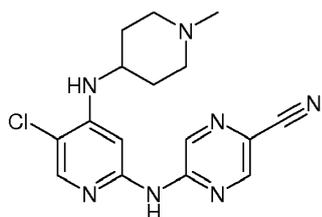
(Y-103),



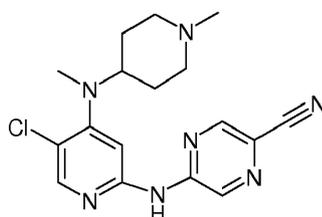
(Y-104),



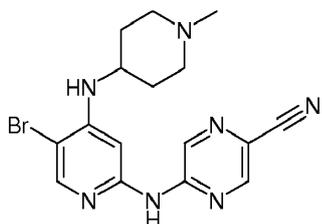
(Y-107),



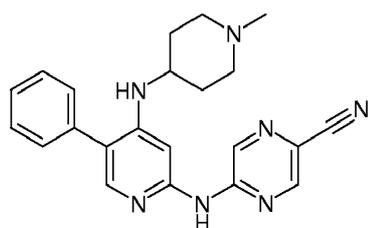
(Y-108),



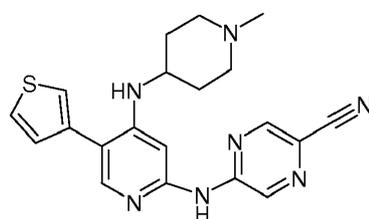
(Y-109),



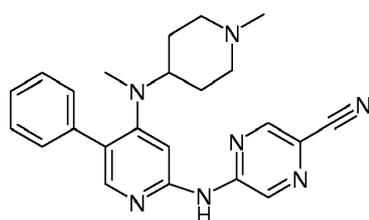
(Y-110),



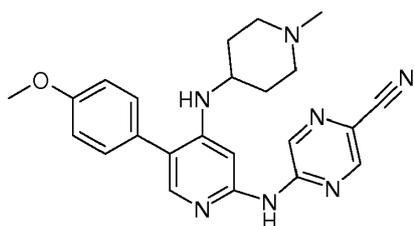
(Y-111),



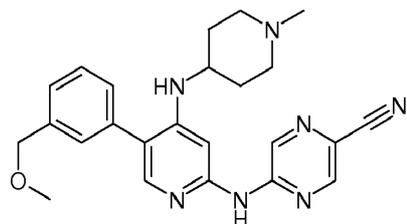
(Y-112),



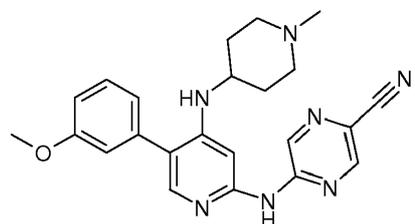
(Y-113),



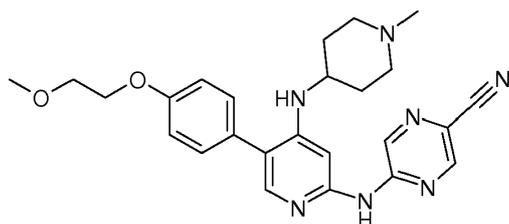
(Y-114),



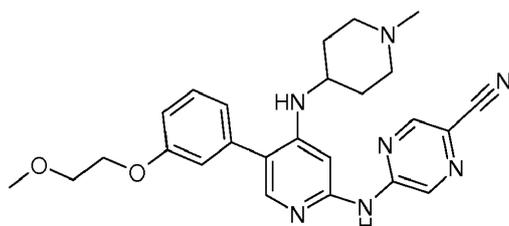
(Y-115),



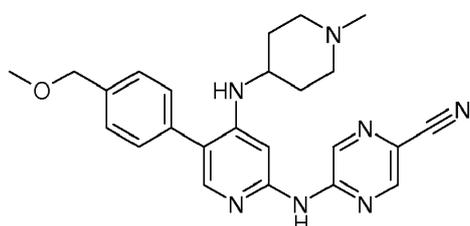
(Y-116),



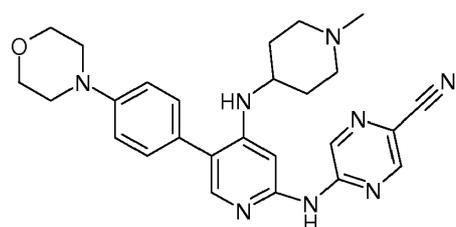
(Y-117),



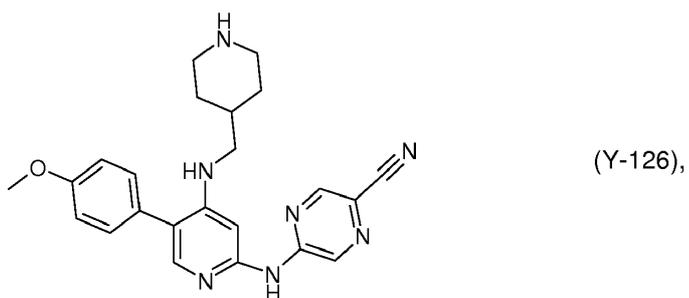
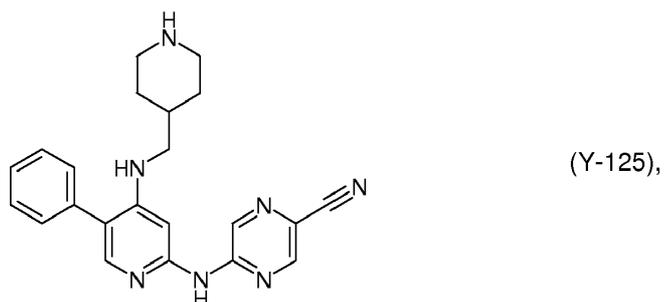
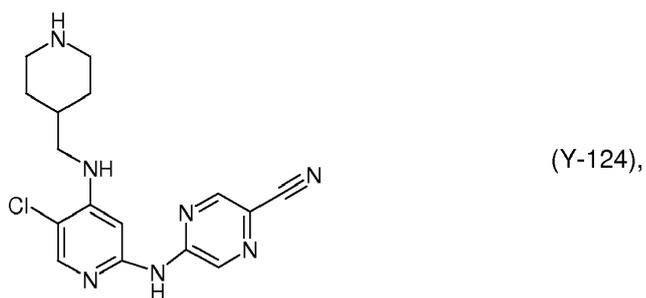
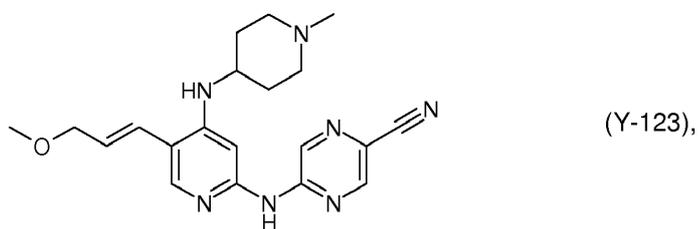
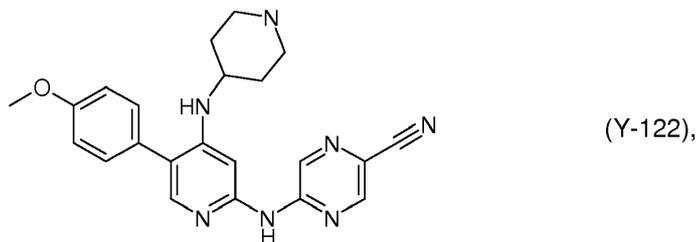
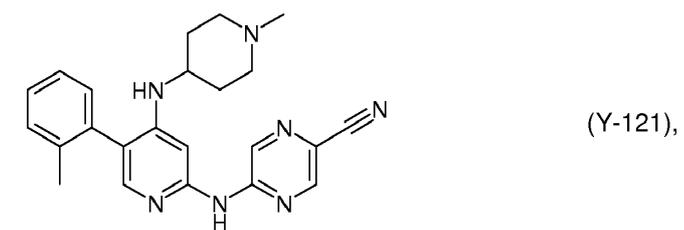
(Y-118),

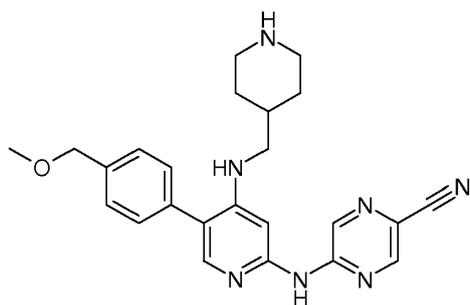


(Y-119),

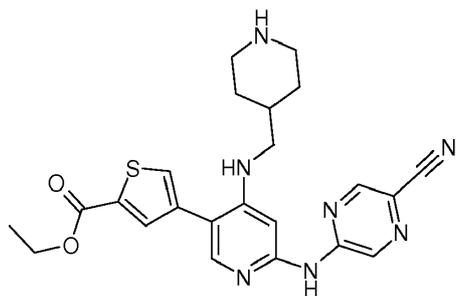


(Y-120),

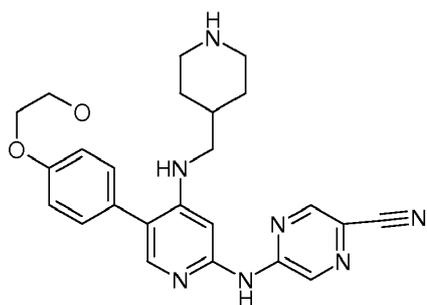




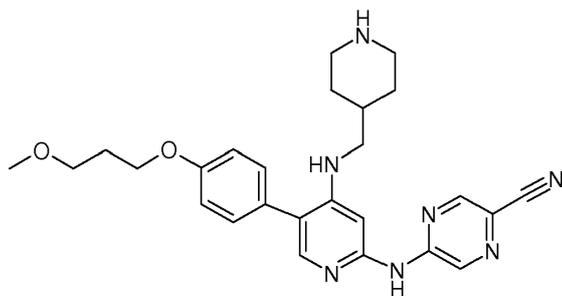
(Y-127),



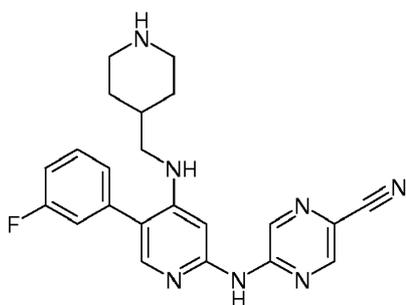
(Y-128),



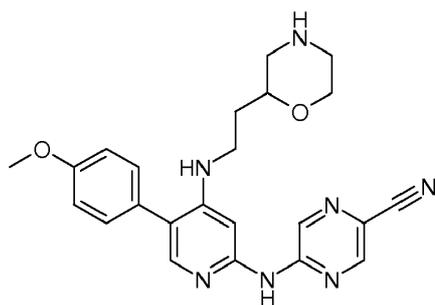
(Y-129),



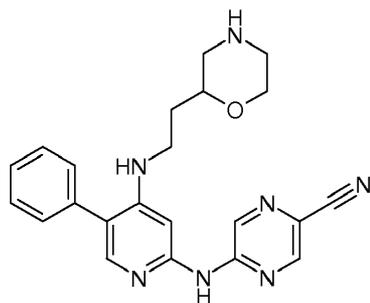
(Y-133),



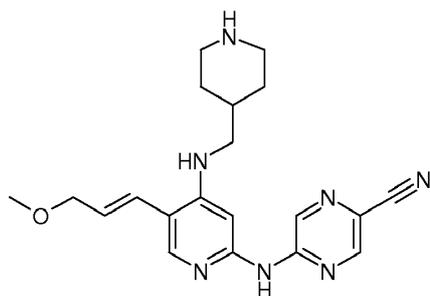
(Y-135),



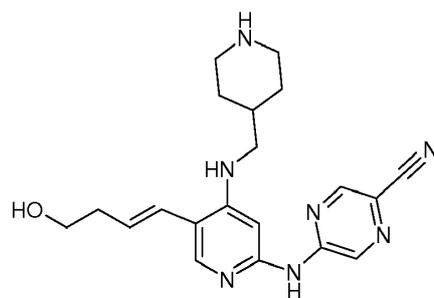
(Y-137),



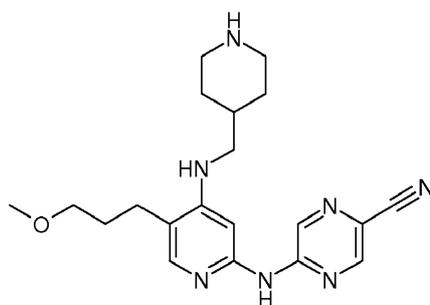
(Y-138),



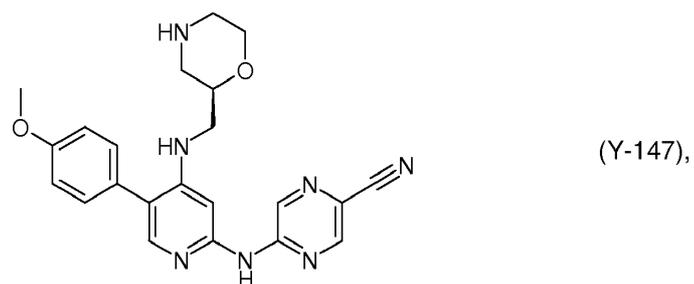
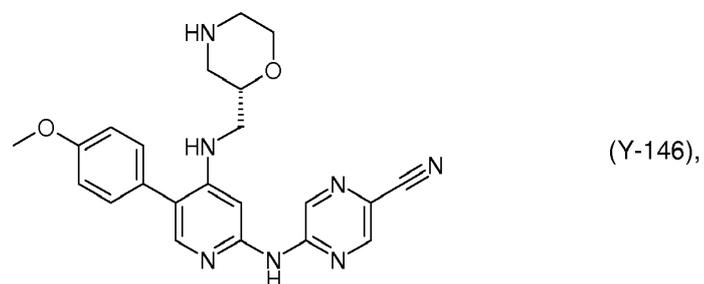
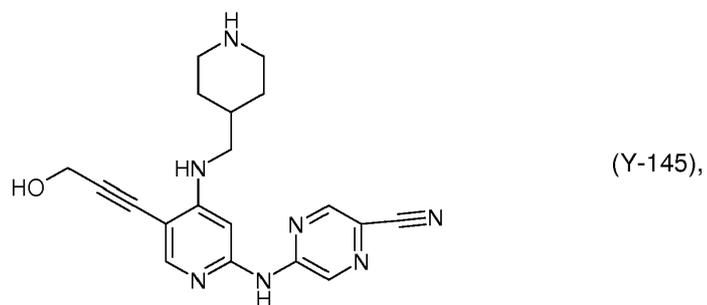
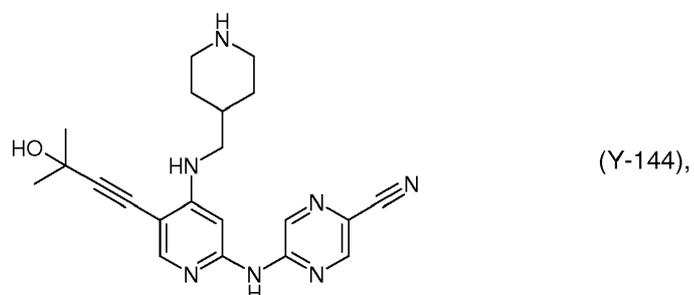
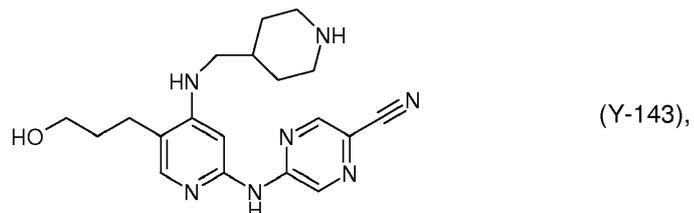
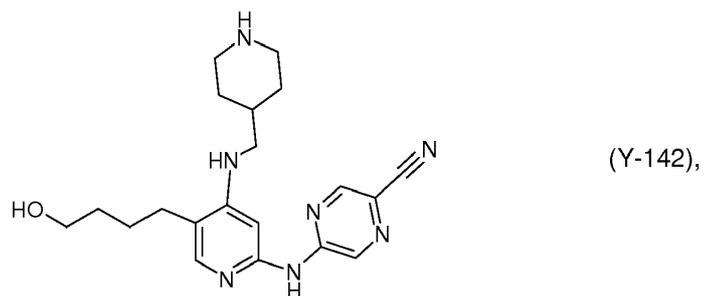
(Y-139),

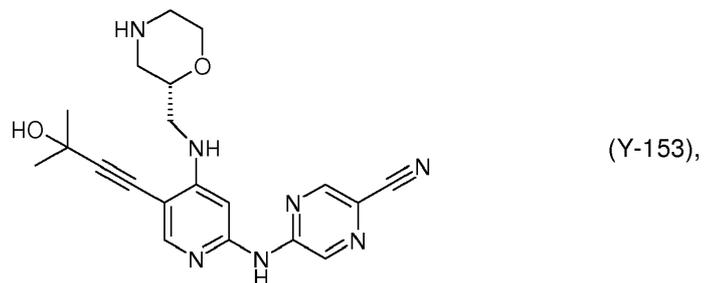
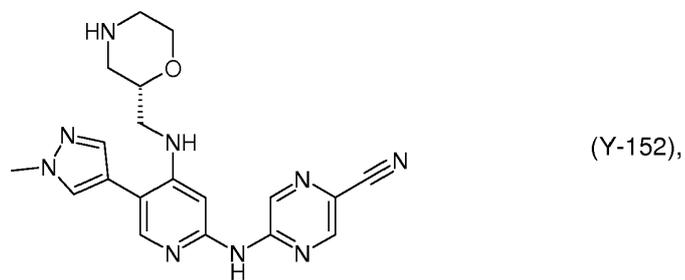
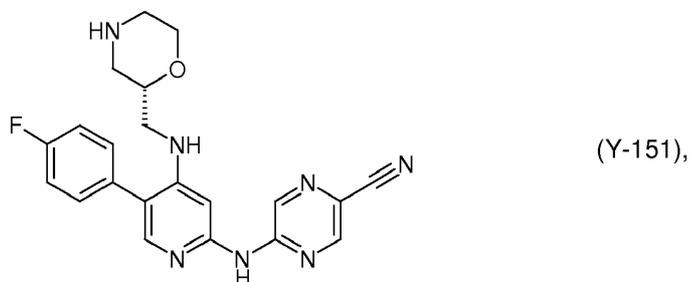
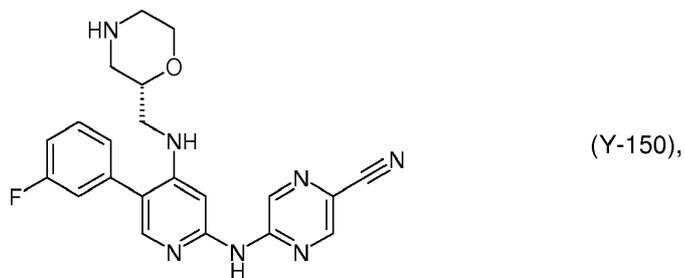
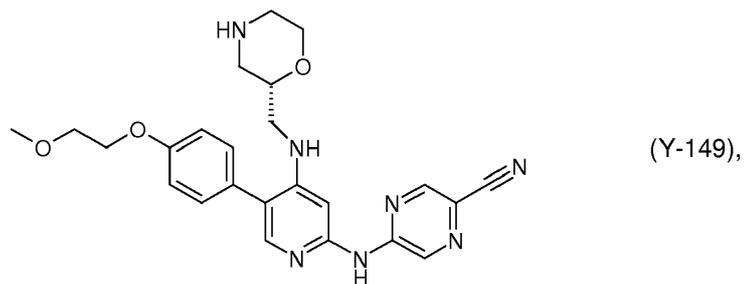
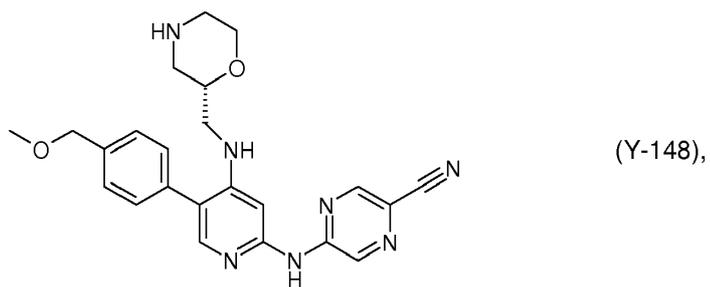


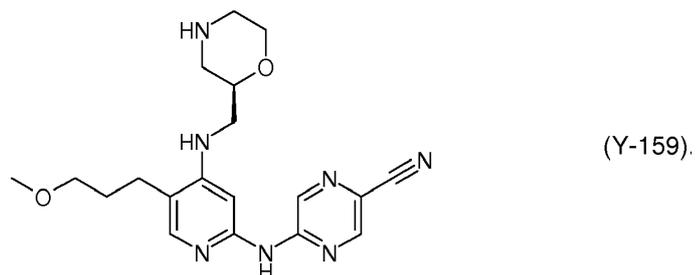
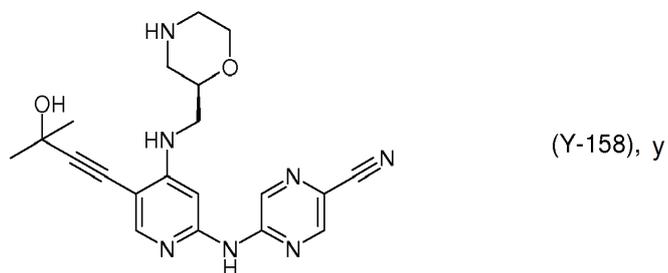
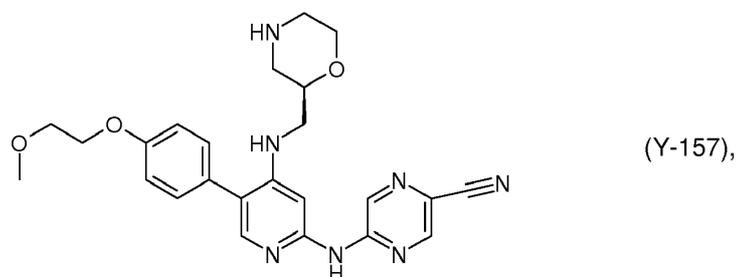
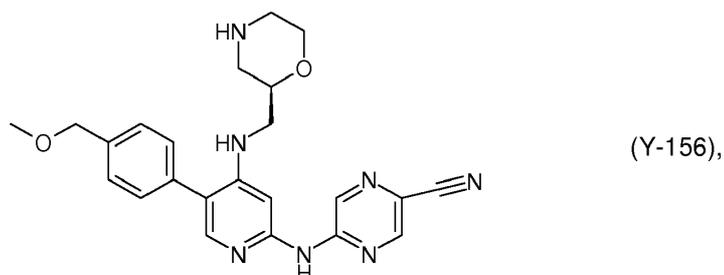
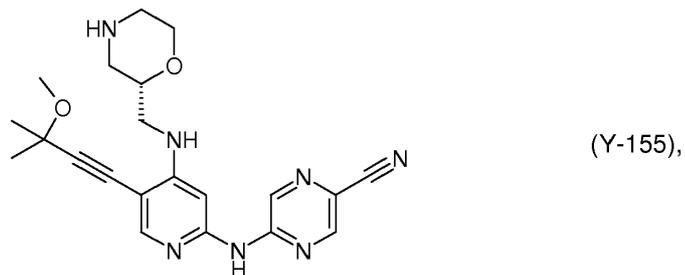
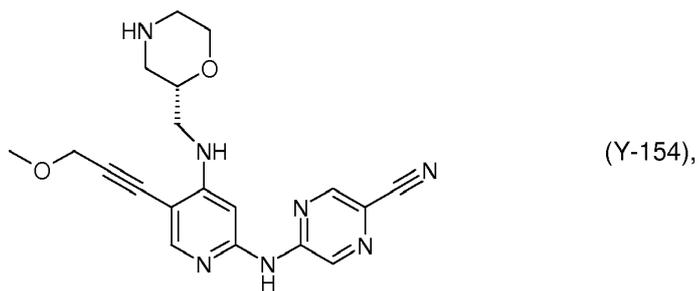
(Y-140),



(Y-141),







21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.
- 5 22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.
23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para su uso en el tratamiento de:
- 10 una enfermedad o una afección que están mediadas por CHK1; o
una enfermedad o una afección que mejoran mediante la inhibición de la función de cinasa CHK1; o
una afección proliferativa; o
cáncer; o
cáncer p53; o
15 cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, melanoma o glioma.
24. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 23, en el que el tratamiento comprende adicionalmente el tratamiento con uno o más de otros agentes seleccionados entre: (a) un inhibidor de la ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente dañino para el ADN; (c) un antimetabolito o un inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a los microtúbulos; y (e) radiación ionizante.
- 20 25. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de:
- 25 una enfermedad o una afección que están mediadas por CHK1; o
una enfermedad o una afección que mejoran mediante la inhibición de la función de cinasa CHK1; o
una afección proliferativa; o
cáncer; o
cáncer p53; o
30 cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, melanoma o glioma.
26. Uso de acuerdo con la reivindicación 25, en el que el tratamiento comprende adicionalmente el tratamiento con uno o más de otros agentes seleccionados entre: (a) un inhibidor de la ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente dañino para el ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a los microtúbulos; y (e) radiación ionizante.